



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월01일
 (11) 등록번호 10-0843053
 (24) 등록일자 2008년06월25일

(51) Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)*C07D 405/06* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7014320

(22) 출원일자 2006년07월14일

심사청구일자 2006년07월18일

번역문제출일자 2006년07월14일

(65) 공개번호 10-2006-0126720

(43) 공개일자 2006년12월08일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/000095

국제출원일자 2005년01월07일

(87) 국제공개번호 WO 2005/067933

국제공개일자 2005년07월28일

(30) 우선권주장

60/537,080 2004년01월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 99-037643

WO 03-095434

WO 03-068772

전체 청구항 수 : 총 67 항

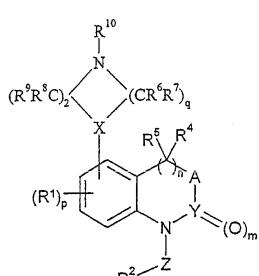
심사관 : 양인수

(54) 중추 신경계 질환의 치료를 위한 5-하이드록시트립트아민수용체(5-HT)의 조절제로서 1-벤질-5-페페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 유도체 및 각각의 1H-벤조(1,2,6)티아다이아진-2,2-다이옥사이드 및 1,4-다이하이드로-벤조(D)(1,3)옥사진-2-온 유도체

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 퀴나졸리논 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

Y는 C 또는 S이고;

m은 Y가 C인 경우 1이고, Y가 S인 경우 m은 2이고;

n은 1 또는 2이고;

p는 0 내지 3이고;

q는 1 내지 3이고;

Z는 $-(CR^aR^b)_r-$ 또는 $-SO_2-$ 이고, 이때 r은 0 내지 2이고, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

X는 CH 또는 N이고;

R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고; 바람직하게 R^2 는 아릴, 보다 바람직하게는 하나 이상의 트라이플루오로메틸, 할로, 사이아노, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

A 는 $-NR^3-$ 또는 $-O-$ 이고, 이때 R^3 는 수소, 알킬, 아실, 아미도알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이고;

다른 치환체들은 청구항에 정의되어 있다.

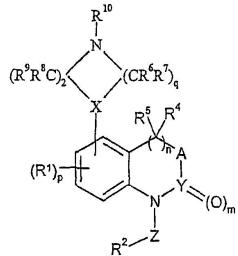
상기 화합물은 5-하이드록시트립트아민 수용체의 조절제이며, 정신병, 정신분열증, 조울증, 신경 장애, 기억 장애, 주의력 결핍 장애, 과Kin증병, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 섭식 장애 및 헌팅تون병과 같은 중추 신경계 질환의 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

7-(6-[1,4]다이아제핀-1-일-2,2-다이옥소-3,4-다이하이드로-2H-2 λ^6 -벤조[1,2,6]티아다이아진-1일메틸)-나프탈렌-2-카복스아미딘을 제외한 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 식에서,

Y는 C 또는 S이고;

Y가 C인 경우 m은 1이고, Y가 S인 경우 m은 2이며;

n은 1 또는 2이고;

p는 0 내지 3이고;

q는 1 내지 3이고;

Z는 -(CR^aR^b)_r- 또는 -SO₂-이고, 이때 r은 0 내지 2이고, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₁₂알킬이고;

X는 N이고;

R¹은 각각 독립적으로 할로, C₁-C₁₂알킬, 할로C₁-C₁₂알킬, 헤테로C₁-C₁₂알킬, C₁-C₁₂알콕시, 사이아노, -S(0)s-R^c, -C(=O)-NR^cR^d, -SO₂-NR^cR^d, -N(R^c)-C(=O)-R^d 또는 -C(=O)R^c이고, 이때 s는 0 내지 2이고, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₁₂알킬이고;

R²는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 이때 아릴은 페닐, 나프틸, 나프탈레닐, 웬안트릴, 플루오레닐, 인데닐, 웬탈레닐, 아줄레닐, 옥시다이페닐, 바이페닐, 메틸렌다이페닐, 아미노다이페닐, 다이페닐설피딜, 다이페닐설포닐, 다이페닐아이소프로필리데닐, 벤조다이옥사닐, 벤조퓨라닐, 벤조다이옥실릴, 벤조피라닐, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사지노닐, 벤조피페라디닐, 벤조피페라지닐, 벤조피롤리디닐, 벤조모폴리닐, 메틸렌다이옥시페닐 및 에틸렌다이옥시페닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 헤테로아릴은 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 피라지닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티오페닐, 퓨라닐, 피라닐, 피리딜, 피리디닐, 피리다질, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤조퓨릴, 벤조티오페닐, 벤조티오피라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조피라닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 트라이아졸릴, 트라이아지닐, 퀴녹살리닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 아제피닐, 다이아제피닐 및 아크리디닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

A는 -NR³- 또는 -O-이고, 이때 R³는 독립적으로 수소, C₁-C₁₂알킬, 아실, 아미도C₁-C₁₂알킬, 하이드록시C₁-C₁₂알킬 또는 C₁-C₁₂알콕시C₁-C₁₂알킬이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₁₂알킬이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 그의 공유 탄소와 함께 질소 또는 산소 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있으며;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

$n \geq 1$ 인 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

Z 가 $-(CR^aR^b)_r-$ 이고, 이때 R^a , R^b 및 $r \geq 1$ 항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

X 가 N 이고 $q \geq 2$ 인 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

$r \geq 1$ 인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

R^a 및 R^b 가 수소인 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

R^2 가 하나 이상의 트라이플루오로메틸, 할로, 사이아노, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸인 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

R^2 가 페닐, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이할로페닐, 2,4-다이할로페닐, 2,5-다이할로페닐, 2,6-다이할로페닐, 3,4-다이할로페닐, 3,5-다이할로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐 또는 2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨라닐이고, 상기 할로가 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로인 화합물.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

$p \geq 0$ 또는 1 이고, R^1 이 할로, C_1-C_{12} 알킬, 할로 C_1-C_{12} 알킬 또는 C_1-C_{12} 알콕시인 화합물.

청구항 10

제 7 항에 있어서,

A 가 $-NR^3-$ 이고, 이때 R^3 가 제 1 항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

R^4 및 R^5 가 수소인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

R^3 가 수소인 화합물.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

R^3 가 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 14

제 10 항에 있어서,

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 이 수소인 화합물.

청구항 15

제 6 항에 있어서,

R^2 가 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 피라지닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티오페닐, 퓨라닐, 피라닐, 피리딜, 피리디닐, 피리다질, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미딜, 쿼놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤조퓨릴, 벤조티오페닐, 벤조티오피라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조피라닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 트라이아졸릴, 트라이아지닐, 쿼녹살리닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 쿼놀리지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 아제피닐, 다이아제피닐 및 아크리디닐로 구성된 군으로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴인 화합물.

청구항 16

제 7 항에 있어서,

A가 -0-인 화합물.

청구항 17

제 6 항에 있어서,

Y가 C이고, m이 1인 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 폐닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

R^2 가 폐닐, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이할로페닐, 2,4-다이할로페닐, 2,5-다이할로페닐, 2,6-다이할로페닐, 3,4-다이할로페닐, 3,5-다이할로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐 또는 2,2-다이메틸-2,3-다이

하이드로-벤조퓨라닐이고, 상기 할로가 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로인 화합물.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

p 가 0 또는 1이고, R^1 이 할로, C_1-C_{12} 알킬, 할로 C_1-C_{12} 알킬 또는 C_1-C_{12} 알콕시인 화합물.

청구항 21

제 18 항에 있어서,

R^4 및 R^5 가 수소인 화합물.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

A 가 $-NR^3-O-$ 이고, 이때 R^3 가 제 1 항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

R^3 가 수소인 화합물.

청구항 24

제 22 항에 있어서,

R^3 가 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 25

제 21 항에 있어서,

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 이 수소인 화합물.

청구항 26

제 6 항에 있어서,

Y 가 S 이고, m 이 2인 화합물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

A 가 $-O-$ 인 화합물.

청구항 28

제 26 항에 있어서,

R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸인 화합물.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

R^2 가 페닐, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이할로페닐, 2,4-다이할로페닐, 2,5-다이할로페닐,

2,6-다이 할로페닐, 3,4-다이 할로페닐, 3,5-다이 할로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐 또는 2,2-다이 메틸-2,3-다이 하이드로-벤조퓨라닐이고, 상기 할로가 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로인 화합물.

청구항 30

제 28 항에 있어서,

p 가 0 또는 1이고, R^1 이 할로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시인 화합물.

청구항 31

제 28 항에 있어서,

R^4 및 R^5 가 수소인 화합물.

청구항 32

제 28 항에 있어서,

A 가 $-NR^3-\sigma$ 이고, 이때 R^3 가 제 1 항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

R^3 가 수소인 화합물.

청구항 34

제 32 항에 있어서,

R^3 가 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 35

제 31 항에 있어서,

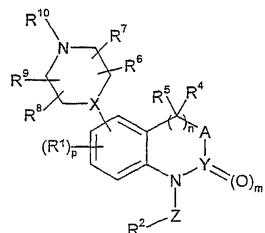
R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 이 수소인 화합물.

청구항 36

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물:

화학식 II



상기 식에서,

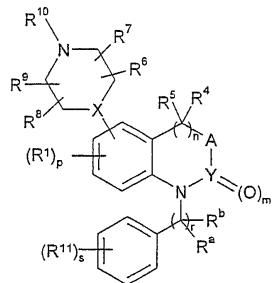
X, Y, Z, A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m , n 및 p 는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 37

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물:

화학식 III



상기 식에서,

s는 0 내지 4이고;

R¹¹은 각각 독립적으로 C₁-C₁₂알킬, C₁-C₁₂알콕시, 할로, 사이아노 또는 할로C₁-C₁₂알킬이고;

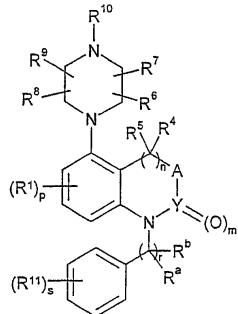
X, Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, m, n, p 및 r은 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

하기 화학식 IV의 화합물:

화학식 IV



상기 식에서,

Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, m, n, p, r 및 s는 제 37 항에 정의된 바와 같다.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

r이 1이고, R^a 및 R^b가 수소인 화합물.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

n이 1이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화합물.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

X가 N인 화합물.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

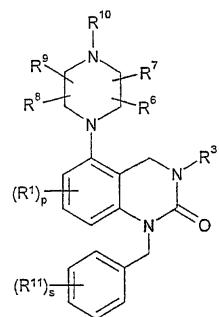
R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 이 수소인 화합물.

청구항 43

제 38 항에 있어서,

하기 화학식 V의 화합물:

화학식 V



상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p 및 s는 제 38 항에 정의된 바와 같다.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 이 수소인 화합물.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

R^3 가 수소인 화합물.

청구항 46

제 44 항에 있어서,

R^3 가 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 47

제 44 항에 있어서,

R^3 가 아세트아미딜인 화합물.

청구항 48

제 44 항에 있어서,

p가 0 또는 1이고, R^1 이 C_1-C_{12} 알킬, 할로, C_1-C_{12} 알콕시 또는 할로 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 49

제 44 항에 있어서,

s가 1이고, R¹¹이 C₁-C₁₂알킬, 할로, C₁-C₁₂알콕시, 사이아노 또는 할로C₁-C₁₂알킬인 화합물.

청구항 50

제 44 항에 있어서,

s가 0, 1 또는 2이고, R¹¹이 각각 독립적으로 C₁-C₁₂알킬, 할로, C₁-C₁₂알콕시, 사이아노 또는 할로C₁-C₁₂알킬인 화합물.

청구항 51

제 44 항에 있어서,

s가 0, 1 또는 2이고, R¹¹이 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로인 화합물.

청구항 52

제 44 항에 있어서,

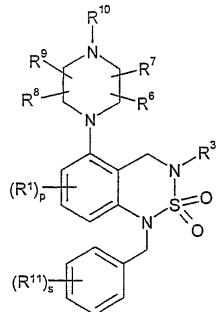
p가 0 또는 1이고, R¹이 메틸, 에틸, 메톡시, 플루오로 또는 트라이플루오로메틸인 화합물.

청구항 53

제 38 항에 있어서,

하기 화학식 VI의 화합물:

화학식 VI



상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, p 및 s는 제 38 항에 정의된 바와 같다.

청구항 54

제 53 항에 있어서,

R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹이 수소인 화합물.

청구항 55

제 54 항에 있어서,

R³가 수소인 화합물.

청구항 56

제 54 항에 있어서,

R^3 가 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 57

제 54 항에 있어서,

R^3 가 아세트아미딜인 화합물.

청구항 58

제 54 항에 있어서,

p 가 0 또는 1이고, R^1 이 C_1-C_{12} 알킬, 할로, C_1-C_{12} 알콕시 또는 할로 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 59

제 54 항에 있어서,

s 가 0, 1 또는 2이고, R^{11} 이 C_1-C_{12} 알킬, 할로, C_1-C_{12} 알콕시, 사이아노 또는 할로 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 60

제 54 항에 있어서,

s 가 2이고, R^{11} 이 각각 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬, 할로, C_1-C_{12} 알콕시, 사이아노 또는 할로 C_1-C_{12} 알킬인 화합물.

청구항 61

제 54 항에 있어서,

p 가 0 또는 1이고, R^1 이 메틸, 에틸, 메톡시, 플루오로 또는 트라이플루오로메틸인 화합물.

청구항 62

제 58 항에 있어서,

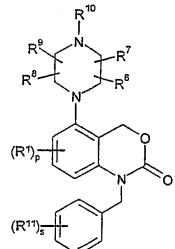
s 가 0, 1 또는 2이고, R^{11} 이 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로인 화합물.

청구항 63

제 38 항에 있어서,

하기 화학식 VII의 화합물:

화학식 VII



상기 식에서,

R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p 및 s 는 제 38 항에 정의된 바와 같다.

청구항 64

제 1 항에 있어서,

다음에서 선택된 화합물:

- 1-벤질-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(4-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(2-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(3,4-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(3,4-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(2,3-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(2,3-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(2-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-(4-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 3-(3-메틸-2-옥소-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-1-일 메틸)-벤조나이트릴;
- 3-에틸-1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 2-(1-벤질-2-옥소-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)-아세트아마이드;
- 1-벤질-3-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 2-[1-(3-플루오로-벤질)-2-옥소-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-3-일]-아세트아마이드;
- 1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
- 1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-벤질-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(2-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(4-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(3,4-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;
- 1-(2,3-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;

1-(2,3-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;

1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;

1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;

1-벤질-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온;

1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온;

1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온;

1-벤질-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(3-클로로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2,3-다이플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(4-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(3-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-클로로-벤질)-7-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-플루오로-벤질)-7-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드;

1-(2,3-다이메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일메틸)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2,6-다이메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-벤질-5-피페라진-1-일-7-트라이플루오로메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(3-플루오로-벤질)-7-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-벤질-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

7-에틸-1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

7-에틸-1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-클로로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2,6-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-7-트라이플루오로메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-7-트라이플루오로메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-벤질-6-플루오로-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(3-클로로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2,3-다이플루오로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2-플루오로-벤질)-7-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

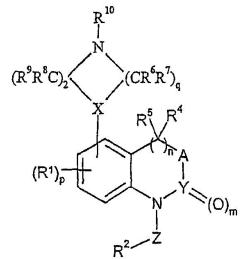
1-(3-플루오로-벤질)-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;

1-(2,6-다이플루오로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온;
 7-에틸-5-피페라진-1-일-1-(2-트라이플루오로메틸-벤질)-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온; 및
 1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-7-트라이플루오로메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온.

청구항 65

약학적으로 허용되는 담체와 함께 효과량의 하기 화학식 I의 화합물을 포함하는, 정신병, 정신분열증, 조울증, 신경 장애, 기억 장애, 주의력 결핍 장애, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 섭식 장애 및 헌팅تون병으로 구성된 군으로부터 선택된 중추 신경계 질환 상태를 치료하기 위한 약학 조성물:

화학식 I



상기 식에서,

Y는 C이고,

m, n, p 및 q는 각각 1이며,

Z는 CH₂이고,

X는 N이며,

R¹은 할로C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알킬이고,

R²는 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이며,

A는 -NH-O]고,

R⁴ 내지 R¹⁰은 각각 수소이다.

청구항 66

삭제

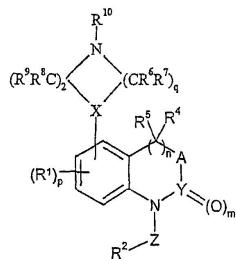
청구항 67

삭제

청구항 68

약학적으로 허용되는 담체와 함께 효과량의 하기 화학식 I의 화합물을 포함하는, 기능성 장 질환 또는 과민성 장 증후군을 치료하기 위한 약학 조성물:

화학식 I



상기 식에서,

Y는 C이고,

m, n, p 및 q는 각각 1이며,

Z는 CH₂이고,

X는 N이며,

R¹은 할로C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알킬이고,

R²는 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이며,

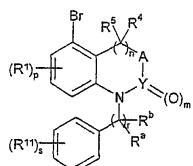
A는 -NH-이고,

R⁴ 대지 R¹⁰은 각각 수소이다.

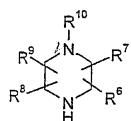
청구항 69

하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 해테로사이클릭 아민과 반응시켜 제 38 항의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 제 38 항의 화합물의 제조 방법:

화학식 1



화학식 2



상기 식에서,

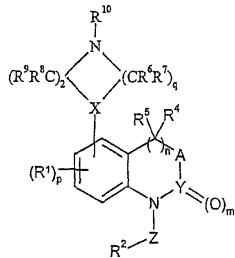
Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a, R^b, m, n, p, r 및 s는 제 37 항에 정의된 바와 같다.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 퀴나졸리논 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구 약물에 관한 것이다:

화학식 I



<2>

상기 식에서,

<3>

Y는 C 또는 S이고;

<4>

m은 Y가 C인 경우 1이고, Y가 S인 경우 m은 2이며;

<5>

n은 1 또는 2이고;

<6>

p는 0 내지 3이고;

<7>

q는 1 내지 3이고;

<8>

Z는 $-(CR^aR^b)_r-$ 또는 $-SO_2-$ 이고, 이때 r은 0 내지 2이고, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

<9>

X는 CH 또는 N이고;

<10>

R^1 은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 사이아노, $-S(O)_sR^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-$, NR^cR^d , $-N(R^c)-C(=O)-R^d$ 또는 $-C(=O)R^c$ 이고, 이때 s는 0 내지 2이고, R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

<11>

R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 단 R^2 는 폼아마이디닐 기로 치환된 페닐이 아니고; 바람직하게, R^2 는 아릴, 보다 바람직하게는 하나 이상의 트라이플루오로메틸, 할로, 사이아노, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

<12>

A는 $-NR^3-$ 또는 $-O-$ 이고, 이때 R^3 는 수소, 알킬, 아실, 아미도알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이고, 바람직하게 R^3 는 수소, 알킬 또는 아미도알킬이고;

<13>

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^4 및 R^5 중 하나는 R^3 및 그 사이의 원자와 함께 질소 또는 산소 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있으며;

<14>

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 중 하나는 R^{10} 및 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R^6 및 R^7 중 하나는 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R^6 및 R^7 중 하나는 R^8 및 R^9 중 하나 및 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있다.

<15>

본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물, 약제의 제조를 위한 그의 용도 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<16>

뇌에서 주요 조절 신경전달물질로서 신경전달물질 5-하이드록시트립트아민(5-HT)의 작용은 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 및 5-HT7로 지칭되는 다수의 수용체 부류를 통해 매개된다. 뇌에서의 5-HT6 수용체 mRNA의 높은 수준을 기준으로, 5-HT6 수용체는 중추 신경계 질환의 병리학 및 치료에 있어 특정 역할을 할 수 있다고 하였다. 특히, 5-HT2 선택성 및 5-HT6 선택성 리간드는 특정 CNS 질환, 예를 들면, 파킨슨병, 헌팅تون병, 불안, 우울증, 조울병, 정신병, 간질, 강박 장애, 기분 장애, 편두통, 알츠하이머병(인지 기억력 향

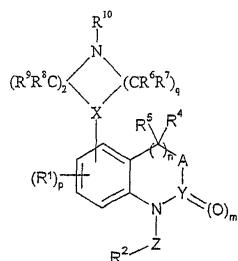
상), 수면 장애, 섭식 장애, 예를 들어, 식욕부진, 대식증 및 비만, 공황 발작, 정좌불능, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조다이아제핀과 같은 약물 남용의 금단증상, 정신분열증, 및 또한 척추 외상 및/또는 뇌수종과 같은 두부 손상과 관련된 장애의 치료에 잠재적으로 유용한 것으로 확인되었다. 상기 화합물은 또한 특정 위장관(GI) 장애, 예를 들면, 기능성 장 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다(예를 들면, 문헌 [B.L. Roth et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 1403-1412, 1994; D.R. Sibley et al., *Mol. Pharmacol.*, **43**, 320-327, 1993; A.J. Sleight et al., *Neurotransmission*, **11**, 1-5, 1995; and A.J. Sleight et al., *Serotonin ID Research Alert*, **2**(3), 115-118, 1997]을 참조하시오).

<18> 몇몇 5-HT6 및 5-HT2A 조절제가 밝혀졌지만, 5-HT6 수용체, 5-HT2A 수용체 또는 이들 둘 다를 조절하는데 유용한 화합물에 대한 요구가 계속 존재한다.

발명의 상세한 설명

<19> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:

<20> 화학식 I



<21>

<22> 상기 식에서,

<23> Y는 C 또는 S이고;

<24> m은 Y가 C인 경우 1이고, Y가 S인 경우 m은 2이며;

<25> n은 1 또는 2이고;

<26> p는 0 내지 3이고;

<27> q는 1 내지 3이고;

<28> Z는 $-(CR^aR^b)_r$ - 또는 $-SO_2-$ 이고, 이때 r은 0 내지 2이고, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

<29> X는 CH 또는 N이고;

<30> R¹은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 사이아노, $-S(O)_sR^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$ 또는 $-C(=O)R^c$ 이고, 이때 s는 0 내지 2이고, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

<31> R²는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 단 R²는 폼아마이디닐 기로 치환된 폐닐이 아니고; 단 바람직하게, R²는 아릴, 보다 바람직하게는 하나 이상의 트라이플루오로메틸, 할로, 사이아노, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 폐닐이고;

<32> A는 $-NR^3$ - 또는 $-O-$ 이고, 이때 R³는 수소, 알킬, 아실, 아미도알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이고, 바람직하게 R³는 수소, 알킬 또는 아미도알킬이고;

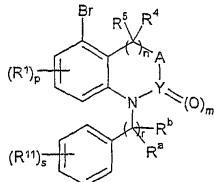
<33> R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 R³ 및 그 사이의 원자와 함께 질소 또는 산소 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있으며;

<34> R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R⁶ 및 R⁷ 중 하나는 R¹⁰ 및 그들이 결합된

원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R⁶ 및 R⁷ 중 하나는 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R⁸ 및 R⁹ 중 하나 및 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있다.

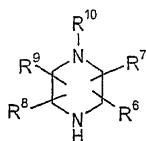
<35> 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다. 특정 태양에서, 본 발명의 방법은 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 헤테로사이클릭 아민과 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 수득하는 것을 포함할 수 있다:

화학식 1



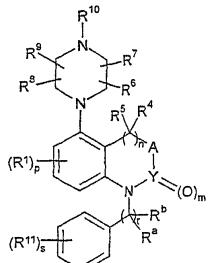
<36>

화학식 2



<37>

화학식 IV



<38>

상기 식에서,

<40> Y, A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a 및 R^b, m, n, p, r 및 s는 본원에서 정의한 바와 같다.

<41> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 및 약제를 제조하기 위한 그의 용도를 제공한다.

<42> 본 발명은 치환된 퀴놀리논 화합물, 관련된 조성물, 치료제로서의 사용 방법, 및 그의 제조 방법을 제공한다. 특정 태양에서, 본 발명은 피페라지닐-치환된 퀴놀리논 화합물 및 관련된 약학 조성물, 및 중추신경계(CNS) 질환 및 위장관 질환의 치료에 있어 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

<43> 본원에 인용된 모든 문현들은 본원에 그대로 참고로 인용된다.

<44> 달리 언급하지 않는 한, 명세서 및 청구의 범위를 포함하여 본 출원에 사용된 하기의 용어들은 하기에 나타낸 정의를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구의 범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "하나의(a, an)" 및 "그(the)"는 달리 명확히 언급하지 않는 한 복수의 대상을 포함함을 주지해야 한다.

<45> "작용물질"은 또 다른 화합물 또는 수용체 부위의 활성을 증대시키는 화합물을 말한다.

<46> "알킬"은 1 내지 12개의 탄소원자를 가지며, 탄소 및 수소 원자로만 이루어진, 1가의 선형 또는 분지된 포화 탄화수소 잔기를 의미한다. "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자로 된 알킬기(즉, "C₁-C₆ 알킬")를 말한다. 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소뷰틸, 2급-뷰틸, 3급-뷰틸, 펜틸, n-헥실, 옥틸, 도데실 등이 포함되나 이로 한정되지는 않는다.

<47> "알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는

분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 2,2-다이메틸에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 뷰틸렌, 웬틸렌 등을 의미한다.

<48> "알케닐렌"은 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 선형 불포화 2가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 6개의 탄소원자를 갖는 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 에테닐렌(-CH=CH-), 2,2-다이메틸에테닐렌, 프로페닐렌, 2-메틸프로페닐렌, 뷰테닐렌, 웬테닐렌 등을 의미한다.

<49> "알콕시"는 화학식 -OR의 잔기를 의미하고, 이때 R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 잔기이다. 알콕시 잔기의 예로는 메톡시, 에톡시, 아이소프로록시 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<50> "길항물질"은 또 다른 화합물 또는 수용체 부위의 작용을 감소시키거나 방해하는 화합물을 말한다.

<51> "아릴"은 모노-, 바이- 또는 트라이사이클릭 방향족 고리로 이루어진 1가 사이클릭 방향족 탄화수소 잔기를 의미한다. 아릴기는 본원에서 정의한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 아릴 잔기의 예로는, 그의 부분 수소화된 유도체들을 포함하여, 페닐, 나프틸, 나프탈레닐, 웬안트릴, 플루오레닐, 인데닐, 웬탈레닐, 아줄레닐, 옥시다이페닐, 바이페닐, 메틸렌다이페닐, 아미노다이페닐, 다이페닐설퍼딜, 다이페닐설포닐, 다이페닐아이소프로필리데닐, 벤조다이옥사닐, 벤조퓨라닐, 벤조다이옥실릴, 벤조피라닐, 벤즈옥사지닐, 벤즈옥사지노닐, 벤조피페라디닐, 벤조피페라지닐, 벤조피롤리디닐, 벤조모폴리닐, 메틸렌다이옥시페닐, 에틸렌다이옥시페닐 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<52> "아릴렌"은 2가 아릴 라디칼을 의미하며, 이때 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. "아릴렌"으로는, 예를 들면, 오쏘-, 메타- 및 파라-페닐렌(각각 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌 및 1,4-페닐렌)이 포함되며, 이들은 본원에 정의된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

<53> "아릴알킬" 및 "아르알킬"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 라디칼 $-R^aR^b$ (이때, R^a 는 본원에서 정의한 바와 같이 알킬렌기이고 R^b 는 아릴기이다)를 의미하며; 예를 들면, 벤질, 페닐에틸, 3-(3-클로로페닐)-2-메틸펜틸 등이 아릴알킬의 예이다.

<54> "사이클로알킬"은 모노- 또는 바이사이클릭 고리로 이루어진 포화 카보사이클릭 잔기를 의미한다. 사이클로알킬은 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 이때 각각의 치환체는 독립적으로, 달리 언급하지 않는 한, 하이드록시, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬, 아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노이다. 사이클로알킬 잔기의 예로는 특히 그들의 부분 불포화 유도체, 예를 들면, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐 등을 포함하여, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<55> "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R'R''$ 의 잔기를 의미하며, 이때 R' 는 본원에 정의한 바와 같이, 알킬렌이고, R'' 는 사이클로알킬이다.

<56> "헤테로알킬"은 1, 2 또는 3개의 수소 원자가 $-OR^a$, $-NR^bR^c$ 및 $-S(O)_nR^d$ (여기서, n은 0 내지 2의 정수이다)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하며, 이때 헤테로알킬 라디칼의 결합 지점은 탄소원자를 거치는 것으로 이해되며, 여기서, R^a 는 수소, 아실, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고; R^b 및 R^c 는 서로 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이며; n이 0인 경우, R^d 는 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고, n이 1 또는 2인 경우, R^d 는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노이다. 대표적인 예로는 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸, 2,3-다이하이드록시프로필, 1-하이드록시메틸에틸, 3-하이드록시뷰틸, 2,3-다이하이드록시뷰틸, 2-하이드록시-1-메틸프로필, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸설포닐에틸, 아미노설포닐메틸, 아미노설포닐에틸, 아미노설포닐프로필, 메틸아미노설포닐메틸, 메틸아미노설포닐에틸, 메틸아미노설포닐프로필 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<57> "헤테로아릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 C인 방향족 고리를 하나 이상 가지며 5 내지 12개 고리 원자로 된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 1가 라디칼을 의미하며, 이때 상기 헤테로아릴 라디칼의 결합 지점은 상기 방향족 고리 위에 존재할 것으로 이해된다. 헤테로아릴 고리는 본원에서 정의한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤�테로아릴 잔기의 예로는, 그

의 부분적으로 수소화된 유도체들을 포함하여, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사사이아졸릴, 티아사이아졸릴, 피라지닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티오페닐, 퓨라닐, 피라닐, 피리딜, 피리디닐, 피리다질, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤조퓨릴, 벤조티오페닐, 벤조티오피라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사사이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아사이아졸릴, 벤조피라닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 트라이아졸릴, 트라이아지닐, 퀴녹살리닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 아제피닐, 다이아제피닐, 아크리디닐 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<58> "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴 라디칼을 의미하며, 이때 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다. "헤테로아릴렌"은 본원에 정의된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. "헤테로아릴렌"으로는, 예를 들면, 인돌릴렌, 피리미디닐렌 등이 포함된다.

<59> 용어 "할로" 및 "할로겐"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 치환체 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 말한다.

<60> "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 같거나 다른 할로겐으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 예시적인 할로알킬로는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, 퍼플루오로알킬(예를 들면, $-\text{CF}_3$) 등이 포함된다.

<61> "헤테로사이클로아미노"는 하나 이상의 고리 원자가 N, NH 또는 N-알킬이고 나머지 고리 원자가 알킬렌기를 형성하는 포화 고리를 의미한다.

<62> "헤테로사이클릴"은 1, 2, 또는 3 또는 4개의 헤테로원자(질소, 산소 또는 황으로부터 선택됨)를 포함하고, 1 내지 3개의 고리로 이루어지는 1가 포화 잔기를 의미한다. 헤테로사이클릴 고리는 본원에서 정의한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤�테로사이클릴 잔기의 예로는 그의 부분 불포화 유도체들을 포함하여, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제피닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 옥사졸리디닐, 아이소옥사졸리디닐, 모폴리닐, 티아졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 티아사이아졸리디닐, 벤조티아졸리디닐, 벤조아졸릴리디닐, 다이하이드로퓨릴, 테트라하이드로퓨릴, 다이하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 티아모폴리닐, 티아모폴리닐설폐사이드, 티아모폴리닐설폐, 다이하이드로퀴놀리닐, 다이하이드로아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<63> "치환되거나 치환되지 않는"이란, "아릴", "아릴렌", "페닐", "페닐렌", "헤테로아릴", "헤테로아릴렌" 또는 "헤테로사이클릴"과 함께 사용되는 경우, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 하이드록시알킬, 할로, 나이트로, 사이아노, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 아실아미노, 모노-알킬아미노, 다이-알킬아미노, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, $-\text{COR}$ (여기서, R은 수소, 알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다), $-(\text{CR}'\text{R}'')_n-\text{COOR}$ (여기서, n은 0 내지 5의 정수이고, R' 및 R''는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다), 또는 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (여기서, n은 0 내지 5의 정수이고, R' 및 R''는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^a 및 R^b는 서로 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 아릴렌, 페닐, 페닐렌, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로사이클릴을 의미한다.

<64> "이탈기"는 합성 유기 화학에서 그와 통상적으로 관련된 의미를 갖는 기, 즉, 치환 반응 조건하에서 치환가능한 원자 또는 기를 의미한다. 이탈기의 예로는 할로겐, 알케인- 또는 아릴렌설폐닐옥시, 예를 들면, 메테인설폐닐옥시, 에테인설폐닐옥시, 티오메틸, 벤젠설폐닐옥시, 토실옥시, 티에닐옥시 및 다이할로포스피노일옥시, 치환되지 않은 벤질옥시, 아이소프로필옥시, 아실옥시 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<65> "조절제"는 표적과 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용에는 본원에서 정의한 바와 같은 작용물질, 길항물질 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

<66> "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이어서 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 있지만 반드시 일어나는 것은 아니며 그 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 다 포함하는 것을 의미한다.

<67> "질환 상태"는 임의의 질환, 질병, 증상 또는 징후를 의미한다.

<68> "불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 용매가 그와 관련되어 기술되는 반응 조건하에서 불활성인 것을 의미

하며, 예를 들면, 벤젠, 툴루엔, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸폼아마이드, 클로로폼, 메틸렌 클로라이드 또는 다이클로로메테인, 다이클로로에테인, 다이에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올, 3급-뷰탄올, 다이옥시인, 피리딘 등이 포함된다. 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 반응들에 사용된 용매들은 불활성 용매이다.

<69> "약학적으로 허용되는"이란 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로든 달리든 불쾌하지 않은 약학 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하며 동물 및 인간 약제 용도로 허용됨을 의미한다.

<70> 화합물의 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 정의한 바와 같이 약학적으로 허용되며 모 화합물의 바람직한 약리학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 상기 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산에 의해 생성되거나; 또는 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 카포설폰산, 시트르산, 에테인설폰산, 퓨마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루탐산, 글라이콜산, 하이드록시에테인설폰산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메테인설폰산, 뮤콘산, 2-나프탈렌설폰산, 프로피온산, 살리실산, 석신산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 트라이메틸아세트산 등과 같은 유기산에 의해 생성된 산부가염; 또는 모화합물에 존재하는 산성 양자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온 또는 알루미늄 이온으로 치환되는 경우, 또는 유기 또는 무기 염기와 배위되는 경우 생성되는 염이 포함된다. 허용되는 유기 염기로는 다이에탄올아민, 에탄올아민, N-메틸글루카민, 트라이에탄올아민, 트로메타민 등이 포함된다. 허용되는 무기 염기로는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 수산화나트륨이 포함된다.

<71> 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 아세트산, 염산, 황산, 메테인설폰산, 말레산, 인산, 타르타르산, 시트르산, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 아연 및 마그네슘으로부터 생성된 염이다.

<72> 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 언급은 동일한 산 부가염의, 본원에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함함을 주지해야 한다.

<73> 용어 "전구-약물" 및 "전구약물"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 상기 전구약물이 포유동물 대상에 투여될 때 생체내에서 화학식 I에 따른 활성을 모 약물을 방출하는 임의의 화합물을 말한다. 화학식 I 화합물의 전구약물은 변형기(들)이 생체내에서 분해되어 모 화합물을 생성하는 방식으로 화학식 I의 화합물에 존재하는 하나 이상의 작용기(들)을 변형시켜 제조한다. 전구약물은 화학식 I의 화합물에서 하이드록시, 아미노 또는 셀프하이드릴기가 생체내에서 분리되어 유리 하이드록실, 아미노 또는 셀프하이드릴기를 각각 재생할 수 있는 임의의 기에 결합되는 화학식 I의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예로는 화학식 I의 화합물의 하이드록시 작용기의 에스터(예를 들면, 아세테이트, 포메이트 및 벤조에이트 유도체), 카바메이트(예를 들면, N,N-다이메틸아미노카보닐), 아미노 작용기의 N-아실 유도체(예를 들면, N-아세틸) N-만니히(Mannich) 염기, 쉬프(Schiff) 염기 및 엔아미논, 화학식 I 화합물의 케톤 및 알데하이드 작용기의 옥심, 아세탈, 케탈 및 엔올 에스터 등이 포함되나 이로 한정되지는 않는다(문헌 [Bundgaard, H. "Design of Prodrugs", p 1-92, Elsevier, New York-Oxford, 1985] 등 참조).

<74> "보호성 기" 또는 "보호기"는 그의 합성 화학에서 그와 통상적으로 관련된 의미로 또 다른 비보호 반응성 부위에서 선택적으로 화학 반응이 수행될 수 있도록 다작용성 화합물에서 하나의 반응 부위를 선택적으로 차단하는 기를 의미한다. 본 발명의 특정 방법은 반응물에 존재하는 반응성 질소 및/또는 산소 원자를 차단하는 보호기에 의존한다. 예를 들면, "아미노-보호기" 및 "질소 보호기"란 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 합성 절차중의 바람직하지 않는 반응에 대해 질소 원자를 보호하기 위한 유기 기를 말한다. 예시적인 질소 보호기로는 트라이플루오로아세틸, 아세트아미도, 벤질(Bn), 벤질옥시카보닐(카보벤질옥시, CBZ), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, 3급-뷰톡시카보닐(BOC) 등이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 당해 분야의 전문가는 보다 용이한 제거 및 후속 반응을 견디는 능력에 따라 기를 선택하는 방법을 인지할 것이다.

<75> "용매화물"은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정성 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 포획하는 경향을 가진 용매화물을 형성한다. 용매가 물인 경우, 생성된 용매화물은 수화물이며, 용매가 알콜인 경우, 생성된 용매화물은 알콜레이트이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와, 물이 H₂O로 그 분자 상태를 유지하는 물질 중 하나와 결합함으로써 생성되며, 상기 결합은 하나 이상의 수화물을 생성할 수 있다.

<76> "대상"은 포유동물 및 비-포유동물을 의미한다. 포유동물은 인간; 비-인간 영장류, 예를 들면, 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소 및 돼지와 같은 가축; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축; 설치류를 포함한 연구용 동물, 예를 들면, 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함하나 이로 한정되지는 않는 포유류의 임의의

구성원을 의미한다. 비-포유동물의 예로는 조류 등이 포함되나 이로 한정되지는 않는다. "대상"이란 용어는 특정 연령 또는 성별을 의미하지 않는다.

<77> "치료 효과량"은 질환 상태를 치료하기 위해 대상에 투여될 때 질환 상태에 대해 상기 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 치료되는 질환 상태, 치료되는 질환의 중증도, 대상의 연령 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 주치의 또는 수의사의 판단 및 다른 요인들에 따라 달라질 것이다.

<78> 변수에 대해 언급되는 용어 "상기에서 정의한 바와 같은 것" 및 "본원에 정의된 바와 같은 것"은 참고로 변수의 광범위한 정의 뿐 아니라, 있다면 바람직한, 보다 바람직한 및 가장 바람직한 정의를 포함한다.

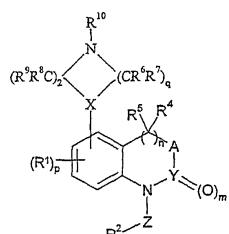
<79> 질환 상태를 "치료하는" 또는 "치료"는 (i) 질환 상태를 예방하는 것, 즉, 질환 상태에 노출되거나 걸리기 쉬울 수 있지만 질환 상태의 증상을 아직 겪지 않거나 나타내지 않은 대상에서 질환 상태의 임상적 증상이 진행되지 않도록 하는 것; (ii) 질환 상태를 억제하는 것, 즉, 질환 상태 또는 그의 임상적 증상의 진행을 저지하는 것, 또는 (iii) 질환 상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태 또는 그의 임상적 증상의 일시적 또는 영구적 퇴보를 야기하는 것을 포함한다.

<80> 화학 반응에 대해 언급될 때, 용어 "처리하는", "접촉시키는" 및 "반응시키는"은 바람직하고/하거나 목적하는 생성물을 생성하기에 적절한 조건하에서 둘 이상의 시약을 부가 또는 혼합함을 의미한다. 바람직하고/하거나 목적하는 생성물을 생성하는 반응은 반드시 초기에 첨가되는 두 시약의 혼합으로부터 바로 생성되지 않을 수도 있음을, 즉 결국 바람직하고/하거나 목적하는 생성물을 생성시키는 혼합물중에 생성되는 하나 이상의 중간체가 존재할 수 있음을 인지해야 한다.

<81> 본원에 나타낸 화학 구조는 ISIS(등록상표) 버전 2.2를 이용하여 제작하였다. 본원의 구조들에서 탄소, 산소 또는 질소 원자상에 나타나는 임의의 개방 원자가는 수소의 존재를 나타낸다.

<82> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:

<83> 화학식 I



<84>

상기 식에서,

<85>

Y는 C 또는 S이고;

<86>

m은 Y가 C인 경우 1이고, Y가 S인 경우 m은 2이며;

<87>

n은 1 또는 2, 바람직하게 n은 1이고;

<88>

p는 0 내지 3이고;

<89>

q는 1 내지 3이고, 바람직하게 q는 2이고;

<90>

Z는 $-(CR^aR^b)_r-$ 또는 $-SO_2-$ 이고, 이때 r은 0 내지 2이고, R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 바람직하게 Z는 $-(CR^aR^b)_r-O-$ 이고, 이때 r은 1이고, R^a 및 R^b 는 수소이고;

<91>

X는 CH 또는 N이고;

<92>

R^1 은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 사이아노, $-S(O)_s-R^c$, $-C(=O)-NR^cR^d$, $-SO_2-NR^cR^d$, $-N(R^c)-C(=O)-R^d$ 또는 $-C(=O)R^c$ 이고, 이때 s는 0 내지 2이고, R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 바람직하게 R^1 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

<93>

R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 단 R^2 는 폼아마이디닐 기

로 치환된 페닐이 아니고; 바람직하게, R^2 는 아릴, 보다 바람직하게는 하나 이상의 트라이플루오로메틸, 할로, 사이아노, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

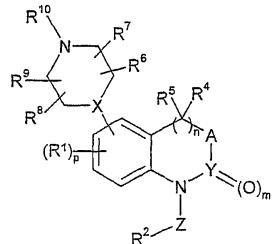
<95> A는 $-NR^3-$ 또는 $-O-$ 이고, 이때 R^3 는 수소, 알킬, 아실, 아미도알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이고, 바람직하게 R^3 는 수소, 알킬 또는 아미도알킬이고;

<96> R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^4 및 R^5 중 하나는 R^3 및 그 사이의 원자와 함께 질소 또는 산소 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있으며;

<97> R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 중 하나는 R^{10} 및 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R^6 및 R^7 중 하나는 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있거나, 또는 R^6 및 R^7 중 하나는 R^8 및 R^9 중 하나 및 그들이 결합된 원자와 함께 3 내지 7원 고리를 형성할 수 있다.

<98> 특정 태양에서, 화학식 I의 화합물을 보다 특히 하기 화학식 II를 가질 수 있다:

화학식 II



<99>

상기 식에서, X, Y, Z, A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m, n 및 p는 본원에서 정의한 바와 같다.

<101> 화학식 I 및 화학식 II의 많은 태양에서, n은 1일 수 있다. 상기 태양에서, Z는 $-(CR^aR^b)_r-$ 일 수 있고, 상기 태양에서 R^a 및 R^b 는 바람직하게는 수소이다. 화학식 I 및 화학식 II의 많은 태양에서, X는 N이고, q는 2이고, 특정 경우에, r은 1이다.

<102>

화학식 I 및 화학식 II의 많은 태양에서, X는 퀴나졸리논 고리 시스템의 5-위치에 결합된다.

<103>

화학식 I 및 화학식 II의 특정 태양에서, R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸이고, 단 R^2 는 폼아마이디닐 기로 치환된 페닐이 아니다. 상기 태양에서 바람직한 R^2 로는 페닐, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이할로페닐, 2,4-다이할로페닐, 2,5-다이할로페닐, 2,6-다이할로페닐, 3,4-다이할로페닐, 3,5-다이할로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨라닐이 포함되며, 이때 각각의 할로는 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 다른 태양에서, R^2 는 하나 이상의 트라이플루오로메틸, 할로, 사이아노, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴일 수 있다.

<104>

화학식 I 및 화학식 II의 특정 태양에서, p는 0 또는 1이고, R^1 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R^1 은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<105>

화학식 I 및 화학식 II의 특정 태양에서, A는 $-NR^3-$ 이다. 상기 태양에서, R^4 및 R^5 는 수소이다. 상기 태양에서, R^3 는 수소일 수 있거나, 또는 R^3 는 알킬일 수 있다. 많은 태양에서, R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 수소이다.

<106>

화학식 I 및 화학식 II의 특정 태양에서, A는 $-O-$ 이다. 화학식 I 및 화학식 II의 특정 태양에서, Y는 C이고, m은 1이다. 상기 태양에서, R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프틸일 수 있

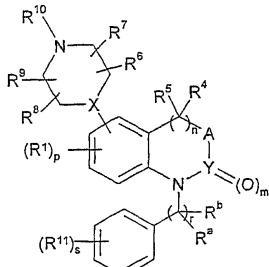
고, 단 R^2 는 품아마이디닐 기로 치환된 폐닐이 아니다. 상기 태양에서, 바람직한 R^2 로는 폐닐, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이할로페닐, 2,4-다이할로페닐, 2,5-다이할로페닐, 2,6-다이할로페닐, 3,4-다이할로페닐, 3,5-다이할로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 2,2,-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨라닐이 포함되며, 이때 각각의 할로는 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. Y가 C이고 m이 1인 태양에서, p는 0 또는 1일 수 있는 반면, R^1 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 상기 태양에서, R^4 및 R^5 는 수소일 수 있다. Y가 C이고 m이 1인 많은 태양에서, A는 $-NR^3$ 이고, R^3 는 수소일 수 있거나, 또는 R^3 는 알킬일 수 있다. 상기 태양에서, R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 은 바람직하게는 수소이다.

<107> 화학식 I 및 화학식 II의 특정 태양에서, Y는 S이고 m은 2이다. 상기 태양에서, A는 -O-이고, 다른 태양에서 A는 $-NR^3$ 이다. 상기 태양에서, R^2 는 치환되거나 치환되지 않은 폐닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 나프탈일 수 있고, 단 R^2 는 품아마이디닐 기로 치환된 폐닐이 아니다. 바람직한 R^2 로는 폐닐, 2-할로페닐, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 2-사이아노페닐, 3-사이아노페닐, 4-사이아노페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-다이할로페닐, 2,4-다이할로페닐, 2,5-다이할로페닐, 2,6-다이할로페닐, 3,4-다이할로페닐, 3,5-다이할로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐 또는 2,2,-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨라닐이 포함되며, 이때 각각의 할로는 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다.

<108> Y가 S이고 m이 2이고 A가 $-NR^3$ -인 화학식 I 및 화학식 II의 태양에서, p는 바람직하게는 0 또는 1이고, R^1 은 할로, 메틸 또는 메톡시이다. 상기 태양에서, R^4 및 R^5 는 수소일 수 있다. R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 또한 수소일 수 있다. 일부 태양에서, R^3 는 수소일 수 있는 반면, 다른 태양에서 R^3 는 알킬일 수 있다.

<109> 특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 보다 특히 하기 화학식 III을 가질 수 있다:

화학식 III



<110>

상기 식에서,

<111>

s는 0 내지 4이고;

<112>

R^{11} 은 각각 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로, 사이아노 또는 할로알킬이고;

<113>

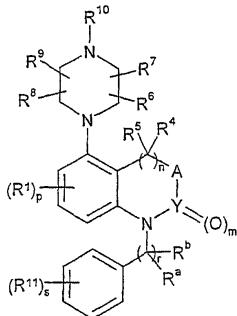
X, Y, A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , m, n, p 및 r은 본원에서 정의한 바와 같다.

<114>

X가 N이고 쿠나졸리논 고리 시스템의 5-위치에서 결합되는 화학식 III의 태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IV로 나타낼 수 있다:

<116>

화학식 IV



<117>

<118> 상기 식에서, Y, A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, m, n, p, r 및 s는 본원에서 정의한 바와 같다.

<119>

화학식 III 및 화학식 IV의 많은 태양에서, n은 1일 수 있다. 상기 태양에서, R^a 및 R^b는 바람직하게는 수소이다. 화학식 III 및 화학식 IV의 많은 태양에서, r은 1이다. 화학식 III 및 화학식 IV의 많은 태양에서, R⁴ 및 R⁵는 수소이다.

<120>

화학식 III 및 화학식 IV의 특정 태양에서, s는 0, 1 또는 2이고, R¹¹은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R¹¹은 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<121>

화학식 III 및 화학식 IV의 특정 태양에서, p는 0 또는 1이고, R¹은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R¹은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<122>

화학식 III 및 화학식 IV의 특정 태양에서, A는 -NR³-이다. 상기 태양에서, R⁴ 및 R⁵는 수소이다. R³는 상기 태양에서 수소일 수 있거나, R³는 알킬일 수 있다. 많은 태양에서, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 수소이다.

<123>

화학식 III 및 화학식 IV의 특정 태양에서, A는 -O-이다.

<124>

화학식 III 및 화학식 IV의 특정 태양에서, Y는 S이고 m은 2이다. 일부 상기 태양에서, A는 -O-인 반면, 다른 태양에서 A는 -NR³-이다. 많은 상기 태양에서 변수 s는 0, 1 또는 2이고, R¹¹은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R¹¹은 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

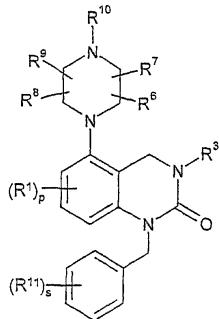
<125>

Y가 S이고, m이 2이고, A가 -NR³-인 화학식 III 및 화학식 IV의 태양에서, p는 바람직하게는 0 또는 1이고 R¹은 할로, 메틸 또는 메톡시이다. 상기 태양에서, R⁴ 및 R⁵는 수소이다. R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹ 또한 수소일 수 있다. 일부 태양에서 R³는 수소일 수 있는 반면, 다른 태양에서 R³는 알킬일 수 있다. 상기 태양에서, s는 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, R¹¹은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R¹¹은 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<126>

특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 보다 특히 하기 화학식 V를 가질 수 있다:

화학식 V



<127>

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p 및 s는 본원에 정의된 바와 같다.

<129>

화학식 V의 특정 태양에서, s는 0, 1 또는 2이고, R^{11} 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R^{11} 은 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<130>

화학식 V의 특정 태양에서, p는 0 또는 1이고, R^1 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R^1 은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

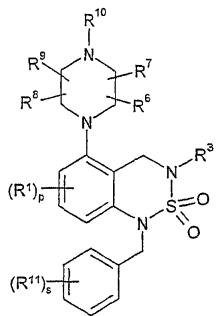
<131>

화학식 V의 특정 태양에서, R^4 및 R^5 는 수소이다. R^3 는 상기 태양에서 수소일 수 있거나, 또는 R^3 는 알킬일 수 있다. 특정 태양에서, R^3 는 아세트아미딜일 수 있다. 많은 태양에서, R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 은 수소이다.

<132>

특정 태양에서, 본 발명의 화합물은 보다 특히 하기 화학식 VI를 가질 수 있다:

화학식 VI



<133>

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , p 및 s는 본원에 정의된 바와 같다.

<135>

화학식 VI의 특정 태양에서, s는 0, 1 또는 2이고, R^{11} 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R^{11} 은 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<136>

화학식 VI의 특정 태양에서, p는 0 또는 1이고, R^1 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이다. 바람직하게, R^1 은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트라이플루오로메틸 또는 메톡시이다.

<137>

화학식 VI의 특정 태양에서, R^4 및 R^5 는 수소이다. 많은 태양에서, R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 은 수소이다.

<138>

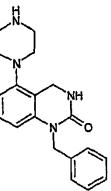
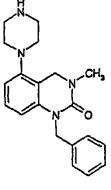
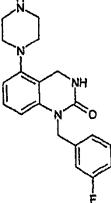
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , R^c 및 R^d 가 알킬 또는 알킬 잔기인 본 발명의 태양에서, 상기 알킬은 바람직하게는 저급 알킬, 즉, C_1-C_6 알킬, 보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬이다. Y가 S인 태양에서, A는 바람직하게는 $-NR^3-$ 이다.

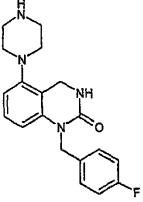
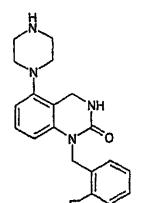
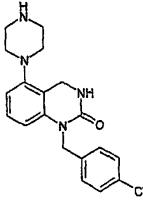
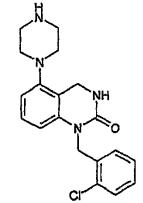
<139>

본 발명의 범위는 존재할 수 있는 다양한 이성질체뿐 아니라 형성될 수 있는 다양한 이성질체 혼합물도 포함함을 주지해야 한다. 또한, 본 발명의 범위에는 또한 화학식 I 화합물의 용매화물 및 염도 포함된다.

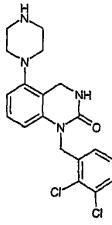
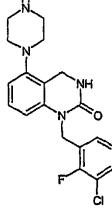
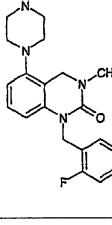
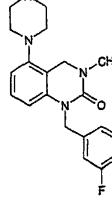
<140> 본 발명에 따른 대표적인 화합물을 용점 또는 질량 스펙트럼 M+H₁ 및 각 화합물과 관련된 실험 실시예(하기에 기술함)와 함께 표 1에 나타내었다. 나타낸 용점은 달리 언급하지 않는 한 상응하는 하이드로클로라이드염이다.

표 1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
1		1-벤질-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
2		1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	3
3		1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
4		1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	1
5		1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
6		1-(4-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	1
7		1-(2-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1

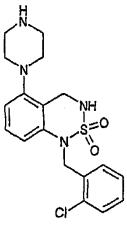
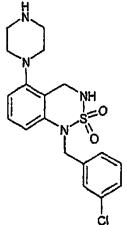
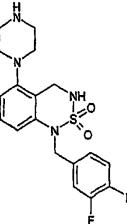
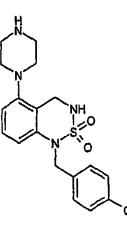
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
8		1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	281.0-282.8°C	1
9		1-(3,4-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	1
10		1-(3,4-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	1
11		1-(2,3-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	1

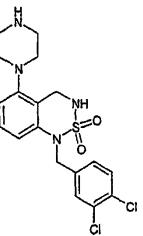
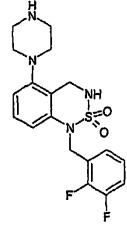
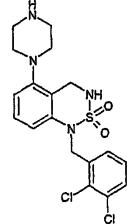
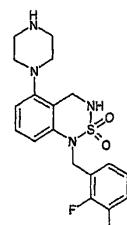
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
12		1-(2,3-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	290.3-300°C	1
13		1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	292.4-298.8°C	1
14		1-(2-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온	>300°C	3
15		1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3

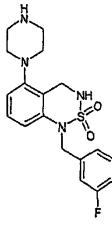
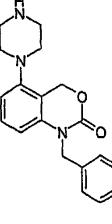
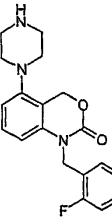
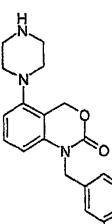
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
16		1-(4-(플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
17		3-(3-메틸-2-옥소-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-1-일 메틸)-벤조나이트릴		3
18		3-에틸-1-(4-(플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
19		2-(1-벤질-2옥소-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)-아세트아마이드		3

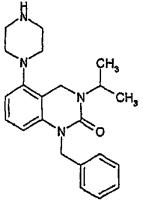
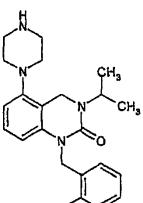
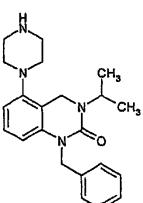
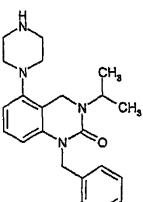
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
20		1-벤질-3-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
21		2-[1-(3-(3-(4-(4-fluorophenyl)butyl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazin-2-yl)-1H-퀴나졸린-3-일]-아세트아마이드		3
22		1-(3-(3-(4-(4-fluorophenyl)butyl)piperidin-1-yl)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
23		1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	250.0-250.4 °C	4

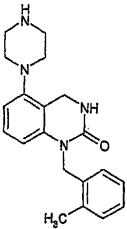
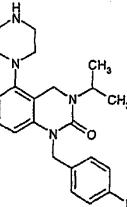
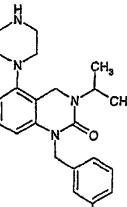
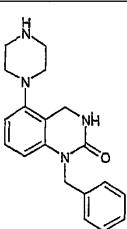
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
24		1-(3-(플루오로-벤질)-5-페페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	285.1-288.3°C	2
25		1-(4-(플루오로-벤질)-5-페페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	253.6-254.7°C	2
26		1-(2-(플루오로-벤질)-5-페페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	>300°C	2
27		1-벤질-5-페페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드		2

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
28		1-(2-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	>300°C	2
29			264.7-265.5°C	2
30		1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	278.2-286.4°C	2
31		1-(4-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	>300°C	2

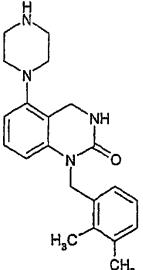
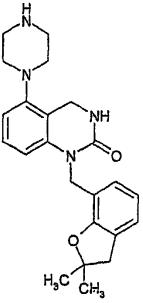
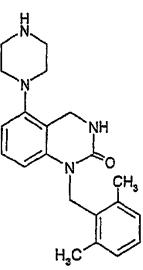
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
32		1-(3,4-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	>300°C	2
33		1-(2,3-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드		2
34		1-(2,3-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	263.2-265.9°C	2
35		1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드	261.8-262.2°C	2

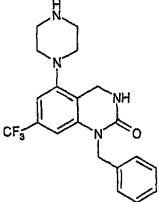
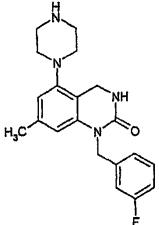
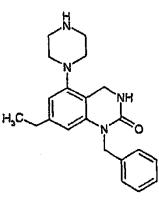
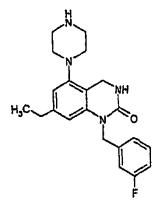
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
36		1-(3-(플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드		2
37		1-벤질-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온		5
38		1-(2-(플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온		5
39		1-(3-(플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온		5

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
40		1-벤질-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
41		1-(2-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
42		1-(3-클로로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
43		1-(2,3-다이플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3

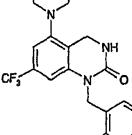
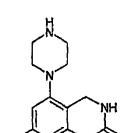
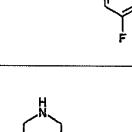
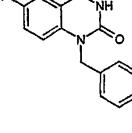
#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
44		1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일 -3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
45		1-(4-플루오로-벤질)-3-아이소프 로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하 이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
46		1-(3-플루오로-벤질)-3-아이소프 로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하 이드로-1H-퀴나졸린-2-온		3
47		1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일 -3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
48		1-(2-클로로-벤질)-7-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
49		1-(2-플루오로-벤질)-7-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
50		1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드		2

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
51		1-(2,3-다이메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
52		1-(2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일메틸)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
53		1-(2,6-다이메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
54		1-벤질-5-피페라진-1-일-7-트라 이플루오로메틸-3,4-다이하이드로- 1H-퀴나졸린-2-온		1
55		1-(3-플루오로-벤질)-7-메틸-5-피 페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H -퀴나졸린-2-온		1
56		1-벤질-7-에틸-5-피페라진-1-일- 3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2- 온		1
57		7-에틸-1-(3-플루오로-벤질)-5-피 페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H -퀴나졸린-2-온		1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시예
58		7-에틸-1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
59		1-(2-클로로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
60		1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		7
61		1-(2,6-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
62		1-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(trifluoromethyl)-7-quinolinyl)piperidin-1-yl)ethyl)phenyl)-4-fluorophenyl)-1H-quinolin-2-one		1
63		1-(3-(2-(4-(2-(4-(trifluoromethyl)-7-quinolinyl)piperidin-1-yl)ethyl)phenyl)-4-fluorophenyl)-1H-quinolin-2-one		1
64		1-(6-(2-(4-(2-(4-(trifluoromethyl)-7-quinolinyl)piperidin-1-yl)ethyl)phenyl)-4-fluorophenyl)-1H-quinolin-2-one	285.6-290.0	6
65		1-(3-(2-(4-(2-(4-(methylsulfonyl)-7-quinolinyl)piperidin-1-yl)ethyl)phenyl)-4-chlorophenyl)-1H-quinolin-2-one		1

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
66		1-(2,3-다이플루오로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
67		1-(2-플루오로-벤질)-7-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
68		1-(3-플루오로-벤질)-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
69		1-(2,6-다이플루오로-벤질)-7-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1

<158>

#	구조	명칭(자율적)	MP(°C)	실시 예
70		7-에틸-5-피페라진-1-일-1-(2-트라이플루오로메틸-벤질)-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1
71		1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-7-트라이플루오로메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온		1

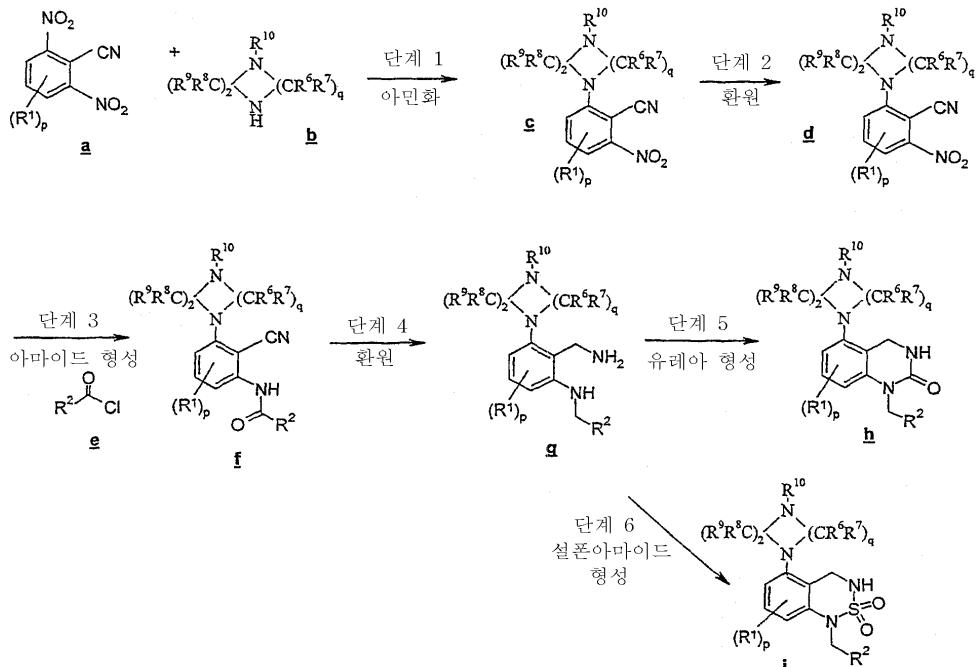
<159>

<160> 본 발명의 또 다른 태양은 치료 효과량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함

하는 조성물을 제공한다.

- <161> 본 발명의 또 다른 태양은 대상에게 치료 효과량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 대상에서 종추신경계(CNS) 질환 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 질환 상태로는, 예를 들면, 정신병, 정신분열증, 조울증, 신경 장애, 기억 장애, 주의력 결핍 장애, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병 또는 혼팅톤병이 포함될 수 있다.
- <162> 본 발명의 또 다른 태양은 대상에게 치료 효과량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 대상에서 위장관 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- <163> 본 발명의 또 다른 태양은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- <164> 본 발명의 화합물은 하기에 나타내고 기술한 예시적인 합성 반응식에 설명된 다양한 방법에 의해 제조할 수 있다.
- <165> 상기 화합물들을 제조하는데 사용된 출발 물질 및 시약은 일반적으로 앤드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Co.)와 같은 상업적 공급처에서 시판하거나, 또는 다음과 같은 참조문헌에 나타낸 절차에 따라 당해 분야에 숙련된 자에게 공지된 방법으로 제조된다: [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, Volumes 1-15, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, Volumes 1-5, 1989 and Supplements; and Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, Volumes 1-40, 1991]. 하기의 합성 반응식들은 본 발명의 화합물을 합성할 수 있는 일부 방법의 예시일 뿐이며, 이들 합성 반응식에 다양한 변형이 이루어질 수 있고 본 출원에 포함된 개시내용을 참조로 하여 당해 분야에 숙련된 자에게 제시될 것이다.
- <166> 합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는 경우에 따라 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하나 이로 한정되지는 않는 통상적인 기술을 이용하여 단리하고 정제할 수 있다. 상기 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하여 통상적인 수단을 이용하여 특성화할 수 있다.
- <167> 달리 언급하지 않는 한, 본원에 기술된 반응은 바람직하게는 불활성 대기하에 대기압에서 약 -78 내지 약 150 °C, 보다 바람직하게는 약 0 내지 약 125 °C 범위의 반응 온도, 가장 바람직하게 및 편리하게는 대략 실온(또는 주위 온도), 예를 들면, 약 20 °C에서 수행한다.
- <168> 하기의 반응식 A는 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 이용할 수 있는 한가지 합성 절차를 예시한 것으로, 이때 p, q, R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 본원에서 정의한 바와 같다. 퀴나졸리논 및 상응하는 세론아마이드에 대한 많은 합성 경로가 알려져있고 본 발명 화합물의 제조에 사용될 수 있으며, 반응식 A의 절차는 단지 예시적인 것일 뿐이다. 반응식 A의 절차의 특정 예를 하기 실시예 부분에 나타내었다.

반응식 A



<169>

<170> 반응식 A의 단계 1에서는, 다이나이트로벤조나이트릴(a)을 헤테로사이클릭 아민(b)과 반응시켜 아미노 나이트로 벤조나이트릴(c)을 수득한다. 상기 반응은 극성 비양자성 용매 조건하에서 가열함으로써 수행할 수 있다. R^{10} 치환체로서 수소가 바람직한 경우, BOC 또는 다른 제거가능한 보호기를 사용하여 R^{10} 에 결합된 질소를 보호할 수 있다.

<171>

<171> 단계 1에서 생성된 아미노 나이트로벤조나이트릴(c)을 단계 2에서 선택적으로 환원시켜 아닐린 화합물(d)를 수득한다. 단계 2의 환원은, 예를 들면, 약한 압력 및 에탄올성 용매 조건하에서 활성탄상 팔라듐의 존재하에 수소를 사용하여 수행할 수 있다.

<172>

<172> 단계 3에서, 아릴(또는 헤테로아릴) 아마이드 화합물(f)는 단계 2의 아닐린(d)을 아릴(또는 헤테로아릴) 산 할라이드(e)와 반응시켜 수득한다. 단계 3의 반응은 트라이에틸아민 또는 다른 아민의 존재하에 테트라하이드로 퓨란과 같은 극성 비양자성 용매 중에서 수행할 수 있다.

<173>

<173> 단계 4에서, 아릴 아마이드(f)를 두 번째 보다 엄격한 환원에 적용하여 화합물(f)의 카보닐기를 메틸렌으로 전환시키고 화합물(f)의 나이트릴기를 아민으로 전환시켜 벤질아민 화합물(g)을 수득한다. 단계 4의 환원은, 예를 들면, 무수 극성 비양자성 용매 조건하에서 수소화붕소 또는 유사한 환원제를 사용하여 수행할 수 있다.

<174>

<174> 단계 5에서, 단계 4의 벤질아민(g)을 포스겐과 반응시켜 사이클릭 유레아 또는 본 발명에 따른 쿠나졸리논 화합물(h)을 수득한다. 쿠나졸리논(h)은 Y가 탄소이고, X가 질소이고, Z가 $-(CR^3R^b)_r-$ 이고, m, n 및 r이 1이고, R^3 , R^4 , R^5 , R^a 및 R^b 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

<175>

<175> 단계 5에 대한 대안으로서, 벤질아민 화합물(g)을 설폰아마이드 또는 염화황으로 처리하여 설폰아마이드 화합물(i)을 생성하는 단계 6을 대신 수행할 수 있다. 설폰아마이드(i)는 Y가 황이고, X가 질소이고, Z가 $-(CR^aR^b)_r-$ 이고, m이 2이고, n이 1이고, r이 1이고, R^3 , R^4 , R^5 , R^a 및 R^b 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

<176>

<176> 반응식 A의 절차에 대한 많은 변형이 가능하며 당해 분야에 숙련된 자에게 자체로 제시될 것이다. 예를 들면, 단계 4 또는 단계 5 이후에 공지된 기술을 이용하여 선택적 N-알킬화를 수행하여 수소가 아닌 화학식 I의 목적하는 R^3 치환체를 도입할 수 있다. 화합물(i)의 벤질성 탄소의 선택적 알킬화도 또한 공지된 기술을 이용하여 수행하여 R^4 및/또는 R^5 치환체를 도입할 수 있다.

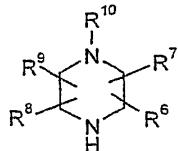
<177>

<177> 단계 3에서 벤조일 클로라이드(R^2 =치환되거나 치환되지 않은 페닐) 또는 다른 벤조일 할라이드를 아릴 할라이드

(e)로 사용하면 Z가 $-(CR^aR^b)_r-O-$ 이고, r이 1이고, R^a 및 R^b 가 수소인(즉, Z가 메틸렌) 화학식 I의 화합물이 수득된다. 또는, 2-메틸-2-페닐 프로파오닐 할라이드와 같은 페닐아세틸 할라이드 또는 페닐프로파오닐 할라이드를 아릴 할라이드(e)로 사용하여 r이 2 또는 3이고, R^a 및 R^b 중 하나 이상이 알킬일 수 있는 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 또 다른 대안으로서, 산 할라이드(e) 대신 아릴(또는 헤테로아릴) 설포닐 할라이드를 사용하여 Z가 $-SO_2-$ 인 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

<178> 특정 태양에서, 헤테로사이클릭 아민(b)은 하기 화학식 j의 피페라진(즉, 화학식 I에서 q가 2)일 수 있다:

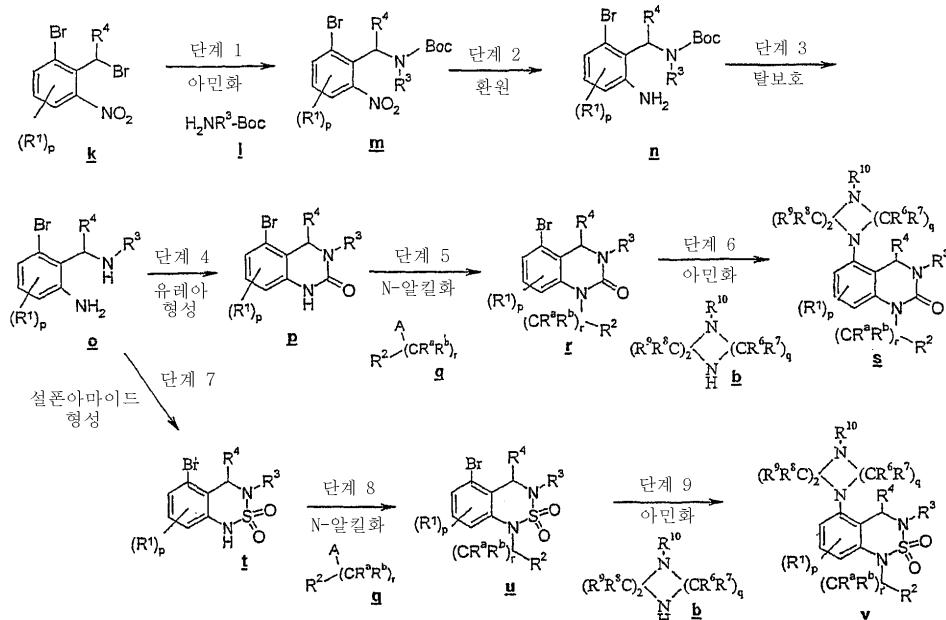
화학식 j



<180> 상기와 같은 상황에서, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 경우, 화합물(h)는 보다 특히 전술한 화학식 V의 화합물이다. 유사하게, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 경우, 화합물(i)는 보다 특히 전술한 화학식 VI의 화합물이다. 예를 들면, N-메틸 피페라진 및 3,5-다이메틸피페라진을 포함하여 상기 종류의 많은 치환된 피페라진은 상업적으로 시판하거나 또는 공지된 기술을 이용하여 제조되며, 반응식 A의 절차에 사용될 수 있다.

<181> 반응식 B와 관련하여, 본 발명의 화합물에 대한 또 다른 합성 경로가 도시되어 있으며, 여기서 A는 이탈기이고 각각의 경우에 같거나 다를 수 있으며, p, q, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a 및 R^b 는 본원에서 정의한 바와 같다.

반응식 B



<182>

<183> 반응식 B의 단계 1에서는, 브로모나이트로벤질 브로마이드(k)을 보호된 아민(I)과 반응시켜 보호된 나이트로벤질아민(m)을 수득한다. 상기 반응은 무수 극성 비양자성 용매 조건하에서 수소화나트륨 또는 다른 금속 수소화물의 존재하에 수행할 수 있다. 화합물(k)는 상용하는 톨루엔을 벤조일 퍼옥사이드의 존재하에 N-브로모석신아마이드로 처리하여 벤질 브롬을 수득함으로써 제조할 수 있다.

<184> 상기와 같이 제조된 보호된 나이트로벤질아민(m)을 단계 2에서 환원시켜 아닐린 화합물(n)을 수득한다. 단계 2의 환원은 극성 양자성 용매 조건하에서 라니(Raney) 니켈 및 하이드라진을 사용하여 달성할 수 있다.

<185> 단계 3에서, 아미노벤질아민(o)을 수득하기 위해 아닐린 화합물(n)의 벤질성 아민 작용기를 Boc 기를 제거한다.

본 단계에서 Boc 제거는 에탄올성 용매중에서 염산을 이용할 수 있다.

<186> 그 다음, 탈보호된 아미노벤질아민(o)을 단계 4에서 포스젠과 반응시켜 사이클릭 유레아 또는 쿠나졸리는 화합물(p)를 수득할 수 있다. 이 반응은 트라이포스젠 또는 다른 포스젠 공급원을 사용하여 극성 비양자성 용매중에서 수행할 수 있다.

<187> 단계 5에서, 사이클릭 유레아 화합물(p)의 N-알킬화는 화합물(p)를 무수 극성 비양자성 조건하에서 강염기로 처리한 다음 α -할로알킬 아릴 화합물(q)과 반응시켜 N-아릴알킬-쿠나졸리는 화합물(r)을 수득함으로써 수행한다. 할로알킬 아릴 화합물(q)는, 예를 들면, 벤질 할라이드(r이 1이고 R^a 및 R^b 가 수소임), 3-할로-3-페닐프로페인(r이 2이고 R^a , R^b 가 수소임), α -메틸벤질 할라이드(r이 1이고, R^a 가 수소이고 R^b 가 메틸임), 또는 바람직한 R^a 및 R^b 치환체 구성에 따라 다른 α -할로알킬페닐 할라이드를 포함할 수 있다. 화합물(q)는 또한 특성상 할로알킬 피리딘, 할로알킬 티엔, 할로알킬 퓨란, 할로알킬 퀴놀린 등과 같은 헤테로아릴일 수 있다.

<188> 단계 6에서는, 헤테로사이클릭 아민(b)이 화합물(r)의 브롬기를 대체하여 쿠나졸리는 화합물(s)를 수득하는 교차-커플링 아민화 반응을 수행한다. 상기 반응은 팔라듐 촉매의 존재하에서 및 비-극성 용매 조건하에서 촉진된다. 쿠나졸리논(s)은 Y가 탄소이고, X가 질소이고, Z가 $-(CR^aR^b)_r$ 이고, m 및 n이 1이고, R^4 및 R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

<189> 단계 4에 대한 대안으로서, 아미노벤질아민 화합물(o)를 설파미드 또는 염화황으로 처리하여 설품아마이드 화합물(t)를 생성하는 단계 7을 수행할 수 있다. 이어서, 설품아마이드(t)를 단계 8에서 강염기로 처리한 후 단계 5에 대해 전술한 방식으로 α -할로알킬 아릴(또는 헤테로아릴) 화합물(q)와 반응시켜 N-알킬화시켜 N-아릴알킬-설품아마이드 화합물(u)를 수득할 수 있다. 이어서, 단계 9에서, N-아릴알킬-설품아마이드 화합물(u)를 단계 6에 대해 전술한 방식으로 교차-커플링 아민화시켜 설품아마이드 화합물(v)를 수득한다. 설품아마이드(v)는 Y가 황이고, X가 질소이고, Z가 $-(CR^aR^b)_r$ 이고, m이 2이고, n이 1이고, R^4 및 R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

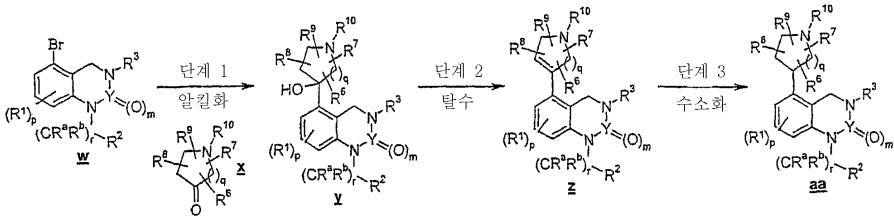
<190> 반응식 B의 절차에 많은 변형이 가능함은 쉽게 명백할 것이다. 예를 들면, 단계 1에서 화합물(k)의 벤질성 브롬을 다른 이탈기로 대체할 수 있고, Boc 기를 다른 제거 가능한 보호기로 대체할 수 있다.

<191> 단계 6 및 9의 교차-커플링 아민화는 반응식 B에서 쿠나졸리는 시스템의 5-위치에서 수행되는 것으로 나타나 있으며, 이때 브롬 이탈기는 화합물(u) 및 (r)에 의해 제공된다. 상기 아민화 반응은 다른 고치 위치에서도 또한 효과적이므로, 헤테로사이클릭 아민(b)은 또한 쿠나졸리는 고리 시스템의 6-, 7- 또는 8- 위치에서도 도입될 수 있다. 반응식 B의 단계 6 및 9에 사용된 교차-커플링 아민화 반응은 문헌 [An Improved Catalyst System For Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement Of Bis(Phosphine) Palladium Complexes As Key Intermediates, Wolfe et al., J. Am. Chem. Soc., 118(30), 7215-7216, 1996]에 기술되어 있다.

<192> 반응식 A의 경우에서와 같이, 반응식 B에 사용된 헤�테로사이클릭 아민(b)은 화학식 j의 피페라진일 수 있다. 그러한 상황에서, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 r이 1이고 R^a 및 R^b 가 수소인 경우, 화합물(s)는 보다 특히 전술한 화학식 V의 화합물이다. 유사하게, R^2 가 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 r이 1이고 R^a 및 R^b 가 수소인 경우, 화합물(v)는 보다 특히 전술한 화학식 VI의 화합물이다.

<193> 이제, 반응식 C와 관련하여, 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 절차가 제공되며, 이때 p, q, r, R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a 및 R^b 는 본원에 정의된 바와 같다. 반응식 C의 절차는 X가 질소대신 탄소인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

반응식 C



<194>

<195>

반응식 C의 단계 1에서, 퀴나졸리논(w)을 무수 극성 비양자성 조건 및 무수 드라이 아이스/아세톤 온도하에서 n-부틸 리튬과 같은 알킬리튬 시약으로 처리하여 브롬기가 리튬으로 치환된 리튬화 중간체(도시하지 않음)를 생성한다. 그 다음, 상기 리튬화 중간체는 바로 동일반응계내에서 헤�테로사이클릭 케톤(x)과 반응시켜 알킬화를 수행하고 헤�테로사이클릴-치환된 퀴나졸리논(y)을 수득한다. 헤�테로사이클릭 케톤(x)은, 예를 들면, 피롤리돈($q=1$) 또는 피페리돈($q=2$) 또는 아제페논($q=3$)을 포함할 수 있으며, 이들은 모두 상업적으로 시판한다. 많은 치환된 피롤리돈 및 피페리돈도 또한 상업적으로 시판하거나 또는 공지된 합성 경로에 의해 용이하게 제조되며, 상기 단계에 사용될 수 있다. R^{10} 이 수소인 경우, Boc 보호 또는 다른 제거가능한 보호 방법을 이용하여 헤�테로사이클릭 케톤(x)의 노출된 질소 및 헤�테로사이클릴-치환된 퀴나졸리논(y) 상의 상응하는 질소를 보호할 수 있다.

<196>

단계 2에서, 헤�테로사이클릴-치환된 퀴나졸리논(y)을 약산으로 처리하여 탈수시켜 헤�테로사이클릴 잔기가 부분 불포화된 화합물(z)를 수득한다. 특정 태양에서, 상기 탈수는 자동적으로 일어나 단계 2가 필요하지 않을 수도 있다.

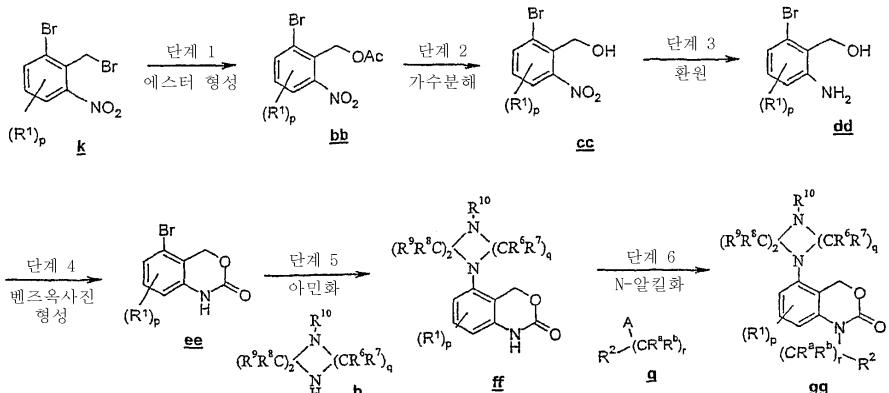
<197>

단계 3에서, 단계 3의 화합물(z)을 수소화시켜 퀴나졸리논 화합물(aa)를 수득한다. 상기 반응은 약한 에탄올성 조건하에서 백금 또는 팔라듐 촉매를 이용하여 수소화시킴으로써 달성될 수 있다. 퀴나졸리논 화합물(aa)은 X가 탄소이고 Z가 $-(CR^aR^b)_r$ 이고 m 및 n이 1이고 R^4 및 R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

<198>

본 발명의 화합물에 대한 또 다른 경로가 반응식 D에 예시되어 있으며, 여기서 p, q, R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^a 및 R^b는 본원에 정의된 바와 같다.

반응식 D



<199>

<200>

반응식 D의 단계 2에서, 브로모나이트로벤질 브로마이드 화합물(k)를 가수분해시켜 브로모나이트로벤질 알콜(cc)을 수득한다. 상기 가수분해는 수성 조건하에서 KOH 또는 유사 염기로 처리함으로써 수행할 수 있다.

<201>

단계 3에서, 브로모나이트로벤질 에스터(bb)를 가수분해시켜 브로모나이트로벤질 알콜(cc)을 수득한다. 상기 환원은 하이드라진의 존재하에 라니 니켈로 처리하거나 또는 다른 환원제로 처리하여 달성할 수 있다.

<202>

이어서, 브로모나이트로벤질 알콜(cc)을 단계 3에서 환원시켜 브로모아미노 벤질 알콜(dd)을 수득할 수 있다. 상기 환원은 하이드라진의 존재하에 라니 니켈로 처리하거나 또는 다른 환원제로 처리하여 달성할 수 있다.

- <203> 단계 4에서, 브로모아미노 벤질 알콜(dd)을 포스젠과 반응시켜 벤즈옥사지논 화합물(ee)을 제조한다. 상기 환화는 무수 극성 비양자성 조건하에서 수행할 수 있다.
- <204> 단계 5에서, 교차-커플링 아민화 반응을 수행하는데, 이때 헤테로사이클릭 아민(b)이 화합물(ee)의 브롬기를 대체하여 헤�테로사이클릴-치환된 벤즈옥사지논(ff)을 수득한다. 상기 반응은 비-극성 용매 조건하에서 팔라듐 촉매의 존재하에 수행할 수 있다.
- <205> 단계 6에서, 화합물(ff)를 무수 극성 비양자성 조건하에서 강염기로 처리한 다음 α-할로알킬 아릴 화합물(q)과 반응시켜 N-아릴알킬 벤즈옥사지논 화합물(gg)을 수득함으로써 헤�테로사이클릴-치환된 벤즈옥사지논(ff)의 N-알킬화를 수행한다. 상기 단계에서 반응식 B에서 전술한 바와 같이 다양한 할로알킬 화합물(q)를 사용할 수 있다. 화합물(gg)는 A가 0이고 X가 N이고 Y가 C이고 m이 1인 화학식 I의 화합물이다.
- <206> 반응식 D의 절차에 많은 변형이 가능하다. 그러한 한 변형으로, 벤즈옥사지논 화합물(ee)를 반응식 C에 기술된 방식으로 사이클릭 케톤(x)으로 처리할 수 있다. 이어서, 생성된 알킬화 생성물을 반응식 C에 나타낸 바와 같이 탈수 및 환원시켜 X가 CH이고 A가 0인 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.
- <207> 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 보다 구체적인 세부사항은 하기의 실시예 부분에서 설명한다.
- <208> 본 발명의 화합물은 5-HT₆, 5-HT_{2A} 수용체 또는 둘 다를 포함하여 5-HT 수용체에 대해 선택적 친화도를 가지며, 따라서 다음과 같은 특정 CNS 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다: 파킨슨병, 헌팅تون병, 불안, 우울증, 조울증, 정신병, 간질, 강박 장애, 기분 장애, 편두통, 알츠하이머병(인식 기억력의 향상), 수면 장애, 섭식 장애, 예를 들어, 식욕부진, 대식증 및 비만, 공황 발작, 정좌불능, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조다이아제핀과 같은 약물 남용의 금단증상, 정신분열증, 및 또한 척추 외상 및/또는 뇌수종과 같은 두부 손상과 관련된 장애. 상기 화합물은 또한 특정 위장관(GI) 장애, 예를 들면, 기능성 장 질환 및 과민성 장 증후군의 치료에 유용한 것으로 기대된다.
- <209> 본 발명 화합물의 약리학은 당해 분야에 인지된 절차에 의해 측정하였다. 방사성리간드 결합, FLIPR 및 기능 분석에서 5-HT₆ 수용체 및 5-HT_{2A} 수용체에서 시험 화합물의 친화도를 측정하기 위한 시험관내 기술은 하기에 기술되어 있다.
- <210> 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물, 또는 개개 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및 선택적으로 다른 치료제 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- <211> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 유사한 용도를 제공하는 약제에 대해 허용된 임의의 투여 방식에 의해 치료 효과량으로 투여될 것이다. 적절한 투여량 범위는 치료될 질환의 종종도, 대상의 연령 및 상대적인 건강, 사용되는 화합물의 효능, 투여 경로 및 형태, 투여가 지향되는 적응증, 및 관련된 전문의의 선호도 및 경험과 같은 많은 요인들에 따라, 전형적으로 일일 1 내지 500 mg, 바람직하게는 일일 1 내지 100 mg, 가장 바람직하게는 일일 1 내지 30 mg이다. 상기 질환을 치료하는 당해 분야에 통상의 기술을 가진 자라면, 과도한 실험없이 개인적 지식 및 본 출원의 개시내용을 근거로 해당 질환에 대한 본 발명 화합물의 치료 효과량을 알아낼 수 있을 것이다.
- <212> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 경구(구강 및 설하 포함), 직장, 비강, 국소, 폐, 질, 또는 비경구(근육내, 동맥내, 척수내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적당한 제형을 포함한 약학 제형으로서, 또는 흡입에 의한 투여에 적당한 형태로 투여될 것이다. 바람직한 투여 방식은 일반적으로 통상적인 일일 투여 요법을 이용하는 경구적인 것이며, 질병의 정도에 따라 조정될 수 있다.
- <213> 본 발명의 화합물 또는 화합물들은 하나 이상의 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 약학 조성물 및 단위 투여형의 형태로 제조될 수 있다. 약학 조성물 및 단위 투여형은 추가의 활성 화합물 또는 원소의 존재 또는 부재하에 통상적인 비율의 통상적인 성분들로 이루어질 수 있으며, 단위 투여형은 사용될 일일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적당한 효과량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 약학 조성물은 경구적 용도로, 고체로서, 예를 들면, 정제 또는 총전 캡슐, 반고체, 분말, 서방성 제형으로 사용되거나, 또는 액체로서, 예를 들면, 용액, 혼탁액, 유화액, 엘릭시르제 또는 총전 캡슐로 사용되거나; 또는 직장 또는 질내 투여용 좌약 형태로; 또는 비경구적 용도로 멸균 주사액의 형태로 사용될 수 있다. 따라서, 정제당 약 1 mg의 활성 성분, 또는 보다 광범위하게 약 0.01 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 제형이 적당한 대표적인 단위 투여형이다.
- <214> 본 발명의 화합물은 광범위한 다양한 경구 투여형으로 제형화될 수 있다. 약학 조성물 및 투여형은 활성 성분

으로서 본 발명의 화합물 또는 화합물들 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제로는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 교감, 좌약 및 분산성 과립이 포함된다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 혼탁제, 결합제, 방부제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로도 또한 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 일반적으로 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되고 목적하는 형태 및 크기로 압착된다. 분말 및 정제는 바람직하게는 약 1 내지 약 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적당한 담체로는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펩틴, 엑스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이 포함된다. 용어 "제제"는 담체로서 캡슐화 물질을 사용하여 활성 화합물을 제형화시켜 담체를 함유하거나 함유하지 않는 활성 성분이 담체로 둘러싸여 활성성분이 담체와 함께 존재하는 캡슐을 제공함을 포함하는 것이다. 유사하게, 교감 및 로젠지도 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 교감 및 로젠지는 경우 투여에 적합한 고체 형태일 수 있다.

<215>

경구 투여에 적합한 다른 형태로는 유화액, 시럽, 엘릭시르제, 수용액, 수성 혼탁액을 포함한 액체 형태 제제, 또는 사용하기 직전에 액체형 제제로 전환되도록 고안된 고형 제제가 포함된다. 유화액은 용액으로, 예를 들면, 프로필렌 글라이콜 수용액으로 제조될 수 있거나, 또는 레시틴, 솔비탄 모노올리에이트 또는 아카시아와 같은 유화제를 함유할 수 있다. 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 중점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 수성 혼탁액은 미분된 활성 성분을 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 기타 공지된 혼탁제와 함께 물에 분산시켜 제조할 수 있다. 고형 제제로는 용액, 혼탁액 및 유화액이 포함되며, 활성 성분 이외에, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 중점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

<216>

본 발명의 화합물은 비경구 투여용(예를 들면, 주사, 예를 들면 거환 주입 또는 연속 주입)으로 제형화될 수 있으며, 앰플, 미리 충전된 주사, 소부피 주입 또는 방부제가 첨가된 다중-용량 용기 내에 단위 투여형으로 존재 할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내에 혼탁액, 용액 또는 유화액, 예를 들면, 수성 폴리에틸렌 글라이콜 중의 용액의 형태를 가질 수 있다. 유성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예로는 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 식물성유(예를 들면, 올리브유) 및 주사용 유기 에스터(예를 들면, 에틸 올리에이트)가 포함되며, 방부제, 습윤제, 유화제 또는 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유 할 수 있다. 또는, 활성 성분은 멀균 고체의 무균 단리에 의해 또는 사용전에 적절한 비히클, 예를 들면, 피로겐-비함유 멀균수로 복원되기 위해 용액으로부터 동결건조에 의해 수득된 분말 형태일 수 있다.

<217>

본 발명의 화합물은 표피에 국소 투여하기 위해 연고, 크림 또는 로션으로, 또는 경피용 패치로 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들면, 적절한 중점제 및/또는 겔화제의 첨가와 함께 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 혼탁제, 중점제 또는 착색제를 또한 함유할 것이다. 구강에 국소 투여하기에 적합한 제형으로는 향미된 베이스, 통상적으로 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스에 활성 성분을 포함하는 향정; 및 적합한 액체 담체에 활성 성분을 포함하는 구강세척제가 포함된다.

<218>

본 발명의 화합물은 좌약으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저용점 왁스를 먼저 용융시키고 활성 성분을, 예를 들면, 교반시켜 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물을 통상적인 크기의 주형에 붓고 냉각하고 고형화시킨다.

<219>

본 발명의 화합물은 질내 투여용으로 제형화될 수 있다. 활성 성분 이외에 상기 담체를 함유하는 질좌약, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말 또는 스프레이가 당해 분야에서 적절한 것으로 공지되어 있다.

<220>

본 발명의 화합물은 비강내 투여용으로 제형화될 수 있다. 용액 또는 혼탁액을 통상적인 수단에 의해, 예를 들면, 점적기, 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강에 직접 적용한다. 상기 제형은 단일 또는 다중 투여형으로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여형의 경우, 이것은 적절하고 예정된 부피의 용액 또는 혼탁액을 투여하는 환자에 의해 이루어질 수 있다. 스프레이의 경우, 이것은 예를 들면, 계량 분무 스프레이 펌프에 의해 이루어질 수 있다.

<221>

본 발명의 화합물은 에어로졸 투여용으로, 특히 비강내 투여를 포함하여 호흡관에 대한 에어로졸 투여용으로 제형화될 수 있다. 화합물은 일반적으로, 예를 들면, 약 5 μm 이하의 소 입자 크기를 가질 것이다. 상기 입자 크기는 당해 분야에 공지된 방법으로, 예를 들면, 미세화에 의해 수득할 수 있다. 활성 성분은 클로로플루오로

카본(CFC), 예를 들면, 다이클로로다이플루오로메테인, 트라이클로로플루오로메테인 또는 다이클로로테트라플루오로에테인, 또는 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스와 같은 적당한 추진제를 사용하여 가압 팩에 제공될 수 있다. 에어로졸은 편리하게는 또한 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브에 의해 제어될 수 있다. 또는, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들면, 락토스, 전분, 전분 유도체, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리딘(PVP)과 같은 적당한 분말 베이스 중에 화합물의 분말 혼합물의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 투여형으로, 예를 들면, 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지, 또는 분말이 흡입기를 사용하여 투여될 수 있는 발포 팩으로 제공될 수 있다.

<222> 경우에 따라, 제형은 활성 성분의 서방성 투여 또는 방출 조절형 투여에 적합한 장용 코팅에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 경피 또는 피하 약물 전달 장치로 제형화될 수 있다. 이를 전달 시스템은 화합물의 지연된 방출이 필요한 경우 및 치료 요법에 순응하는 환자가 위급한 경우에 유리하다. 경피 전달 시스템 중의 화합물은 흔히 피부-접착용 고체 지지체에 결합된다. 문제의 화합물은 또한 침투 증강제, 예를 들면, 아존(Azone, 1-도데실아자사이클로헵탄-2-온)과 혼합될 수 있다. 서방형 전달 시스템은 수술 또는 주입에 의해 피하층에 피하로 삽입된다. 피하 삽입물은 액체 가용성 막, 예를 들면, 실리콘 고무, 또는 생분해성 고분자, 예를 들면, 폴리액트산으로 화합물을 캡슐화한다.

<223> 약학 제제는 단위 투여형인 것이 바람직하다. 상기 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여형은 패키지형 제제일 수 있으며, 패키지는 패킷 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 중의 분말과 같은 분리된 양의 제제를 함유한다. 또한, 단위 투여형은 캡슐, 정제, 교감 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 패키지 형태의 적절한 수의 상기 제형 중 임의 제형일 수 있다.

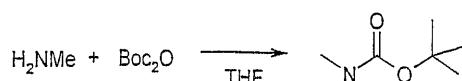
<224> 다른 적합한 약학적 담체 및 그의 제형은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edited by E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania, 1995]에 기술되어 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 대표적인 약학 제형은 하기 실시예에 기술되어 있다.

실시예

<225> 하기의 제조예 및 실시예는 당해 분야에 숙련된 자로 하여금 본 발명을 보다 명확히 이해하고 실행할 수 있게 하기 위해 제공된다. 이를 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주해서는 안되며 단지 본 발명을 예시하고 나타내는 것이다.

제조예 1

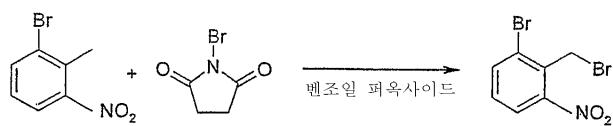
메틸-카bam산 3급 뷰틸 에스터



<227> THF(250 mL) 중의 다이-3급-뷰틸다이카보네이트(29.314 g, 134.27 밀리몰)의 용액을 0 °C로 냉각하고 메틸 아민(71 mL, THF 중 2M)을 깔때기를 통해 가하였다. 0 °C에서 2 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 카bam산 3급-뷰틸 에스터를 연한색 오일(11.518 g, 65%)로 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.73(d, 3H, $J=4.93\text{Hz}$), 1.45(s, 9H).

제조예 2

1-브로모-2-브로모메틸-3-나이트로-벤젠



<229> CCl_4 (100 mL) 중의 1-브로모-2-메틸-3-나이트로-벤젠(16.095 g, 74.5 밀리몰), 1-브로모-피롤리딘-2,5-다이온(13.26 g, 74.5 밀리몰), 벤조일 퍼옥사이드(180 mg, 0.74 밀리몰)의 용액을 밤새 가열 환류시켰다. 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거한 후, 잔사를 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하

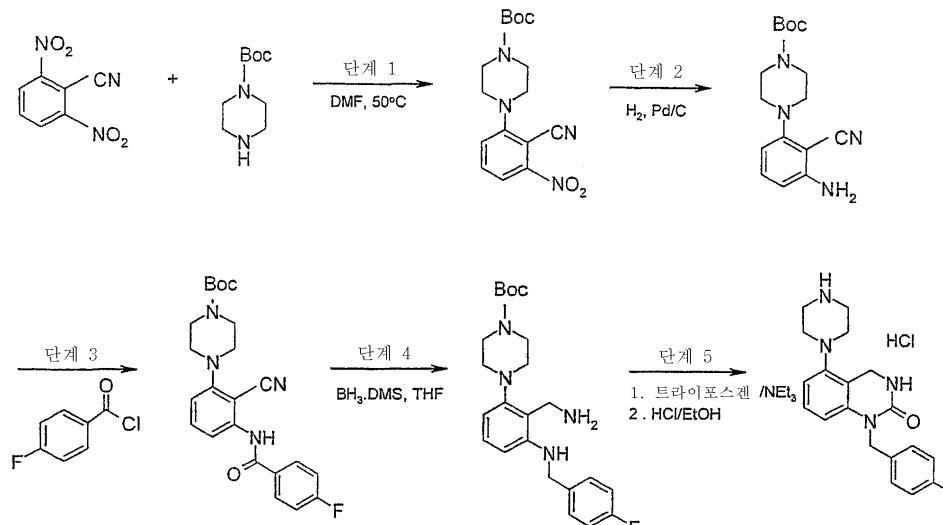
였다. $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고, 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-브로모-2-브로모메틸-3-나이트로-벤젠을 황색 고체(17.55 g, 80%)로 수득하였다. 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 4.89(s, 2H), 7.35(dd, 1H, $J_1=J_2=8.1Hz$), 7.88(dd, 2H, $J_1=1.6Hz$, $J_2=8.1Hz$).

<234> 실시예 1

<235> 1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

<236> 본 실시예에 기술된 합성 절차는 반응식 E에 나타낸 방법에 따라 수행하였다.

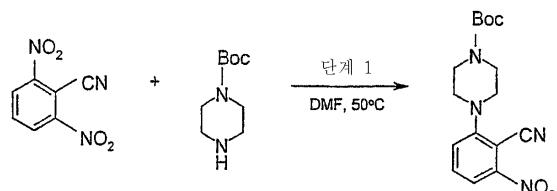
반응식 E



<237>

<238> 단계 1:

<239> 4-(2-사이아노-3-나이트로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

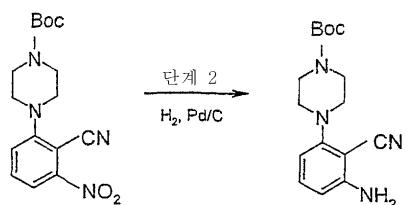


<240>

<241> 1-BOC-피페라진(피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, 20.0 g, 107.4 밀리몰)을 무수 DMF(200 mL) 중의 2,6-다이나이트로벤조나이트릴(10.277 g, 53.2 밀리몰)의 용액에 가하였다. 50 °C에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물/에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 유기 분획을 물 및 염수로 세척하였다. $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-사이아노-3-나이트로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 오렌지색 고체(12.172 g, 69%)로 수득하였다. MS: $(M+H)^+$ 277.1.

<242> 단계 2:

<243> 4-(3-아미노-2-사이아노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

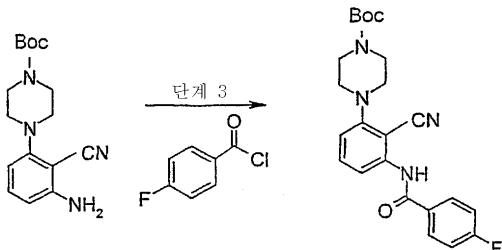


<244>

<245> 단계 1의 4-(2-사이아노-3-나이트로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(12.172 g, 36.6 밀리몰)를 파르(Parr) 플라스크에서 에탄올(300 ml)에 용해시켰다. 플라스크를 N₂로 풀러싱하고 Pd/C(1.3 g)를 가하였다. 용액을 30 20.68 · 10⁴ Pa에서 파르 진탕기상에서 밤새 H₂로 처리하였다. 혼합물을 셀라이트를 여과시킨 다음 EtOAc로 세척하였다. 농축후에, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-아미노-2-사이아노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(7.585 g, 69%)를 수득하였다. MS: (M+H)⁺ 303.2.

<246> 단계 3:

<247> 4-[2-아미노메틸-3-(4-플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터



<248>

<249> THF(40 ml) 중의 4-(3-아미노-2-사이아노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(0.976 g, 3.23 밀리몰) 및 NEt₃(0.9 ml, 6.48 밀리몰)의 용액에 4-플루오로-벤조일 클로라이드(0.42 ml, 0.355 밀리몰)를 가하였다. 상기 용액을 실온에서 자기 교반기를 사용하여 밤새 교반하고 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 물(2 x 30 ml) 및 염수(30 ml)로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후에, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-[2-사이아노-3-(4-플루오로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 황색 고체(1.189 g, 87%)로 수득하였다. MS: (M+H)⁺ 425.2.

<250> 4-(3-아미노-2-사이아노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터로부터 출발하여 다양한 벤조일 클로라이드를 사용하여 유사한 방식으로 하기 화합물들을 제조하였다:

<251> 4-(3-벤조일아미노-2-사이아노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 407.2;

<252> 4-[2-사이아노-3-(2-플루오로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 425.2;

<253> 4-[2-사이아노-3-(3-플루오로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 425.2;

<254> 4-[2-사이아노-3-(3-클로로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 441.2;

<255> 4-[2-사이아노-3-(2-클로로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 441.2;

<256> 4-[2-사이아노-3-(4-클로로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 441.2;

<257> 4-[2-사이아노-3-(3,4-다이플루오로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 443.1;

<258> 4-[2-사이아노-3-(3,4-클로로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 475.2;

<259> 4-[2-사이아노-3-(2,3-다이플루오로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 443.1;

<260> 4-[2-사이아노-3-(2,3-클로로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M-H)⁻: 473.2;

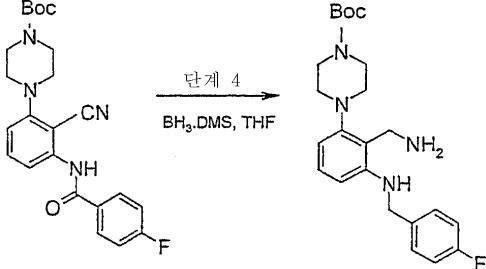
<261> 4-[3-(3-클로로-2-플루오로-벤조일아미노)-2-사이아노-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS(M+H)⁺: 459.2;

<262> 4-[2-사이아노-3-(2-메틸-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 365.2; 및

<263> 4-[2-사이아노-3-(3-메틸-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터.

<264> 단계 4:

<265> 4-[2-아미노메틸-3-(2-플루오로-벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터



<266>

<267> 4-[2-사이아노-3-(2-플루오로벤조일아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(1.282 g, 3.02 밀리몰)의 용액에 $BH_3 \cdot DMS$ (THF 중 10M)를 가하였다. 개방된 플라스크에서 70 °C에서 20 분간 가열하여 다이메틸 살파이드를 제거한 후, 반응물을 4 시간동안 가열 환류시켰다. 냉각시킨 용액에 MeOH를 서서히加하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하였다. $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-[2-아미노메틸-3-(2-플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 황색 고체(858 mg, 67%)로 수득하였다. MS($M+H$)⁺: 415.3.

<268>

하기 화합물들을 유사한 방식으로 제조하였다:

<269> 4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 397.3;

<270> 4-[2-아미노메틸-3-(3-플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 415.3;

<271> 4-[2-아미노메틸-3-(4-플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 415.3;

<272> 4-[2-아미노메틸-3-(2-클로로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 431.3;

<273> 4-[2-아미노메틸-3-(3-클로로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 431.3;

<274> 4-[2-아미노메틸-3-(4-클로로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 431.3;

<275> 4-[2-아미노메틸-3-(2,3-다이플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 433.2;

<276> 4-[2-아미노메틸-3-(3,4-다이플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 433.2;

<277> 4-[2-아미노메틸-3-(2,3-다이클로로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 465.2;

<278> 4-[2-아미노메틸-3-(3,4-다이클로로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 465.2;

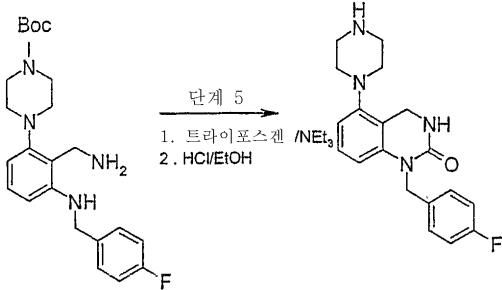
<279> 4-[2-아미노메틸-3-(3-클로로-2-플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 449.2;

<280> 4-[2-아미노메틸-3-(2-메틸-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터, MS($M+H$)⁺: 411.3; 및

<281> 4-[2-아미노메틸-3-(3-메틸-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터.

<282> 단계 5:

<283> 1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온



<284>

<285> 0 °C에서 CH₂Cl₂(6 mL) 중의 4-[2-아미노메틸-3-(4-플루오로-벤질아미노)-페닐]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(255 mg, 0.62 밀리몰)의 용액에 NEt₃(0.19 mL, 1.36 밀리몰) 및 트라이포스겐(64 mg, 0.22 밀리몰)을 가하였다. 0 °C에서 30 분간 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-[1-(4-플루오로-벤질)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 황색 고체(179 mg, 66%)로 수득하였다.

<286>

4-[1-(4-플루오로-벤질)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(179 mg, 0.41 밀리몰)를 4 mL의 에탄올에 용해시켰다. 상기 용액에 2M 에탄올성 염산 용액(3 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 20 분간 가열하면, 이때 결정성 고체가 생성되었다. 용액을 실온으로 냉각시키고 77 mg의 1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염을 연황색 분말로서 수거하였다. MS(M+H)⁺: 341.

<287>

하기 화합물들을 유사한 방식으로 제조하였다:

<288>

1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 341;

<289>

1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 341;

<290>

1-(2-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 357;

<291>

1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 357;

<292>

1-(4-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 357;

<293>

1-(3,4-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 359;

<294>

1-(2,3-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 359;

<295>

1-(2,3-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 391;

<296>

1-(3,4-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염.

$\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 391;$

<297> 1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염.
 $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 375;$

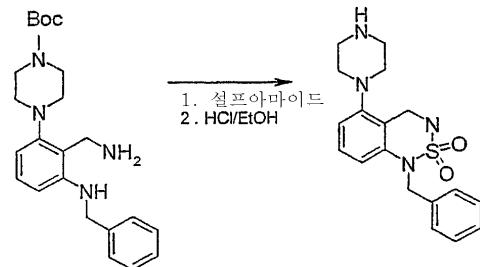
<298> 1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 337$; 및

<299> 1-(3-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 337.$

<300> 단계 1의 2,6-다이나이트로-벤조나이트릴을 4-메틸-2,6-다이나이트로-벤조나이트릴, 4-에틸-2,6-다이나이트로-벤조나이트릴 및 4-트라이플루오로메틸-2,6-다이나이트로-벤조나이트릴로 대체하는 것을 제외하고 실시예 1의 절차를 이용하여 추가의 화합물들을 제조하고 표 1에 나타내었다.

실시예 2

<302> 1-벤질-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드



<303>

<304> 피리딘(6 mL) 중의 4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(245 mg, 0.62 밀리몰, 실시예 1의 단계 4)의 용액에 설파미드(178 mg, 1.85 밀리몰)를 가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밤새 가열 환류시키고 실온으로 냉각하였다. 2N HCl 용액 및 에틸 아세테이트를 혼합물에 가하고 유기층을 2N HCl 용액, 물 및 염수로 세척하였다. MgSO_4 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 Boc 보호된 생성물을 황색 고체(124 mg, 44%)로 수득하였다. 상기 중간체를 3 mL 에탄올에 용해시키고, 상기 용액에 2M 에탄올성 하이드로클로라이드 염 용액(2 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 20 분간 가열하면, 이때 결정성 고체가 생성된다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 90 mg의 1-벤질-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염을 회색 분말로 수거하였다. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 359.$

<305> 하기 화합물들을 유사한 방식으로 제조하였다:

<306> 1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 377;$

<307> 1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 377;$

<308> 1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 377;$

<309> 1-(2-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 393;$

<310> 1-(3-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ : 393;$

<311> 1-(4-클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로

클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 393;

<312> 1-(2,3-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 395;

<313> 1-(3,4-다이플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 395;

<314> 1-(2,3-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 427;

<315> 1-(3,4-다이클로로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 427;

<316> 1-(3-클로로-2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 411; 및

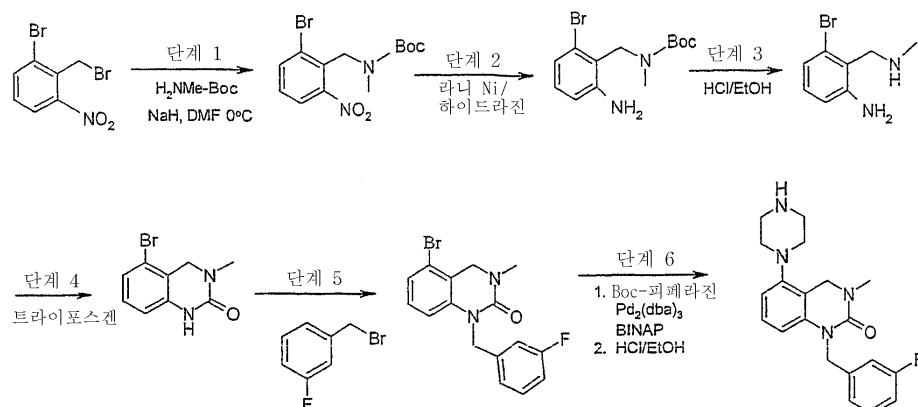
<317> 1-(2-메틸-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드 염. MS(M+H)⁺: 373.

실시예 3

1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

<320> 본 실시예에 기술된 합성 절차는 반응식 F에 나타낸 방법에 따라 수행하였다.

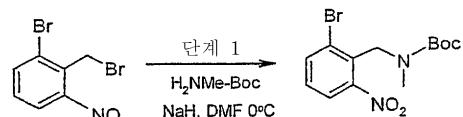
반응식 F



<321>

단계 1:

(2-브로모-6-나이트로-벤질)-메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터



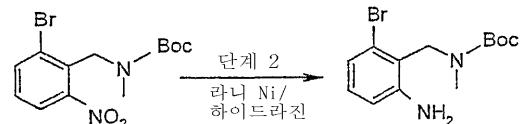
<324>

<325> 200 ml 무수 다이메틸폼아마이드 중의 제조에 1의 메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터(5.347 g, 40.76 밀리몰)의 용액에 수소화 나트륨(광유중 60% 혼탁액 2 g, 50 밀리몰)을 0 °C에서 조금씩 가하였다. 용액을 0 °C에서 자기 교반기로 30 분간 교반하면, 이때 초기 탈기가 완료되었다. 1-브로모-2-브로모메틸-3-나이트로-벤젠(12 g, 40.7 밀리몰)을 한 분량으로 가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 실온으로 가온시키고 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 분획을 합하여 물 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2-브로모-6-나이트로-벤질)-메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터를 황색 오일(11.761

g, 84%)로 수득하였다. MS($M+H$)⁺: 345.1.

<326> 단계 2:

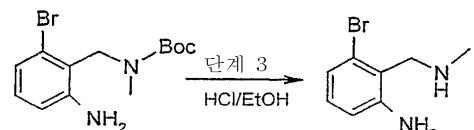
<327> (2-아미노-6-브로모-벤질)-메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터



<329> THF/MeOH(8 mL/9 mL) 중의 제조예 2의 (2-브로모-6-나이트로-벤질)-메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터(589 mg, 1.71 밀리몰) 및 소량(촉매량)의 Ra(Ni)의 따뜻한 용액에 H₂NNH₂(110 μL, 3.5 밀리몰)를 가하였다. 교반하면서, 용액을 1 시간동안 가열 환류시키고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2-아미노-6-브로모-벤질)-메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터(371 mg, 69%)를 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ: 1.48(s, 9H), 2.80(s, 2H), 4.67(s, 2H), 6.56(m, 1H), 6.90(m, 2H).

<330> 단계 3:

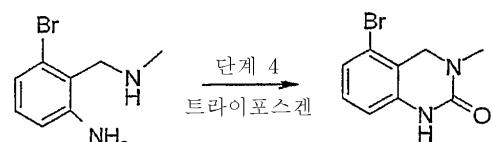
<331> 3-브로모-2-메틸아미노메틸-페닐아민



<333> (2-아미노-6-브로모-벤질)-메틸-카bam산 3급-뷰틸 에스터(371 mg)를 50 mL 에탄올에 용해시켰다. 상기 용액에 2M 에탄올성 염산 용액(10 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 30 분간 가열하면, 이때 탈보호가 완료되었다. 용액을 실온으로 냉각시키고 포화 NaHCO₃ 용액과 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 수성층을 EtOAc로 3회 추출하고 유기 분획을 농축하여 3-브로모-2-메틸아미노메틸-페닐아민을 갈색 오일(1.938 g, 76%)로 수득하였다. MS($M+H$)⁺: 217.1.

<334> 단계 4:

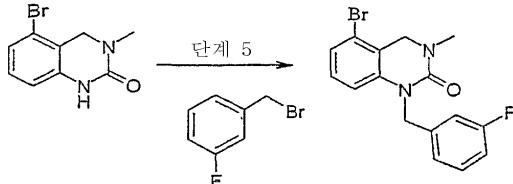
<335> 5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온



<337> CH₂Cl₂(50 mL) 중의 3-브로모-2-메틸아미노메틸-페닐아민(1.153 g, 5.36 밀리몰)의 용액에 NET₃(1.5 mL, 10.76 밀리몰), 트라이포스겐(555 mg, 1.87 밀리몰)을 0 °C에서 가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거한 후, 잔사를 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온을 백색 고체(650 mg, 50%)로 수득하였다. MS($M+H$)⁺: 242.1.

<338> 단계 5:

<339>

5-브로모-1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

<340>

<341>

5 mL 무수 다이메틸폼아마이드 중의 5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온(132 mg, 0.55 밀리몰)의 용액에 수소화 나트륨(광유증 60% 혼탁액 33 mg, 0.83 밀리몰)을 0 °C에서 조금씩 가하였다. 용액을 0 °C에서 자기 교반기로 20 분간 교반하면, 이때 초기 탈기가 완료되었다. 3-플루오로벤질 브로마이드(0.08 mL, 0.65 밀리몰)를 한 분량으로 가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 실온으로 가온시키고 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 분획을 합하여 물 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온을 황색 고체(81%)로 수득하였다. MS: 349.1(M+H)⁺.

<342>

하기 화합물들을 유사한 방식으로 제조하였다:

<343>

1-벤질-5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온. MS: 333.0(M+H)⁺;

<344>

5-브로모-1-(2-플루오로-벤질)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온. MS: 349.1(M+H)⁺;

<345>

5-브로모-1-(4-플루오로-벤질)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온. MS: 351.1(M+H)⁺;

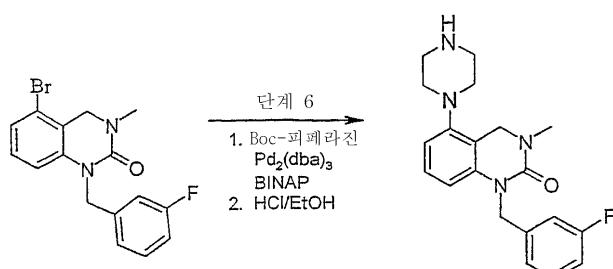
<346>

3-(5-브로모-3-메틸-2-옥소-3,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-1-일 메틸)-벤조나이트릴. MS: 356.1(M+H)⁺.

<347>

단계 6:

<348>

1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

<349>

<350>

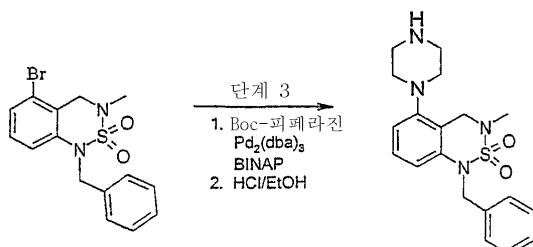
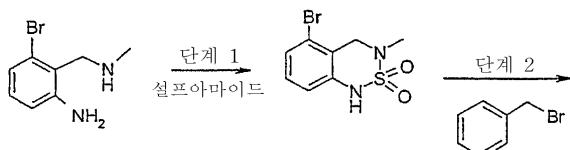
1 mL 툴루엔 중의 5-브로모-1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온(156 mg, 0.45 밀리몰) 및 1-Boc-피페라진(100 mg, 0.54 밀리몰)의 용액을 Pd₂(dba)₃(8 mg, 0.009 밀리몰), BINAP(2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(14 mg, 0.022 밀리몰) 및 NaOt-Bu(65 mg, 0.67 밀리몰)의 혼합물에 가하였다. 교반하면서, 용액을 95 내지 100 °C에서 1 시간동안 가열하고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 예비 TLC로 정제하여 72 mg의 4-[1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 황색 고체(75 mg, 35%)로 수득하였다.

<351>

4-[1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(75 mg, 0.16 밀리몰)를 4 mL 에탄올에 용해시켰다. 상기 용액에 2M 에탄올성 염산 용액(2 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 20 분간 가열하면, 이때 결정성 고체가 생성되었다. 용액을 실온으로 냉각하고 45 mg의 1-(3-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드 염을 연황색 분말로 수거하였다. MS: 355(M+H)⁺.

- <352> 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:
- <353> 1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 337(M+H)⁺;
- <354> 1-(2-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 355(M+H)⁺;
- <355> 1-(4-플루오로-벤질)-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 355(M+H)⁺; 및
- <356> 3-(3-메틸-2-옥소-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-1-일메틸)-벤조나이트릴 하이드로클로라이드염, MS: 362(M+H)⁺.
- <357> 단계 1에서 메틸-카밤삼 3급-뷰틸 에스터 대신 적절한 보호된 아민을 사용하여, 하기 화합물들을 제조하였다:
- <358> 3-에틸-1-(4-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 368(M+H)⁺;
- <359> 2-(1-벤질-2-옥소-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)-아세트아마이드 하이드로클로라이드염, MS: 379(M+H)⁺;
- <360> 1-벤질-3-에틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 350(M+H)⁺;
- <361> 2-[1-(3-플루오로-벤질)-2-옥소-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-2H-퀴나졸린-3-일]-아세트아마이드 하이드로클로라이드염, MS: 398(M+H)⁺;
- <362> 1-벤질-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 364(M+H)⁺;
- <363> 1-(2-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 382(M+H)⁺;
- <364> 1-(3-클로로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 398(M+H)⁺;
- <365> 1-(2,3-다이플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 400(M+H)⁺;
- <366> 1-(4-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 382(M+H)⁺; 및
- <367> 1-(3-플루오로-벤질)-3-아이소프로필-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 382(M+H)⁺.
- <368> 실시예 4
- <369> 1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드 하이드로클로라이드염. MS: 373(M+H)⁺
- <370> 본 실시예에 기술된 합성 절차는 반응식 G에 나타낸 방법에 따라 수행하였다.

반응식 G

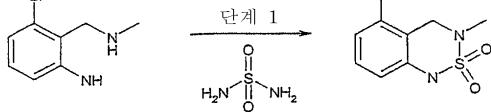


1. Boc-피페라진
Pd₂(dba)₃
BINAP
2. HCl/EtOH



단계 1:

5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드



<371>

<372>

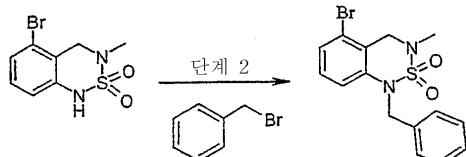
<373> 5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드

<374>

<375> 피리딘(50 ml) 중의 실시예 3 단계 3의 3-브로모-2-메틸아미노메틸-페닐아민의 용액에 셀파미드(3.5 g, 36.4 밀리몰)를 가하였다. 상기 용액을 밤새 가열 환류하고 냉각시킨 반응 혼합물을 2N HCl 수용액과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 2N HCl 용액, 물, 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하여 농축하고 생성된 갈색 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드를 백색 고체(2.32 g, 69%)를 수득하였다. MS: (M+H)⁺ 277.1.

단계 2:

1-벤질-5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드



<376>

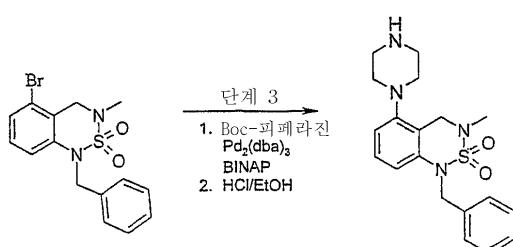
<377>

<378>

<379> 실시예 3의 단계 5의 벤질화 절차를 이용하여 1-벤질-5-브로모-3-메틸-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드를 수득하였다. MS: 367.0(M+H)⁺.

단계 3:

1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드



1. Boc-피페라진
Pd₂(dba)₃
BINAP
2. HCl/EtOH

<380>

<381>

<382>

<383> 실시예 3의 단계 6의 교차-커플링 아민화 절차를 이용하여 1-벤질-3-메틸-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-

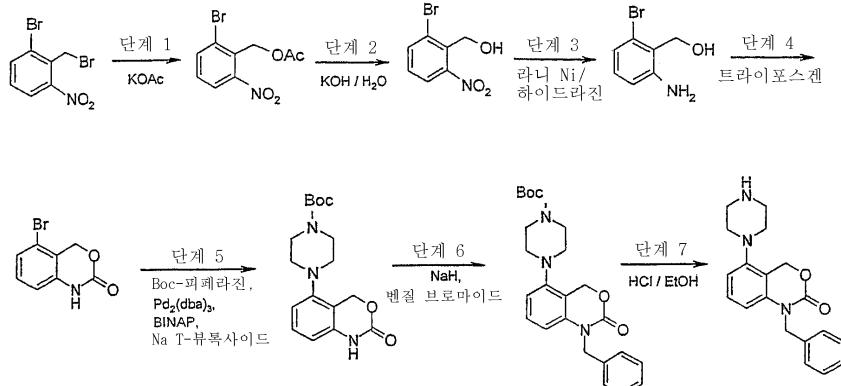
1H-벤조[1,2,6]티아다이아진 2,2-다이옥사이드를 수득하였다. MS: 373(M+H)⁺.

<384> 실시예 5

<385> 1-벤질-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온

<386> 본 실시예에 기술된 합성 절차는 반응식 H에 나타낸 방법에 따라 수행하였다.

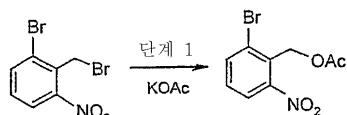
반응식 H



<387>

단계 1:

<389> 아세트산 2-브로모-6-나이트로-벤질 에스터



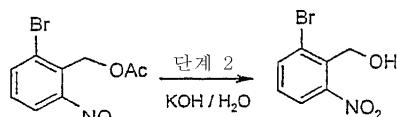
<390>

<391> DMF(50 mL) 중의 1-브로모-2-브로모메틸-3-나이트로-벤젠(3.39 g, 11.53 밀리몰)의 용액에 KOAc(7.6 g, 77.4 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 70 °C에서 1 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 진공하에 농축한 후에 아세트산 2-브로모-6-나이트로-벤질 에스터(3.1 g)를 갈색 오일로 수득하였다(약 100%). ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 2.06(s, 3H), 5.46(s, 2H), 7.377(t, J=8.1Hz), 7.778(dd, J=1.23Hz, 8.14Hz), 7.856(dd, J=1.23Hz, 8.07Hz).

<392>

단계 2:

<393> 2-브로모-6-나이트로-페닐메탄올

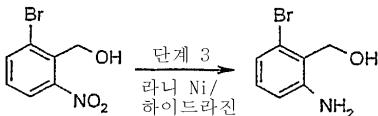


<394>

<395> 물(20 mL) 중의 아세트산 2-브로모-6-나이트로-벤질 에스터(536 mg, 1.96 밀리몰)의 용액에 KOH 용액(10%, 1.5 mL)을 가하였다. 반응물을 밤새 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 합하여 MgSO₄로 처리하고 진공하에 농축하여 (2-브로모-6-나이트로-페닐)-메탄올(389 mg, 86%)을 황색 고체로 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 4.93(d, J=7.43Hz), 7.354(t, J=8.10Hz), 7.84(dd, J=1.23Hz, 8.17Hz), 7.89(dd, J=1.22Hz, 8.03Hz).

<396>

단계 3:

<397> (2-아미노-6-브로모-페닐)-메탄올

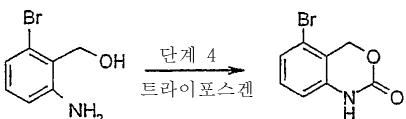
<398>

<399> THF/MeOH(10 mL/10 mL) 중의 (2-브로모-6-나이트로-페닐)-메탄올(751 mg, 3.24 밀리몰) 및 촉매량의 라니(Ni)의 따뜻한 용액에 H₂NNH₂(0.2 mL, 6.37 밀리몰)를 가하였다. 교반하면서, 용액을 1 시간동안 가열 환류시키고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 농축된 여액을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2-아미노-6-브로모-페닐)-메탄올(549 mg, 84%)을 수득하였다. MS: 202.1(M+H)⁺.

<400>

단계 4:

<401>

5-브로모-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온

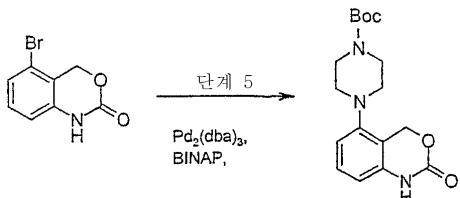
<402>

<403> THF(20 mL) 중의 (2-아미노-6-브로모-페닐)-메탄올(549 mg, 2.72 밀리몰) 및 트라이포스겐(282 mg, 0.95 밀리몰)의 용액을 50 °C에서 1 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 용액을 진공하여 5-브로모-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온(582 mg, 94%)을 백색 고체로 수득하였다. MS: 226.1(M-H)⁻.

<404>

단계 5:

<405>

4-(2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<406>

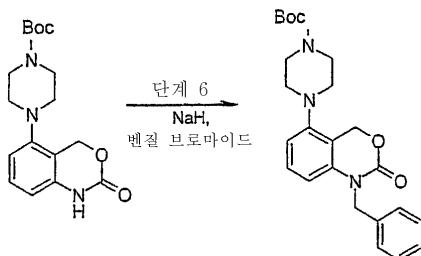
<407>

2 mL 툴루엔 중의 5-브로모-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온(96 mg, 0.42 밀리몰) 및 1-Boc-피페라진(100 mg, 0.54 밀리몰)의 용액을 Pd₂(dba)₃(8 mg, 0.009 밀리몰), BINAP(13 mg, 0.022 밀리몰), NaOt-Bu(121 mg, 1.26 밀리몰)의 혼합물에 가하였다. 교반하면서, 용액을 95 내지 100 °C에서 4 시간동안 가열하고 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하여 농축하고 생성된 갈색 잔사를 예비 TLC로 정제하여 43 mg의 4-(2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 황색 고체(31%)로 수득하였다.

<408>

단계 6:

<409>

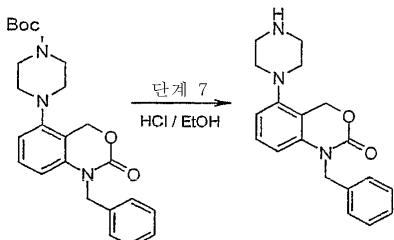
1-벤질-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온

<410>

<411> 2 ml 무수 다이메틸폼아마이드 중의 4-(2-옥소-1,4-1,4-다이하이드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(43mg, 0.13 밀리몰)의 용액에 수소화나트륨(광유중 60% 혼탁액 8 mg, 0.2 밀리몰)을 0 °C에서 조금씩 가하였다. 용액을 0 °C에서 자기 교반기로 20 분간 교반하면, 이때 초기 틸기가 완료되었다. 벤질 브로마이드(0.02 ml, 0.17 밀리몰)를 한 분량으로 가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 실온으로 가온시키고 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 분획을 합하여 물 및 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조한 후, 유기 분획을 진공하에 농축하고 생성된 갈색 잔사를 예비 TLC로 정제하여 33 mg의 4-(1-벤질-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 백색 고체(60%)로 수득하였다. MS: 424(M+H)⁺.

<412> 단계 7:

<413> 1-벤질-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온



<414>

<415> 4-(1-벤질-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(33 mg, 0.08 밀리몰)를 4 ml 메탄올에 용해시켰다. 상기 용액에 2M 에탄올성 염산 용액(1 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 20 분간 가열하면, 이때 결정성 고체가 생성되었다. 용액을 실온으로 가온시키고 13 mg의 1-벤질-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온 하이드로클로라이드염을 연황색 분말로 수득하였다. MS: 324(M+H)⁺.

<416> 하기 화합물들을 유사한 방식으로 제조하였다:

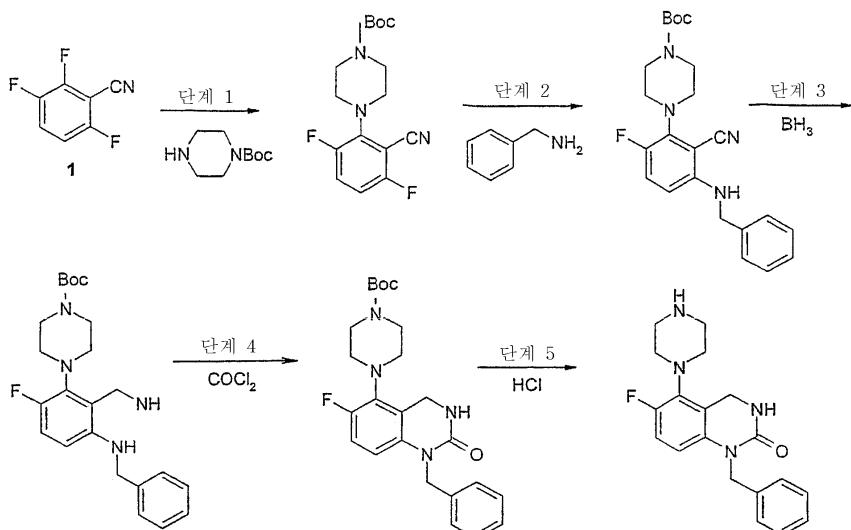
<417> 1-(2-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 342(M+H)⁺; 및

<418> 1-(3-플루오로-벤질)-5-피페라진-1-일-1,4-다이하이드로-벤조[d][1,3]옥사진-2-온 하이드로클로라이드염, MS: 342(M+H)⁺.

<419> 실시예 6

<420> 1-벤질-6-플루오로-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

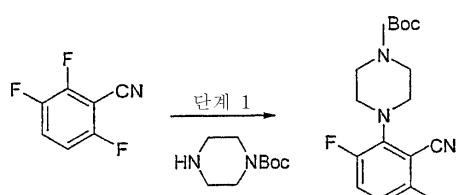
<421> 본 실시예에 나타낸 합성 절차는 반응식 I에 나타낸 방법에 따라 수행하였다.

반응식 I

<422>

단계 1:

<424>

4-(2-사이아노-3,6-다이플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<425>

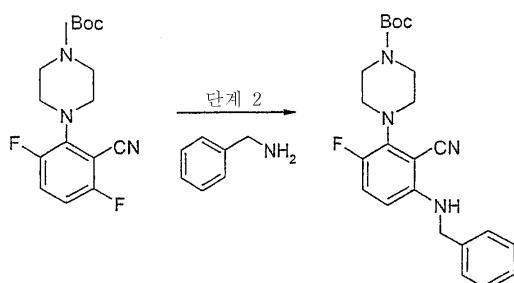
<426>

10 mL DMF 중에 용해시킨 1.0 g(6.36 밀리몰)의 2,3,6-트라이플루오로벤조나이트릴에 1.05 g(1.2 당량, 7.63 밀리몰)의 탄산칼륨 및 1.18 g(1 당량, 6.36 밀리몰)의 피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 가하였다. 혼합물을 30 분동안 완전히 교반하고 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 665 mg의 4-(2-사이아노-3,6-다이플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<427>

단계 2:

<428>

4-(3-벤질아미노-2-사이아노-6-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<429>

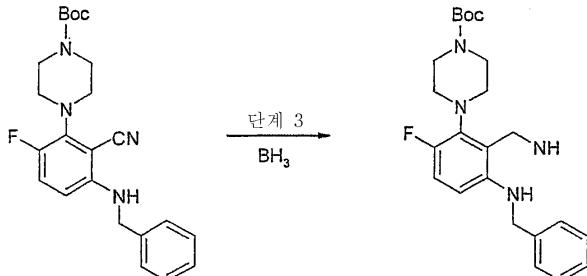
<430>

10 mL DMF에 용해시킨 655 mg(2.03 밀리몰)의 4-(2-사이아노-3,6-다이플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터에 560 mg(2 당량, 4.06 밀리몰)의 탄산칼륨 및 243 μl(1.1 당량, 2.22 밀리몰)의 벤질아민을 가하였다. 혼합물을 5 일동안 100 °C로 가열하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하였다. 4-(3-벤질아미노-2-사이아노-6-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(288 mg)를 다이클로로메테인/헥세인으로부터 침전시켰다.

<431>

단계 3:

<432>

4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-6-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<433>

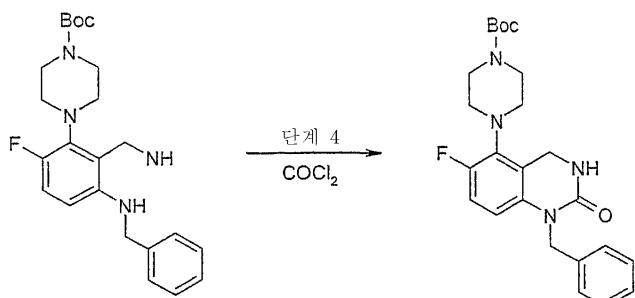
<434>

7 mL 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 288 mg(0.7 밀리몰)의 4-(3-벤질아미노-2-사이아노-6-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터에 1.4 mL(2 당량, 1.4 밀리몰, 테트라하이드로퓨란중 1M)의 보레인을 가하였다. 혼합물을 10 시간동안 환류시키고 메탄올로 급냉시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-6-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하고, 이것을 바로 다음 단계에 사용하였다.

<435>

단계 4:

<436>

4-(1-벤질-6-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<437>

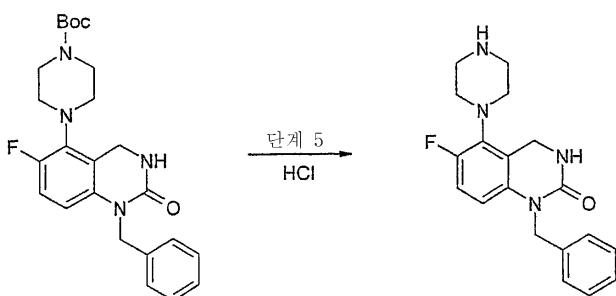
<438>

단계 3의 조 4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-6-플루오로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 10 mL의 디이클로로메테인에 용해시키고 0 °C로 냉각하였다. 트라이에틸아민($293 \mu\text{l}$, 3 당량, 2.1 밀리몰) 및 69 mg(1 당량, 0.233 밀리몰)의 트라이포스겐을 가하였다. 반응 혼합물을 10 분간 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하였다. 아세톤/디이클로로메테인으로 용출시키는 결함 크로마토그래피에 의해 141 mg의 4-(1-벤질-6-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<439>

단계 5:

<440>

1-벤질-6-플루오로-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

<441>

<442>

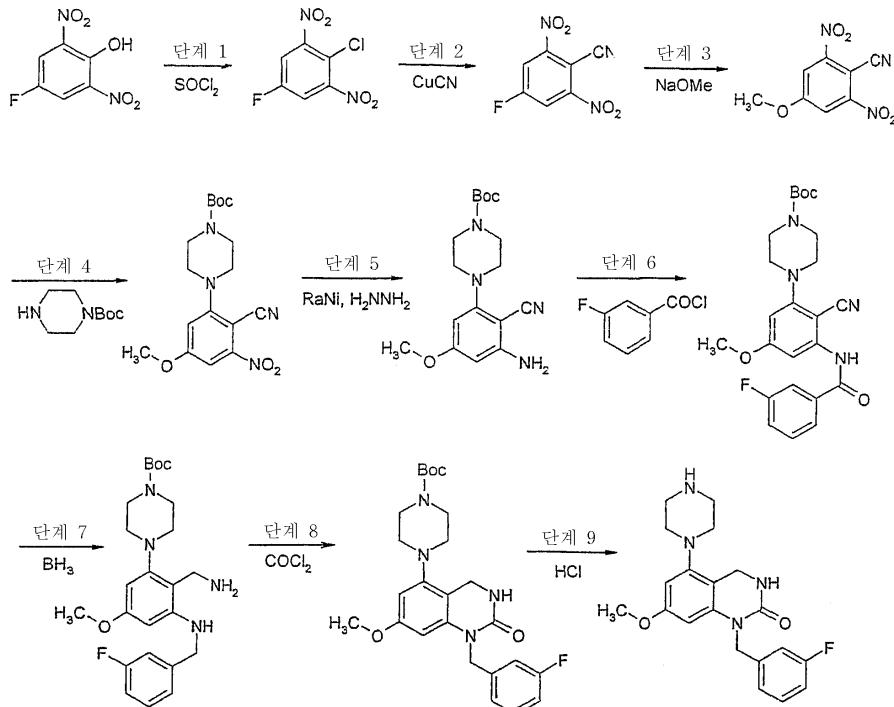
4-(1-벤질-6-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(141 mg)를 4 mL의 2N HCl /에탄올에 용해시키고 80 °C로 20 분간 가열한 다음 실온으로 냉각하였다. 다이에틸 에테르를 가하여 115 mg의 1-벤질-6-플루오로-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온 하이드로클로라이드를 침전시켰다. 용점: 285.6 내지 290.0 °C. MS: $341(\text{M}+\text{H})^+$.

<443>

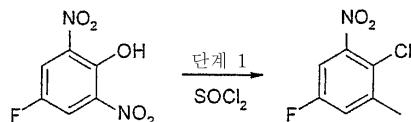
실시예 7

<444> 1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온

<445> 본 실시예에 기술된 합성 절차는 반응식 J에 나타낸 방법에 따라 수행하였다.

반응식 J

<446>

단계 1:<448> 2-클로로-5-플루오로-1,3-다이나이트로-벤젠

<449>

<450> 20 mL 벤젠에 용해시킨 1.9 mL(24.74 밀리몰)의 다이메틸 폼아마이드에 2.7 mL(37.11 밀리몰)의 티오닐 클로라이드를 가하였다. 혼합물을 10 분간 교반하고 5.0 g(24.74 밀리몰)의 4-플루오로-2,6-다이나이트로페놀을 가하였다. 혼합물을 6 시간동안 환류시키고 냉각하고 감압하에 농축하였다. 잔사를 에탄올로부터 재결정화시켜 2-클로로-5-플루오로-1,3-다이나이트로-벤젠(5.39 g)을 수득하였다.

<451>

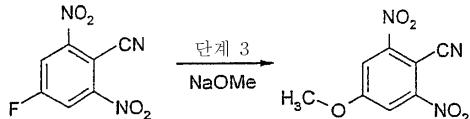
단계 2:<452> 4-플루오로-2,6-다이나이트로벤조나이트릴

<453>

<454> 20 mL의 다이메틸폼아마이드에 용해시킨 5.39 g(24.44 밀리몰)의 2-클로로-5-플루오로-1,3-다이나이트로-벤젠에 2.63 g(1.2 당량, 29.27 밀리몰)의 사이안화 구리를 가하였다. 혼합물을 140 °C에서 2 시간동안 교반하고 냉각하고 에틸 아세테이트와 물에 분배시키고 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 1.44 g의 4-플루오로-2,6-다이나이트로벤조나이트릴을 수득하였다.

<455>

단계 3:

<456> 4-메톡시-2,6-다이나이트로벤조나이트릴

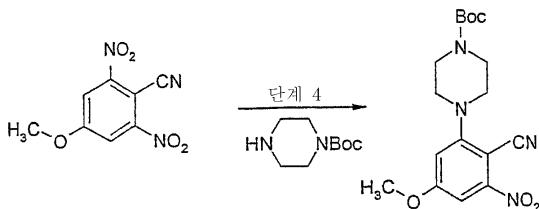
<457>

<458> 0 °C에서 20 mL 메탄올 및 3 mL 다이메틸폼아마이드에 용해시킨 1.92 g(9.11 밀리몰)의 4-플루오로-2,6-다이나이트로벤조나이트릴에 1.87 mL(1 당량, 메탄올중 4.87M)의 나트륨 메톡사이드를 1 시간에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 시간동안 더 교반하고 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 1.32 g의 4-메톡시-2,6-다이나이트로벤조나이트릴을 수득하였다.

<459>

단계 4:

<460>

4-(2-사이아노-5-메톡시-3-나이트로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

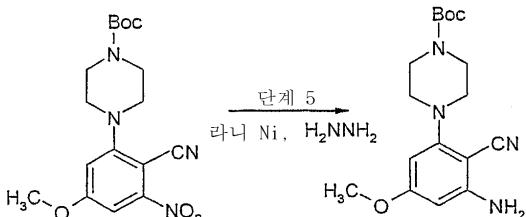
<461>

<462> 8 mL 다이메틸폼아마이드에 용해시킨 1.32 g(5.92 밀리몰)의 4-메톡시-2,6-다이나이트로벤조나이트릴에 2.2 g(2 당량, 11.83 밀리몰)의 피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 가하였다. 혼합물을 50 °C로 가열하고 밤새 교반한 다음 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 1.48 g의 4-(2-사이아노-5-메톡시-3-나이트로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<463>

단계 5:

<464>

4-(3-아미노-2-사이아노-아노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

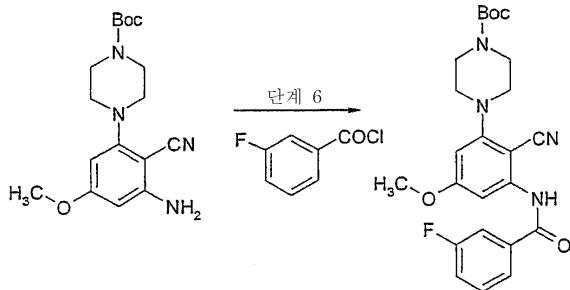
<465>

<466> 5 mL 에탄올 및 5 mL 에틸 아세테이트에 용해시킨 370 mg(1.02 밀리몰)의 4-(2-사이아노-5-메톡시-3-나이트로-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터에 물 중의 라니 니켈 슬러리 한 피펫에 이어 64 μL(2 당량, 2.04 밀리몰)의 하이드라진을 가하였다. 혼합물을 30 분간 완전히 교반하고 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에 농축하여 300 mg의 조 4-(3-아미노-2-사이아노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<467>

단계 6:

<468>

4-(3-벤조일아미노-2-사이아노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<469>

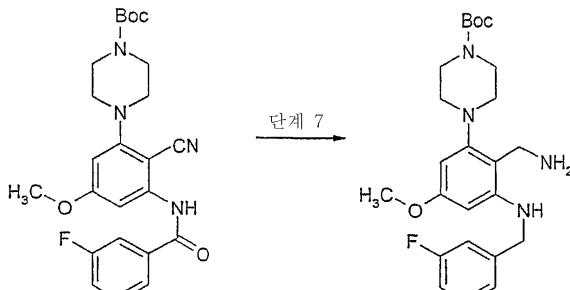
<470>

10 mL 디아클로로메테인에 용해시킨 300 mg(0.856 밀리몰)의 조 생성물(11)에 138 μl (2 당량, 1.71 밀리몰)의 피리딘에 이어 104 μl (1 당량, 0.856 밀리몰)의 3-플루오로벤조일 클로라이드를 가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반하고 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 186 mg의 4-(3-벤조일아미노-2-사이아노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<471>

단계 7:

<472>

4-(2-아미노메틸-3-벤조일아미노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<473>

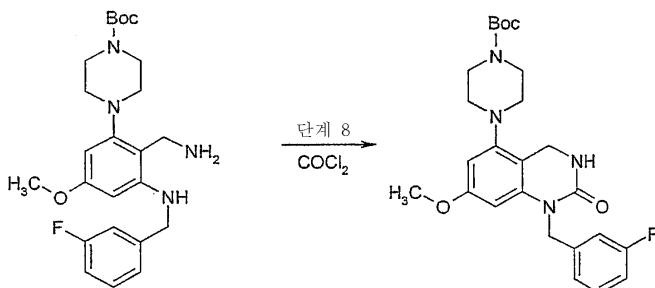
<474>

10 mL 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 186 mg(0.39 밀리몰)의 4-(3-벤조일아미노-2-사이아노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터에 1.57 mM(4 당량, 1.57 밀리몰) 보레인(테트라하이드로퓨란중 1M)을 가하였다. 혼합물을 밤새 가열 환류시키고 냉각하고 메탄올로 급냉시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하여 153 mg의 조 4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<475>

단계 8:

<476>

4-[1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터

<477>

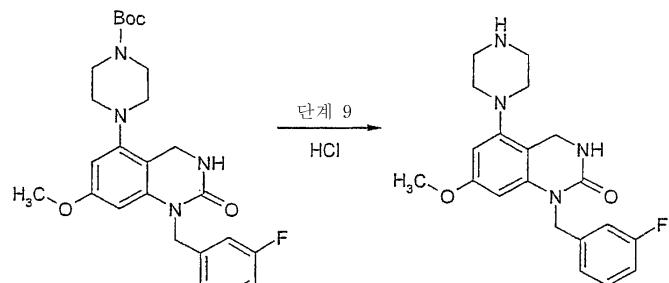
<478>

4-(2-아미노메틸-3-벤질아미노-5-메톡시-페닐)-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(153 mg)를 6 mL의 디아클로로메테인에 용해시키고 0 °C로 냉각하였다. 트라이에틸아민(138 μl , 3 당량, 0.99 밀리몰) 및 33 mg(1 당량, 0.11 밀리몰)의 트라이포스젠을 가하였다. 반응물을 30 분간 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하여 농축하였다. 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 43 mg의 4-[1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-

5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터를 수득하였다.

<479> 단계 9:

<480> 1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온



<481>

<482> 4-[1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴나졸린-5-일]-피페라진-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(43 mg)를 4 mL의 2N HCl/에탄올에 용해시키고 20 분간 80 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에테르를 가하여 18 mg의 1-(3-플루오로-벤질)-7-메톡시-5-피페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온을 침전시켰다. MS: 371(M+H)⁺.

<483> 실시예 8

<484> 다양한 경로로 전달하기 위한 약학 제제를 하기 표에 나타낸 바와 같이 제형화하였다. 표에 사용된 바와 같이 "활성 성분" 또는 "활성 화합물"은 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 의미한다.

<485> 경구 투여용 조성물

성분	%(중량/총량)
활성 성분	20.0%
락토스	79.5%
마그네슘 스테아레이트	0.5%

<486>

<487> 성분들을 혼합하고 각각 약 100 mg을 함유하는 캡슐에 분배하였다; 하나의 캡슐은 총 일일 투여량에 근사하다.

<488> 경구 투여용 조성물

성분	%(중량/총량)
활성 성분	20.0%
마그네슘 스테아레이트	0.5%
크로스카멜로스 나트륨	2.0%
락토스	76.5%
PVP(폴리비닐파롤리딘)	1.0%

<489>

<490> 성분들을 합하고 메탄올과 같은 용매를 사용하여 과립화하였다. 이어서, 제형을 건조시키고 적절한 타정기를 사용하여 정제(약 20 mg의 활성 화합물 함유)로 성형하였다.

<491> 경구 투여용 조성물

성분	양
활성 화합물	1.0 g
퓨마르산	0.5 g
염화나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립화 당	25.5 g
솔비톨(70% 용액)	12.85 g
비검 K(반더빌트 컴파니)	1.0 g
향료	0.035 mL
착색제	0.5 mg
증류수	100 mL까지의 충분량

<492>

<493> 성분들을 혼합하여 경구 투여용 혼탁액을 제조하였다.

비경구 제형

성분	%(총량/총량)
활성 성분	0.25 g
염화 나트륨	등장성이 되기에 충분량
주입용 물	100 ml

<495>

활성 성분을 일부의 주입용 물에 용해시켰다. 그 다음, 충분량의 염화나트륨을 교반하면서 가하여 용액을 등장성으로 만들었다. 나머지 주입용 물로 용액을 중량까지 채우고 0.2 μm 막 필터를 통해 여과하여 멸균 조건하에 포장하였다.

<497>

좌약 제형

성분	%(총량/총량)
활성 성분	1.0%
폴리에틸렌 글라이콜 1000	74.5%
폴리에틸렌 글라이콜 4000	24.5%

<498>

성분들을 스팀 육조상에서 함께 용융하고 혼합하고, 2.5 g의 총 중량을 함유하는 주형에 부었다.

<500>

국소용 제형

성분	g
활성 화합물	0.2 - 2
스팬 60	2
트원 60	2
광유	5
바셀린	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA(뷰틸화 하이드록시 아니솔)	0.01
물	100 g까지의 충분량

<501>

물을 제외하고 모든 성분들을 혼합하고 교반하면서 약 60 °C로 가열하였다. 약 60 °C에서 충분량의 물을 강하게 교반하면서 가하여 성분들을 유화시킨 다음 물을 약 100 g이 되기에 충분량으로 가하였다.

<503>

코 스프레이 제형

<504>

약 0.025 내지 0.5%의 활성 화합물을 함유하는 여러 수성 혼탁액을 코 스프레이 제형으로 제조하였다. 제형들은, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 텍스트로스 등과 같은 불활성 성분들을 함유하거나 함유하지 않는다. 염산을 가하여 pH를 조정할 수 있다. 코 스프레이 제형은 전형적으로 작동 당 약 50 내지 100 μl 의 제형을 전달하는 코 스프레이 계량 펌프를 통해 전달될 수 있다. 전형적인 투여 스케줄은 4 내지 12 시간마다 2 내지 4회 스프레이이다.

<505>

실시예 9

<506>

방사성리간드 결합 연구

<507>

본 실시예는 화학식 I 화합물의 시험관내 방사성리간드 결합 연구를 예시한다.

<508>

본 발명 화합물의 시험관내 결합 활성은 다음과 같이 측정하였다. 재조합 인간 5-HT₆ 수용체를 안정하게 발현하는 HEK293 세포로부터 유도된 세포막에서 [³H]LSD의 결합을 경쟁시킴으로써 5-HT₆ 리간드 친화도에 대해 이중으로 측정하였다. 재조합 인간 5-HT_{2A} 수용체를 안정하게 발현하는 CHO-K1 세포로부터 유도된 세포막에서 [³H]케 탄세린(3-(2-(4-(4-플루오로벤조일)피페리디놀)에틸)-2,4(1H, 3H)-퀴나졸린다이온)의 결합을 경쟁시킴으로써 5-HT_{2A} 리간드 친화도에 대해 이중으로 측정하였다. 상기 막들은, 문헌 [Monsma et al., *Molecular Pharmacology*, Vol. 43, pp. 320-327, 1993]에 기술된 방법에 의해 HEK 293 세포주로부터, 및 문헌 [Bonhaus

et al., Br J Pharmacol. Jun; 115(4):622-628, 1995]에 기술된 바와 같이 CHO-K1 세포주로부터 제조하였다.

<509> 5-HT₆ 수용체에서의 친화도 평가의 경우, 모든 측정은 50mM 트리스-HCl, 10mM MgSO₄, 0.5mM EDTA, 1mM 아스콜브산을 250 μl의 반응 부피로 함유하는 분석용 완충액(37 °C에서 pH 7.4)에서 수행하였다. 5-HT_{2A} 수용체에서의 친화도 평가의 경우, 모든 측정은 50mM 트리스-HCl, 5mM 아스콜브산, 4mM CaCl₂를 250 μl의 반응 부피로 함유하는 분석용 완충액(32 °C에서 pH 7.4)에서 수행하였다.

<510> [³H]LSD 또는 [³H]케탄세린(5nM), 경쟁 리간드 및 막을 함유하는 분석 튜브를 37 °C에서 진탕 수조에서 75 분 (5-HT₆의 경우) 동안, 또는 32 °C에서 60 분(5-HT_{2A}의 경우)동안 배양하고, 패커드(Packard) 96 웰 세포 수집기를 이용하여 패커드 GF-B 플레이트(0.3% PEI로 미리 침지시킴) 상으로 여과시키고 열음 냉각시킨 50mM 트리스-HCl로 3회 세척하였다. 결합된 [³H]LSD 또는 [³H]케탄세린을 패커드 탑카운트(Packard Topcount)를 사용하여 분당 방사능 수로 측정하였다.

<511> 결합 부위로부터 [³H]LDS 또는 [³H]케탄세린의 전위는 다음의 4-파라미터 로지스틱 방정식에 농도-결합 데이터를 적합화시킴으로써 정량화하였다:

$$\text{결합} = \text{기초값} + [(B_{\max} - \text{기초값}) / (1 + 10^{\frac{-Hill(\log[\text{리간드}] - \log IC_{50})}{50}})]$$

<513> 상기에서, Hill은 힐(Hill) 기울기이고, [리간드]는 경쟁 방사성리간드의 농도이고 IC₅₀은 방사성리간드의 최대 특이 결합의 절반을 제공하는 방사성리간드의 농도이다. 특이 결합 창은 B_{max}와 기초 파라미터 사이의 차이이다.

<514> 본 실시예의 절차를 이용하여, 화학식 I의 화합물을 시험하였으며 5-HT6 및/또는 5-HT2A 길항물질인 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 화합물 1-(2,3-다이플루오로-벤질)-7-에틸-5-페페라진-1-일-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온은 5-HT6 수용체에 대해 약 9.89의 pKi를 나타내었고, 1-(3-클로로-벤질)-5-페페라진-1-일-7-트라이플루오로메틸-3,4-다이하이드로-1H-퀴나졸린-2-온은 5-HT2A 수용체에 대해 약 8.89의 pKi를 나타내었다.

실시예 10

인지력 향상

<517> 본 발명 화합물의 인지력-향상 특성은 동물 인지 모델: 대상 인식 과제 모델에서 나타날 수 있다. 4개월된 수컷 위스타(Wistar) 래트(네덜란드 찰스 리버(Charles River))를 사용하였다. 화합물은 매일 제조하였으며 생리식염수에 용해하고 3개 용량으로 시험하였다. 투여는 항상 T1 60 분전에 복강내(주입 부피 1 kg)에 행하였다. 스코폴아민 하이드로브로마이드를 화합물 주입 30 분 후에 주입하였다. 동일한 두 시험 군은 24 마리의 래트로 이루어졌으며 두 가지 실험으로 시험하였다. 용량의 시험 순서는 무작위로 측정하였다. 실험은 이중 맹검 프로토콜을 이용하여 수행하였다. 모든 래트를 각 용량 조건하에 1회 처리하였다. 대상 인식 시험은 문헌 [Ennaceur, A., Delacour, J., A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res., 31, 47-59, 1988]에 기술된 바와 같이 수행하였다.

<518> 본 발명을 그 특정 태양과 관련하여 기술하였지만, 당해 분야에 숙련된 자라면 본 발명의 진의 및 범위에서 벗어나지 않고 다양한 변화가 이루어질 수 있으며 등가물로 대체될 수 있음을 주지해야 한다. 또한, 본 발명의 목적하는 진의 및 범위에 대해 특정 상황, 물질, 물질 조성물, 방법, 과정 단계 또는 단계들을 적합하게 하기 위해 많은 수정이 행해질 수 있다. 이러한 모든 수정은 본원에 첨부된 청구의 범위의 범주내에 포함되는 것이다.