



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0086294

(43) 공개일자

2007년08월27일

(21) 출원번호 10-2007-7013608

(22) 출원일자 2007년06월15일

심사청구일자 2007년06월15일

번역문 제출일자 2007년06월15일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/003758

(87) 국제공개번호

WO 2006/064339

국제출원일자 2005년12월07일

국제공개일자

2006년06월22일

(30) 우선권주장

60/636,963

2004년12월17일

미국(US)

60/695,772

2005년06월29일

미국(US)

(71) 출원인

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자

진노 마도카

일본 도쿄도 시부야구 요요기 3-22-7 신주쿠 분카 쿤트 빌딩화이자 재

팬 인코포레이티드

시모카와 히로히사

일본 도쿄도 시부야구 요요기 3-22-7 신주쿠 분카 쿤트 빌딩화이자 재

팬 인코포레이티드

야마기시 다츠야

일본 도쿄도 시부야구 요요기 3-22-7 신주쿠 분카 쿤트 빌딩화이자 재

팬 인코포레이티드

(74) 대리인

김창세

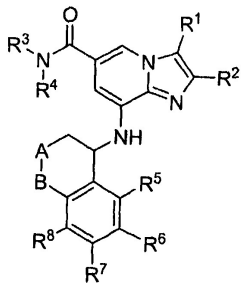
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 산 펌프 길항물질로 유용한 크로만 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 상기 화합물을 함유하는 조성물, 및 위장 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장궤양, NSAID-유도성 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리 감염, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨 증후군, 비-미란성 역류 질환(NERD), 장기 통증, 속쓰림, 오심, 식도염, 연하곤란, 침흘림, 기도 장애 또는 천식과 같은(이로 한정되지는 않는다), 산 펌프 길항물질 활성화에 의해 매개된 질환의 치료 방법 및 상기 질환의 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

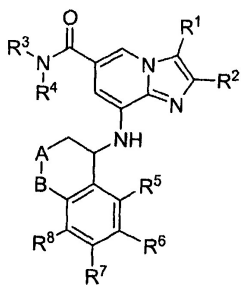
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$, A 및 B는 각각 본원에 기술된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 식에서,

-A-B-는 $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-S-$ 이고;

R^1 은 비치환되거나, 또는 하이드록시기, 생체내에서 하이드록시기로 전환될 수 있는 잔기 및 C_1-C_6 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬기이고;

R^2 는 C_1-C_6 알킬기이고;

R^3 은 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_7 사이클로알킬기 또는 C_3-C_7 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬기이고;

R^4 은 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기, 생체내에서 하이드록시기로 전환될 수 있는 잔기 및 C_1-C_6 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬기이고;

R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C_1-C_6 알킬기이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

-A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고;

R¹, R² 및 R³이 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기이고;

R⁴가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C₁-C₆ 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬기이고;

R⁵가 수소 원자, 플루오르 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

R⁷이 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

R⁶ 및 R⁸이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기

인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

-A-B-가 -CH₂-O-이고;

R¹, R² 및 R³이 각각 메틸기이고;

R⁴가 비치환되거나, 또는 하이드록시기로 치환된 C₁-C₂ 알킬기이고;

R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자 또는 메틸기이고;

R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자

인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

(-)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

- (+)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(6-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(6-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-8-[(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-8-[(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(7-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (+)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(7-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;
- (-)-N,N,2,3-테트라메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드; 및

(+)-N,N,2,3-테트라메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드

로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

약리학적으로 활성인 다른 약제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 7.

산 펌프 억제 활성에 의해 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 효과량의 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함한 포유동물 대상에서 산 펌프 억제 활성에 의해 매개된 질환의 치료 방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

질환이 위장 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장궤양, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID)-유도성 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리 감염, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군, 비-미란성 역류 질환(NERD), 장기 통증, 속쓰림, 오심, 식도염, 연하곤란, 침흘림, 기도 장애 또는 천식인 방법.

청구항 9.

산 펌프 억제 활성에 의해 매개된 질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

질환이 위장 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장궤양, NSAID-유도성 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리 감염, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨 증후군, 비-미란성 역류 질환(NERD), 장기 통증, 속쓰림, 오심, 식도염, 연하곤란, 침흘림, 기도 장애 또는 천식인 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 크로만 유도체에 관한 것이다. 이들 화합물은 선택적인 산 펌프 억제 활성을 갖는다. 본 발명은 또한 산 펌프 조절 활성, 특히 산 펌프 억제 활성에 의해 매개된 질환 상태의 치료를 위한, 상기 유도체를 포함하는 약학 조성물, 치료 방법 및 용도에 관한 것이다.

배경기술

양자 펌프 억제제(PPI)는 산-촉진된 화학 재배열이 일어나 H^+/K^+-ATP 아제의 시스테인 잔기에 공유 결합함으로써 H^+/K^+-ATP 아제를 억제하는 전구약물인 것으로 입증되었다[Sachs, G. et al., *Digestive Diseases and Sciences*, **40**, 3S-23S, 1995; Sachs et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **35**, 277-305, 1995]. 그러나, PPI와 달리, 산 펌프 길항물질은 H^+/K^+-ATP 아제의 가역적 칼륨-경쟁적 억제에 의해 산 분비를 억제한다. SCH28080은 상기 가역적 억제제의 하나이며 광범위하게 연구되었다. 다른 보다 새로운 약제들(레바프라잔, 소라프라잔, AZD-0865 및 CS-526)이 인간에서 그의 효능을 확인하는 임상 실험에 들어갔다[Pope, A., Parsons, M., *Trends in Pharmacological Sciences*, **14**, 323-325, 1993; Vakil, N., *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, **19**, 1041-1049, 2004]. 일반적으로, 산 펌프 길항물질은 위장 질환, 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장궤양, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID)-유도성 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군, 비-미란성 역류 질환(NERD), 장기 통증, 속쓰림, 오심, 식도염, 연하곤란, 침흘림, 기도 장애 또는 천식(이하에서, "APA 질환"으로 칭한다, 문헌 [Kiljander, Toni O, *American Journal of Medicine*, **115**(Suppl. 3A), 65S-71S, 2003])을 포함한, 다양한 질환의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다.

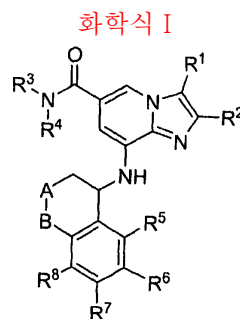
WO 99/55706 호 및 WO 04/046144 호는 산 펌프 길항물질인 것으로 보고된 화합물들을 개시하고 있다. 이들은 이미다조[1,2-a]피리딘 구조를 갖는 특정 화합물에 관한 것이다.

우수한 약물 후보이면서, 질환을 치료하기 위해 PPI에 의해 충족되지 않은 요구들을 해결하는 새로운 산 펌프 길항물질을 제공하는 것이 요구된다. 특히, 바람직한 화합물은 다른 수용체에 대해서는 친화도를 거의 나타내지 않으면서 산 펌프에 유효하게 결합하고 위에서 산-분비 억제제로 기능적 활성을 나타내야 한다. 이들은 위장관에서 잘 흡수되어야 하고 대사적으로 안정해야 하며 유리한 약물역학적 성질을 가져야 한다. 이들은 무독성이어야 한다. 또한, 이상적인 약물 후보는 안정하고 비-흡습성이며 용이하게 제형화되는 물리적 형태로 존재한다.

발명의 요약

본 발명에서, 이제 크로만 잔기를 갖는 새로운 부류의 화합물이 산 펌프 억제 활성 및 약물 후보로서 유리한 성질을 나타내므로 APA 질환과 같이 산 펌프 억제 활성에 의해 매개되는 질환 상태의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



상기 식에서,

-A-B-는 $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-S-$ 이고;

R^1 은 비치환되거나, 또는 하이드록시기, 생체내에서 하이드록시기로 전환될 수 있는 잔기 및 C_1-C_6 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬기이고;

R^2 는 C_1-C_6 알킬기이고;

R^3 은 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_7 사이클로알킬기 또는 C_3-C_7 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬기이고;

R^4 는 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기, 생체내에서 하이드록시기로 전환될 수 있는 잔기 및 C_1-C_6 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬기이고;

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C_1-C_6 알킬기이다.

또한, 본 발명은 각각 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 상기 화합물에 대한 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 각각 본원에서 기술한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 또한 다른 약리학적으로 활성인 약제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 산 펌프 조절 활성에 의해 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 효과량의, 각각 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 대상에서 산 펌프 조절 활성에 의해 매개된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

산 펌프 조절 활성에 의해 매개되는 질환의 예로는 APA 질환이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

또한, 본 발명은 산 펌프 억제 활성에 의해 매개된 질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 각각 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

바람직하게, 본 발명은 또한 APA 질환에서 선택된 질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 각각 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

본 발명의 화합물은 우수한 산 펌프 억제 활성, 보다 적은 독성, 우수한 흡수성, 우수한 분포, 우수한 용해도, 보다 낮은, 산 펌프 이외의 다른 단백질 결합 친화도, 보다 적은 약물-약물 상호작용 및 우수한 대사 안정성을 나타낼 수 있다.

본 발명의 일부 입체이성질체는 보다 우수한 광독성을 나타낼 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물에서:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 C_1-C_6 알킬기인 경우, 상기 C_1-C_6 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 기일 수 있으며, 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, 2급-뷰틸 및 3급-뷰틸, 펜틸, 1-에틸프로필 및 헥실이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 이들 중에서, C_1-C_4 알킬이 바람직하고; C_1-C_2 알킬이 보다 바람직하며; 메틸이 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 에 바람직하고; 메틸 및 에틸이 R^4 에 바람직하다.

R^3 가 C_3-C_7 사이클로알킬기인 경우, 상기 기는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬기를 나타내며, 예로는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸이 포함된다. 이들 중에서, C_3-C_5 사이클로알킬기가 바람직하고; 사이클로프로필이 보다 바람직하다.

R^3 가 C_3 - C_7 사이클로알킬 C_1 - C_6 알킬기인 경우, 상기 기는 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬기로 치환된 상기 C_1 - C_6 알킬기를 나타내며, 예로는 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필프로필, 사이클로프로필뷰틸, 사이클로프로필펜틸, 사이클로프로필헥실, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로뷰틸에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 사이클로헥틸메틸이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 이들 중에서, C_3 - C_5 사이클로알킬 C_1 - C_4 알킬기가 바람직하고; C_3 - C_5 사이클로알킬 C_1 - C_2 알킬기가 바람직하며; 사이클로프로필메틸이 보다 바람직하다.

R^1 및 R^4 의 치환체가 C_1 - C_6 알콕시기인 경우, 상기 기는 상기 C_1 - C_6 알킬기로 치환된 산소 원자이고, 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 뷰톡시, 아이소뷰톡시, 2급-뷰톡시 및 3급-뷰톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 이들 중에서, C_1 - C_4 알콕시가 바람직하고; C_1 - C_2 알콕시가 바람직하며; 메톡시가 보다 바람직하다.

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 할로젠 원자인 경우, 이들은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자일 수 있다. 이들 중에서, 플루오르 원자 및 염소 원자가 바람직하다.

"생체내에서 하이드록시기로 전환될 수 있는 잔기"는 생체내에서, 예를 들면, 가수분해에 의해 및/또는 효소, 예를 들어, 에스테라제에 의해 하이드록실기로 전환될 수 있는 잔기를 의미한다. 상기 잔기의 예로는 생체내에서 용이하게 가수분해될 수 있는 에스터 및 에테르기가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 상기 잔기는 당해 분야에 숙련된 자에게, 예를 들면, 문헌 ["Design of Prodrugs", H. Bundgaard(Elsevier, 1985)]에 기술된 바와 같은 "전구-잔기"로 알려져 있다. 생체내에서 하이드록실기로 전환될 수 있는 바람직한 잔기는, 예를 들면, C_1 - C_6 알킬 카보닐 옥시기 및 C_1 - C_6 알킬 카보닐 옥시 메틸 옥시기이다.

-A-B-가 -O-CH₂- 또는 -S-CH₂-인 경우, -A-는 -O- 또는 -S-에 해당하고, -B-는 -CH₂-에 해당한다.

-A-B-가 -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-인 경우, -A-는 -CH₂-에 해당하고, -B-는 -O- 또는 -S-에 해당한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 상기 용어가 적용되는 장애 또는 질환, 또는 상기 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상의 진행을 역전시키거나, 완화시키거나, 억제하거나, 또는 상기 장애 또는 질환을 방지하는 것을 포함하는, 치료적이고 완화적이고 예방적인 처치를 말한다.

본 발명의 화합물의 바람직한 부류는, 각각 본원에 기술된 바와 같은, 다음과 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다:

(a) -A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고;

(b) R^1 이 C_1 - C_4 알킬기이고;

(c) R^1 이 C_1 - C_2 알킬기이고;

(d) R^1 이 메틸기이고;

(e) R^2 가 C_1 - C_2 알킬기이고;

(f) R^2 가 메틸기이고;

(g) R^3 가 C_1 - C_4 알킬기이고;

- (h) R^3 가 C_1-C_2 알킬기이고;
- (i) R^3 가 메틸기이고;
- (j) R^4 가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C_1-C_4 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬기이고;
- (k) R^4 가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C_1-C_4 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C_1-C_2 알킬기이고;
- (l) R^4 가 비치환되거나, 또는 하이드록시기로 치환된 C_1-C_2 알킬기이고;
- (m) R^4 가 메틸기, 에틸기 또는 2-하이드록시에틸기이고;
- (n) R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C_1-C_2 알킬기이고;
- (o) R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 원자, 플루오르 원자, 염소 원자 또는 메틸기이고;
- (p) R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 원자 또는 메틸기이고;
- (q) R^5 가 수소 원자, 플루오르 원자 또는 메틸기이고;
- (r) R^6 이 수소 원자이고;
- (s) R^7 이 수소 원자 또는 플루오르 원자이고;
- (t) R^8 이 수소 원자인 화합물.

상기 화합물 부류 중에서, (a) 내지 (t)의 임의의 조합도 또한 바람직하다.

본 발명의 바람직한 화합물은, 각각 본원에서 기술한 바와 같은, 다음과 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다:

(A) $-A-B-$ 가 $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-S-$ 이고; R^1 이 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C_1-C_4 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬기이고; R^2 가 C_1-C_4 알킬기이고; R^3 이 C_1-C_4 알킬기, C_3-C_7 사이클로알킬기 또는 C_3-C_7 사이클로알킬 C_1-C_4 알킬기이고; R^4 가 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기 및 C_1-C_4 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬기이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C_1-C_6 알킬기인 화합물;

(B) $-A-B-$ 가 $-O-CH_2-$ 또는 $-CH_2-O-$ 이고; R^1 , R^2 및 R^3 이 독립적으로 C_1-C_4 알킬기이고; R^4 가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C_1-C_4 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개의 치환체로 치환된 C_1-C_4 알킬기이고; R^5 및 R^7 이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C_1-C_4 알킬기이고; R^6 및 R^8 이 각각 수소 원자인 화합물;

(C) -A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고; R¹, R² 및 R³이 독립적으로 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나 하이드록시기로 치환된 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(D) -A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고; R¹이 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R²가 C₁-C₄ 알킬기이고; R³이 C₁-C₄ 알킬기, C₃-C₇ 사이클로알킬기 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(E) -A-B-가 -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-이고; R¹ 및 R²가 독립적으로 C₁-C₄ 알킬기이고; R³이 C₁-C₄ 알킬기, C₃-C₇ 사이클로알킬기 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(F) -A-B-가 -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-이고; R¹ 및 R²가 각각 메틸기이고; R³이 C₁-C₄ 알킬기, C₃-C₇ 사이클로알킬기 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(G) -A-B-가 -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-이고; R¹ 및 R²가 각각 메틸기이고; R³이 C₁-C₄ 알킬기, C₃-C₇ 사이클로알킬기 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 할로젠 원자, 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(H) -A-B-가 -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-이고; R¹ 및 R²가 각각 메틸기이고; R³이 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 메틸기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(I) -A-B-가 -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-S-이고; R¹ 및 R²가 각각 메틸기이고; R³이 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나 하이드록시기로 치환된 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자 또는 메틸기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(J) -A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고; R¹, R² 및 R³이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C₁-C₄ 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C₁-C₄ 알킬기이고; R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₄ 알킬기인 화합물;

(K) -A-B-가 -CH₂-O-이고; R¹, R² 및 R³이 독립적으로 메틸기이고; R⁴가 비치환되거나 하이드록시기로 치환된 C₁-C₂ 알킬기이고; R⁵ 및 R⁷이 독립적으로 수소 원자 또는 메틸기이고; R⁶ 및 R⁸이 각각 수소 원자인 화합물;

(L) -A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고; R¹, R² 및 R³이 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C₁-C₆ 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁵가 수소 원자, 플루오르 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁷이 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁶ 및 R⁸이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기인 화합물;

(M) -A-B-가 -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고; R¹, R² 및 R³이 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁴가 비치환되거나, 또는 하이드록시기 및 C₁-C₆ 알콕시기로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁵가 수소 원자, 플루오르 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고; R⁷이 수소 원자 또는 할로젠 원자이고; R⁶ 및 R⁸이 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기인 화합물.

하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 화학식 I의 화합물은 2개 이상의 입체이성질체로 존재할 수 있다.

하나보다 많은 유형의 이성질체현상을 나타내는 화합물을 포함하여, 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 및 기하 이성질체, 및 그의 하나 이상의 혼합물들이 본 발명의 범위에 포함된다. 상대이온이 광학적으로 활성인 산부가염, 예를 들면, D-락테이트 또는 L-라이신 또는 라세미체, DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌도 또한 포함된다.

본 발명의 한 태양은 다음으로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

(-)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(6-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(6-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-8-[(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-8-[(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(7-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(+)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(7-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드;

(-)-N,N,2,3-테트라메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드; 및

(+)-N,N,2,3-테트라메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드.

화학식 I 화합물의 바람직한 입체이성질체는 크로만 고리상의 탄소 원자가 질소 원자에 결합되는 경우 키랄 중심에 대해 R 형태이다.

화학식 I 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 그의 산 부가염(이염 포함)을 포함한다.

적당한 산 부가염은 무독성염을 생성하는 산으로부터 생성된다. 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트 및 지노포에이트 염이 포함된다.

적당한 염에 대한 개관은 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002]을 참조하시오. 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화학

식 I의 화합물 및 바람직한 산 또는 염기의 용액을 적절한 대로 함께 혼합하여 용이하게 제조할 수 있다. 상기 염은 용액으로부터 침전될 수 있으며, 여과에 의해 수거되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 염에서 이온화 정도는 완전 이온화로부터 거의 비-이온화까지 다양할 수 있다.

본 발명 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 비용매화 및 용매화 형태 둘 다로 존재할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본원에서 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들면, 에탄올을 포함하는 분자 착체를 설명하기 위해 사용된다. 용어 "수화물"은 용매가 물인 경우에 사용된다.

본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물로는 수화물, 및 결정화 용매가 동위적으로 치환될 수 있는 용매화물, 예를 들면, D_2O , d_6 -아세트, d_6 -DMSO가 포함된다.

본 발명의 범위에는, 상기 용매화물과 대조적으로, 약물과 수용체가 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재하는 포접화합물(clathrate), 곧 약물-수용체 혼입 착체와 같은 착체가 포함된다. 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재할 수 있는 둘 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 약물의 착체도 또한 포함된다. 생성된 착체는 이온화되거나, 부분 이온화되거나 또는 비-이온화될 수 있다. 상기 착체에 대한 개관은 문헌 [*J. Pharm. Sci.*, **64**(8), 1269-1288 by Halebian, August 1975]을 참조하시오.

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 결정 형태로 존재할 수 있다. 그의 혼합물을 포함하여, 이들 다형체도 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자번호를 갖지만 원자질량 또는 질량수가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자질량 또는 질량수와 다른 원자로 치환된, 화학식 I 화합물의 모든 약학적으로 허용되는 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물에 혼입하기에 적당한 동위원소의 예로는 수소의 동위원소, 예를 들면, 2H 및 3H , 탄소의 동위원소, 예를 들면, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 예를 들면, ^{36}Cl , 플루오르의 동위원소, 예를 들면, ^{18}F , 요오드의 동위원소, 예를 들면, ^{123}I 및 ^{125}I , 질소의 동위원소, 예를 들면, ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 예를 들면, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인의 동위원소, 예를 들면, ^{32}P , 및 황의 동위원소, 예를 들면, ^{35}S 가 포함된다.

화학식 I의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소를 혼입한 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉, 3H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 가 혼입의 용이성 및 용이한 검출 방법의 견지에서 상기 목적에 특히 유용하다.

중수소, 즉, 2H 와 같은 원자량이 더 큰 동위원소로 치환하면 보다 큰 대사 안정성으로부터 비롯되는 특정한 치료 이점, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

양전자 방출 동위원소, 예를 들면, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로 치환하는 것은 기질 수용체 수용능력을 조사하기 위한 양전자 사출 단층촬영(Positron Emission Topography, PET) 연구에 유용할 수 있다.

화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로, 기존에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당해 분야에 숙련된 자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 첨부한 실시예 및 제조예에 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 모두 하기에 나타난 일반적 방법에 기술된 절차에 의해, 또는 실시예 및 제조예 부분에 기술된 특정 방법에 의해, 또는 그의 통상적인 변형방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 임의의 하나 이상의 상기 방법, 및 그에 사용된 임의의 신규 중간체도 또한 포함한다.

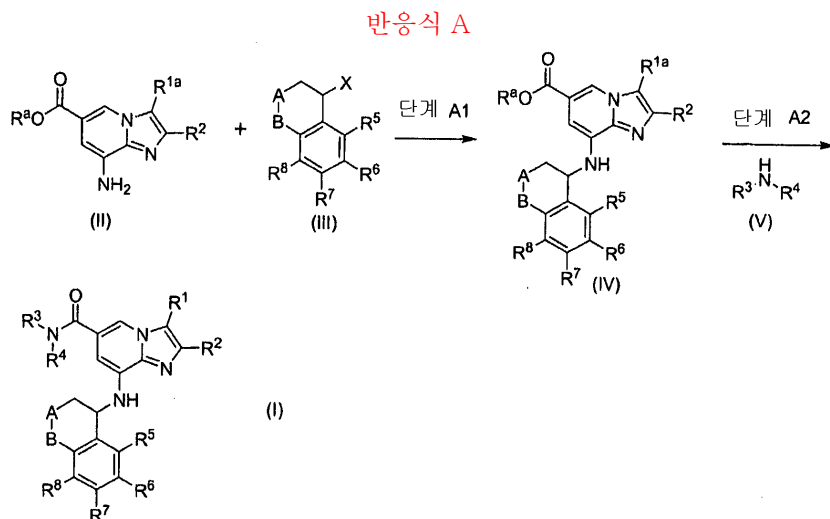
일반적 합성

본 발명의 화합물은, 예를 들면, 하기 방법 A에 나타난 바와 같이, 상기 유형의 화합물을 제조하기 위한 다양한 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

달리 언급하지 않는 한, 하기 방법에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A$ 및 B 는 상기 정의한 바와 같다. 하기 일반 합성에서 모든 출발 물질은 상업적으로 시판하거나, 또는 당해 분야에 숙련된 자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들면, 본원에 참고로 인용된 WO 99/55706 호 및 WO 02/20523 호에 개시된 방법에 의해 수득할 수 있다.

방법 A

본 방법은 화학식 I 화합물의 제조를 예시한다.



반응식 A에서, R^a 는 카복시-보호기이고; R^{1a} 는 상기 정의한 바와 같은 R^1 , 또는 하이드록시기가 하이드록시-보호기로 보호된 R^1 이고; X 는 이탈기이다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카복시-보호기"는 다양한 방법에 의해 분리되어 카복시기를 생성할 수 있는 보호기, 예를 들면, C_1-C_6 알킬기, 할로 C_1-C_6 알킬기 또는 아릴 C_1-C_6 알킬기를 의미한다. 이들 중에서, C_1-C_6 알킬기 및 아릴 C_1-C_6 알킬기가 바람직하다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시-보호기"는 다양한 방법, 예를 들면, 가수소분해, 가수분해, 전기분해 또는 광분해에 의해 분리되어 하이드록시기를 생성할 수 있는 보호기를 의미하며, 예를 들면, C_1-C_4 알콕시카보닐, C_1-C_4 알킬 카보닐, 트라이- C_1-C_4 알킬실릴 또는 트라이- C_1-C_4 알킬아릴실릴기, 및 C_1-C_4 알콕시- C_1-C_4 알킬기와 같은 상기 하이드록시-보호기는 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, edited by T.W. Greene et al., John Wiley & Sons, 1999]에 기술되어 있다. 적당한 하이드록시-보호기로는 아세틸 및 3급-뷰틸다이메틸실릴이 포함된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이탈기"는 하이드록시기, 아민 또는 카보음이온(carboanion)과 같은 친핵성 기로 치환될 수 있는 기를 의미하고, 상기 이탈기의 예로는 할로젠 원자, 알킬설폰닐기 및 페닐설폰닐기가 포함된다. 이들 중에서, 브롬, 염소 원자, 메틸설폰닐기, 트라이플루오로메틸설폰닐기 및 4-메틸페닐설폰닐기가 바람직하다.

단계 A1

본 단계에서는, 상업적으로 시판하거나 또는 WO 00/0789751 호에 기술된 바와 같은 방법에 의해 제조할 수 있는 화학식 III의 화합물을, 상업적으로 시판하거나 또는 WO 99/55706 호 및 WO 02/020523 호에 기술된 바와 같은 방법에 의해 제조할 수 있는 화학식 II의 화합물로 친핵성 치환시켜 화학식 IV의 화합물을 제조한다.

상기 반응은 통상적으로 바람직하게는 용매의 존재하에서 수행된다. 사용될 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없으나, 단, 반응 또는 수반되는 시약에 불리한 영향을 미치지 않아야 하며, 용매가 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적당한 용매의 예로는 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로퓨란(THF), 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에테르 및 다이옥산; 아마이드, 예를 들면, N,N-다이메틸폼아마이드(DMF), N,N-다이메틸아세트아마이드(DMA) 및 N-메틸-2-피롤리딘

논(NMP); 나이트릴, 예를 들면, 아세토나이트릴; 및 케톤, 예를 들면, 아세톤; 알콜, 예를 들면, 2-메틸-2-프로판올, 1-부탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 에탄올 및 메탄올; 및 설펝사이드, 예를 들면, 다이메틸 설펝사이드(DMSO)가 포함된다. 이들 용매 중에서, 아마이드, 케톤 및 알콜이 바람직하다. 아세톤이 더욱 바람직하다.

반응은 염기의 존재 또는 부재하에 수행할 수 있다. 마찬가지로, 사용되는 염기의 특성에 대한 특별한 제한은 없으며, 상기 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 본 발명에도 동일하게 사용할 수 있다. 상기 염기의 예로는 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들면, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 및 칼륨 3급-부톡사이드; 알칼리 금속 탄산염, 예를 들면, 탄산 리튬, 탄산 나트륨, 탄산 세슘 및 탄산 칼륨; 알칼리 금속 탄산수소염, 예를 들면, 탄산수소 나트륨 및 탄산수소 칼륨; 및 유기 아민, 예를 들면, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 트라이부틸아민, 다이사이클로헥실아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, N-메틸피페리딘, N-메틸모폴린, 1,8-다이아지바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)이 포함된다. 이들 중에서, 탄산칼륨이 바람직하다.

반응은 요오다이드의 존재 또는 부재하에 수행될 수 있다. 상기 요오다이드의 예로는 요오드화 나트륨, 요오드화 칼륨 및 요오드화 세슘이 포함된다. 이들 중에서, 요오드화 나트륨 및 요오드화 칼륨이 바람직하다.

반응은 광범위한 온도에서 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 바람직한 반응 온도는 용매 및 출발 물질의 성질과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 약 0 내지 약 250 °C의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간도 또한 많은 요인에 따라, 특히 반응 온도, 및 사용되는 출발 물질 및 용매의 성질에 따라, 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 반응을 상기에 개략한 바람직한 조건하에서 수행한다면, 약 5 분 내지 약 72 시간의 기간이 통상적으로 충분할 것이다.

단계 A2

본 단계에서는, 단계 A1에서 기술한 바와 같이 제조된 화학식 IV 화합물의 가수분해(A2a1)에 이어 화학식 IV 화합물과의 축합 반응(A2a2)에 의해, 또는 화학식 IV 화합물을 화학식 V의 화합물로 치환 반응(A2b)시켜 목적하는 화학식 I의 화합물을 제조한다.

(A2a1) 가수분해

반응은 통상적으로 바람직하게는 용매의 존재하에서 수행한다. 사용될 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없으나, 단, 반응 또는 수반되는 시약에 불리한 영향을 미치지 않아야 하며, 용매가 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적당한 용매의 예로는 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로퓨란 및 다이옥산; 아마이드, 예를 들면, N,N-다이메틸폼아마이드; 알콜, 예를 들면, 에탄올 및 메탄올; 및 물이 포함된다. 이들 용매 중에서, 메탄올, 테트라하이드로퓨란 및 물이 바람직하다.

반응은 염기의 존재하에 수행한다. 마찬가지로, 사용되는 염기의 특성에 대한 특별한 제한은 없으며, 상기 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 여기서도 동일하게 사용할 수 있다. 상기 염기의 예로는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면, 수산화 리튬, 수산화 나트륨 및 수산화 칼륨이 포함된다. 이들 중에서, 수산화 나트륨이 바람직하다.

반응은 광범위한 온도에서 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 바람직한 반응 온도는 용매 및 출발 물질의 성질과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 약 0 내지 약 100 °C의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간도 또한 많은 요인에 따라, 특히 반응 온도, 및 사용되는 출발 물질 및 용매의 성질에 따라, 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 반응을 상기에 개략한 바람직한 조건하에서 수행한다면, 약 5 분 내지 약 12 시간의 기간이 통상적으로 충분할 것이다.

(A2a2) 축합 반응

반응은 통상적으로 바람직하게는 용매의 존재하에서 수행된다. 사용될 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없으나, 단, 반응 또는 수반되는 시약에 불리한 영향을 미치지 않아야 하며, 용매가 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적당한 용매의 예로는 할로젠화 탄화수소, 예를 들면, 다이클로로메탄, 클로로폼 및 1,2-다이클로로에탄; 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로퓨란 및 다이옥산; 아마이드, 예를 들면, N,N-다이메틸폼아마이드 및 N,N-다이메틸아세트아마이드; 및 나이트릴, 예를 들면, 아세토나이트릴이 포함된다. 이들 용매 중에서, 할로젠화 탄화수소 및 아마이드가 바람직하며; 다이클로로메탄 및 N,N-다이메틸폼아마이드가 더욱 바람직하다.

반응은 축합제의 존재하에서 수행한다. 마찬가지로, 사용되는 축합제의 특성에 대해 특별한 제한은 없으며, 상기 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 축합제를 본 발명에 동일하게 사용할 수 있다. 상기 축합제의 예로는 아조다йка복실산 다이-저급 알킬 에스터- 트라이페닐포스핀, 예를 들면, 다이에틸 아조다йка복실레이트-트라이페닐포스핀; 2-할로-1-저급 알킬 피리디늄 할라이드, 예를 들면, 2-클로로-1-메틸 피리디늄 요오다이드 및 2-브로모-1-에틸피리디늄 테트라플루오로보레이트(BEP); 다이아릴포스포릴아지드, 예를 들면, 다이페닐포스포릴아지드(DPPA); 클로로포메이트, 예를 들면, 에틸 클로로포메이트 및 아이소부틸 클로로포메이트; 포스포로사이아니데이트, 예를 들면, 다이에틸 포스포로사이아니데이트(DEPC); 이미다졸 유도체, 예를 들면, N,N'-카보닐다이이미다졸(CDI); 카보다이이미드 유도체, 예를 들면, N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI); 이미늄염, 예를 들면, 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 및 테트라메틸 플루오로폼아미디늄 헥사플루오로 포스페이트(TFFH); 및 포스포늄염, 예를 들면, 벤조트라이아졸-1-일옥시트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP) 및 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrop)가 포함된다. 이들 중에서, EDCI가 바람직하다.

4-(N,N-다이메틸아미노)피리딘(DMAP) 및 N-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)와 같은 시약을 상기 단계에 사용할 수 있다. 이들 중에서, HOBt가 바람직하다.

반응은 염기의 존재 또는 부재하에 수행할 수 있다. 마찬가지로, 사용되는 염기의 특성에 대한 특별한 제한은 없으며, 상기 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 염기를 여기서도 동일하게 사용할 수 있다. 상기 염기의 예로는 아민, 예를 들면, N-메틸모폴린, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸피페리딘 및 피리딘이 포함된다. 이들 중에서, 트라이에틸아민 및 N-메틸모폴린이 바람직하다.

반응은 광범위한 온도에서 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 바람직한 반응 온도는 용매 및 출발 물질의 성질과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 약 0 내지 약 80 °C의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간도 또한 많은 요인에 따라, 특히 반응 온도, 및 사용되는 출발 물질 및 용매의 성질에 따라, 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 반응을 상기에 개략한 바람직한 조건하에서 수행한다면, 약 5 분 내지 약 24 시간의 기간이 통상적으로 충분할 것이다.

(A2b) 치환 반응

반응은 표준 조건하에서 순수한 아미노 화합물 또는 불활성 용매 중에서 반응물을 가열함으로써 수행할 수 있다. 사용될 용매의 특성에 대해 특별한 제한은 없으나, 단, 반응 또는 수반되는 시약에 불리한 영향을 미치지 않아야 하며, 용매가 시약을 적어도 어느 정도 용해시킬 수 있어야 한다. 적당한 용매의 예로는 에테르, 예를 들면, 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에테르, 테트라하이드로퓨란 및 다이옥산; 아마이드, 예를 들면, N,N-다이메틸폼아마이드 및 N,N-다이메틸아세트아마이드; 나이트릴, 예를 들면, 아세토나이트릴; 및 알콜, 예를 들면, 2-메틸-2-프로판올, 1-부탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 에탄올 및 메탄올이 포함된다. 이들 용매 중에서, 에테르 및 알콜이 바람직하다. 테트라하이드로퓨란이 보다 바람직하다.

반응은 촉매의 존재 또는 부재하에 수행할 수 있다. 마찬가지로, 사용되는 촉매의 특성에 대한 특별한 제한은 없으며, 상기 유형의 반응에 통상적으로 사용되는 임의의 촉매를 본 발명에도 동일하게 사용할 수 있다. 상기 촉매의 예로는 사이안화 나트륨 또는 사이안화 칼륨이 포함된다. 이들 중에서, 사이안화 나트륨이 바람직하다.

반응은 광범위한 온도에서 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 바람직한 반응 온도는 용매 및 출발 물질의 성질과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 약 40 내지 약 200 °C의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간도 또한 많은 요인에 따라, 특히 반응 온도 및 사용되는 출발 물질 및 용매의 성질에 따라, 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 반응을 상기에 개략한 바람직한 조건하에서 수행한다면, 약 30 분 내지 약 24 시간의 기간이 통상적으로 충분할 것이다.

하이드록시-보호기의 도입

R¹이 하이드록시기를 갖는 경우, 경우에 따라, 하이드록시기를 보호한 후에, 하이드록시기에 의해 반응이 영향받기 전에 반응을 수행할 수 있다.

하이드록시-보호기의 도입은 적절한 단계에서 수행할 수 있다.

상기 반응은 본원에 참고로 인용된 문헌 [T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, 1999]에 상세히 기술되어 있다. 다음은 보호기 3급-뷰틸다이메틸실릴을 수반하는 전형적인 반응을 예시한다.

예를 들면, 하이드록시-보호기가 "3급-뷰틸다이메틸실릴"인 경우, 상기 단계는 염기의 존재하에 불활성 용매중에서 바람직한 하이드록시-보호기 할라이드와 반응시켜 수행한다.

적당한 용매의 예로는 할로젠화 탄화수소, 예를 들면, 다이클로로메탄, 클로로폼, 사염화탄소 및 1,2-다이클로로에탄; 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르, 테트라하이드로퓨란 및 다이옥산; 방향족 탄화수소, 예를 들면, 벤젠, 톨루엔 및 나이트로벤젠; 아마이드, 예를 들면, 폼아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드 및 헥사메틸포스포릭 트리아마이드; 또는 그의 혼합 용매가 포함된다. 이들 중에서, 테트라하이드로퓨란 또는 N,N-다이메틸폼아마이드가 바람직하다.

상기 반응에서 사용가능한 하이드록시-보호기 할라이드의 예로는 트라이메틸실릴 클로라이드, 트라이에틸실릴 클로라이드, 3급-뷰틸다이메틸실릴 클로라이드, 3급-뷰틸다이메틸실릴 브로마이드가 포함되며, 아세틸 클로라이드가 바람직하다.

염기의 예로는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면, 수산화 리튬, 수산화 나트륨 및 수산화 칼륨, 알칼리 금속 탄산염, 예를 들면, 탄산 리튬, 탄산 나트륨 및 탄산 칼륨, 및 유기 아민, 예를 들면, 트라이에틸아민, 트라이뷰틸아민, N-메틸모폴린, 피리딘, 이미다졸, 4-다이메틸아미노피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘, DBN 및 DBU가 포함된다. 이들 중에서, 트라이에틸아민, 이미다졸 또는 피리딘이 바람직하다. 액체 형태의 유기 아민을 사용할 때, 상기 아민은 또한 매우 과량으로 사용시 용매로도 작용한다.

반응 온도는 출발 화합물, 할라이드 및 용매의 성질에 따라 상이하지만, 통상적으로 0 내지 80 °C(바람직하게는 0 내지 30 °C)의 범위이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 10 분 내지 2 일(바람직하게는 30 분 내지 1 일)의 범위이다.

탈보호 단계

R^{1a}가 보호된 하이드록시기를 갖는 경우, 탈보호 반응이 이어져 하이드록시기를 생성한다. 상기 반응은 본원에 참고로 인용된 문헌 [T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, 1999]에 상세히 기술되어 있다. 다음은 보호기 3급-뷰틸다이메틸실릴을 포함하는 전형적인 반응을 예시한다.

하이드록실기의 탈보호는 아세트산과 같은 산, 플루오르화 수소, 플루오르화 수소-피리딘 착체, 또는 플루오라이드 이온, 예를 들어, 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드(TBAF)를 사용하여 수행한다.

탈보호 반응은 통상적으로 바람직하게는 용매의 존재하에 수행한다. 사용되는 용매의 특성에 대해 특별한 제한은 없지만, 단, 반응 또는 수반된 시약에 불리한 영향을 미치지 않고 적어도 어느 정도 시약을 용해시킬 수 있어야 한다. 적당한 용매의 예로는 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올 또는 그의 혼합 용매가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

탈보호 반응은 광범위한 온도에서 일어날 수 있으며, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 바람직한 반응 온도는 용매 및 출발 물질의 성질과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 약 0 내지 약 100 °C의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간도 또한 많은 요인에 따라, 특히 반응 온도 및 사용되는 출발 물질 및 용매의 성질에 따라, 광범위하게 변할 수 있다. 그러나, 반응을 상기에 개략한 바람직한 조건하에서 수행한다면, 약 10 분 내지 약 24 시간의 기간이 통상적으로 충분할 것이다.

상기 언급한 제조 방법에서 화학식 I의 화합물 및 중간체는 통상적인 절차, 예를 들면, 증류, 재결정화 또는 크로마토그래피 정제에 의해 분리되고 정제될 수 있다.

약학적 용도를 갖는 본 발명의 화합물은 결정성 또는 무정형 생성물로서 투여될 수 있다. 이들은 침전, 결정화, 냉동 건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해, 예를 들면, 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 수득될 수 있다. 마이크로파 또는 고주파 건조도 상기 목적에 이용할 수 있다.

개개 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술로는 적당한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들면, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세메이트(또는 엄 또는 유도체의 라세메이트)의 분해가 포함된다.

또는, 라세메이트(또는 라세메이트 전구체)의 광학적 분리 방법은 통상적인 절차, 예를 들면, 선택적 결정화, 또는 화학식 I 화합물의 염기성 잔기 및 타르타르산과 같은 적당한 광학 활성 산 사이의 부분입체이성질체 염의 분리로부터 적절히 선택될 수 있다.

약학적 용도를 갖는 본 발명의 화합물은 결정성 또는 무정형 생성물로서 투여될 수 있다. 이들은 침전, 결정화, 냉동 건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해, 예를 들면, 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 수득될 수 있다. 마이크로파 또는 고주파 건조도 상기 목적에 이용할 수 있다.

이들은 단독으로 또는 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물과 함께, 또는 하나 이상의 다른 약물(또는 그의 임의의 혼합물)과 함께 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 약학 조성물 또는 제형으로서 투여될 것이다. 용어 "담체" 또는 "부형제"는 본원에서 본 발명의 화합물이 아닌 임의의 성분을 설명하기 위해 사용된다. 담체 또는 부형제의 선택은 특정 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 영향, 및 투여형의 성질과 같은 요인들에 따라 매우 달라질 것이다.

본 발명 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 그의 제조 방법은 당해 분야에 숙련된 자에게 용이하게 명백할 것이다. 상기 조성물 및 그의 제조 방법은, 예를 들면, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995]에서 찾을 수 있다.

경구 투여

본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관에 유입되도록 삼키기를 수반할 수 있거나, 또는 화합물이 입에서 직접 혈류로 유입되도록 구강 또는 설하 투여를 이용할 수 있다.

경구 투여에 적합한 제형으로는 고체 제형, 예를 들면, 정제, 미립자를 함유하는 캡슐, 액체, 또는 분말, 로젠지(액체-충진된 것 포함), 츄 정(chew), 멀티- 및 나노-입자, 겔, 고체 용액, 리포솜, 필름(점막-접착제 포함), 소낭, 스프레이 및 액체 제형이 포함된다.

액체 제형으로는 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르제가 포함된다. 상기 제형은 연질 또는 경질 캡슐내의 충전제로서 사용될 수 있으며, 전형적으로는 담체, 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 메틸셀룰로스 또는 적당한 오일, 및 하나 이상의 유효제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 제형은 또한, 예를 들면, 사세제(sachet)로부터 고체의 복원에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 문헌 [*Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11(6), 981-986, Liang and Chen, 2001]에 기술된 바와 같은 신속-용해, 신속-붕해 투여형으로 사용될 수 있다.

정제 투여형의 경우, 용량에 따라, 약물은 투여형의 약 1 내지 약 80 중량%, 보다 전형적으로는 투여형의 약 5 내지 약 60 중량%를 구성할 수 있다. 약물 이외에, 정제는 일반적으로 붕해제를 함유한다. 붕해제의 예로는 나트륨 전분 글라이콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분, 전젤라틴화 전분 및 나트륨 알기네이트가 포함된다. 일반적으로, 붕해제는 투여형의 약 1 내지 약 25 중량%, 바람직하게는 약 5 내지 약 20 중량%를 차지할 것이다.

결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집성을 부여하기 위해 사용된다. 적당한 결합제로는 미세결정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글라이콜, 천연 및 합성 고무, 폴리비닐피롤리돈, 전젤라틴화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스가 포함된다. 정제는 또한 희석제, 예를 들면, 락토스(모노하이드레이트, 분무-건조된 모노하이드레이트, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 슈크로스, 솔비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 다이하이드레이트를 함유할 수 있다.

정제는 또한 선택적으로 표면활성제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리솔베이트 80, 및 유동화제, 예를 들면, 이산화실리콘 및 활석을 포함한다. 존재하는 경우, 표면활성제는 정제의 약 0.2 내지 약 5 중량%를 차지하며, 유동화제는 정제의 약 0.2 내지 약 1 중량%를 차지할 수 있다.

정제는 또한 일반적으로 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 약 0.25 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 3 중량%를 차지할 수 있다.

다른 가능한 성분들로는 산화방지제, 착색제, 향미제, 방부제 및 맛-은폐제가 포함된다.

대표적인 정제는 약 80 중량% 이하의 약물, 약 10 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10 중량%의 붕해제 및 약 0.25 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.

정제 블렌드는 직접 또는 롤러에 의해 압착되어 정제를 생성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드 일부분은 대안적으로 타정되기 전에 습식-, 건식- 또는 용융-과립화되거나, 용융 응결되거나 또는 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있으며 코팅 또는 비코팅되거나, 또는 캡슐화될 수 있다.

정제 제형은 문헌 ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980(ISBN 0-8247-6918-X)]에서 상세히 논의되어 있다.

경구 투여용 고체 제형은 즉각 방출되고/되거나 방출이 조절되도록 제형화될 수 있다. 방출 조절 제형으로는 지연형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 표적형- 및 프로그램형 방출이 포함된다.

적절한 방출 조절 제형은 미국 특허 제 6,106,864 호에 기술되어 있다. 고에너지 분산 및 삼투성 및 코팅 입자와 같은 다른 적절한 방출 기술의 세부사항은 문헌 [Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, **25**(2), 1-14(2001)]에서 찾을 수 있다. 제어형 방출을 달성하기 위해 추잉검을 사용하는 것은 WO 00/35298 호에 기술되어 있다.

비경구 투여

본 발명의 화합물은 또한 혈류내로, 근육내로, 또는 내부 장기내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적당한 방법으로는 정맥내, 동맥내, 복강내, 수막강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하가 포함된다. 비경구 투여에 적당한 장치로는 침(미세 침 포함) 주사기, 무침 주사기 및 주입 기술이 포함된다.

비경구 제형은 전형적으로 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는 약 3 내지 약 9의 pH)와 같은 부형제를 함유할 수 있으나, 일부 용도에서는, 보다 적절하게 멸균 비-수성 용액으로, 또는 멸균된, 발열원이 없는 물과 같은 적당한 비히클과 함께 사용되기 위한 건조된 형태로 제형화될 수 있다.

예를 들면, 냉동건조에 의해 멸균 조건하에서 비경구 제형을 제조하는 것은 당해 분야에 숙련된 자에게 공지된 표준 약학 기술을 사용하여 쉽게 수행할 수 있다.

비경구용 용액의 제조에 사용되는 본 발명 화합물의 용해도는 용해도-증강제와 같은 적절한 제형 기술의 사용에 의해 증가될 수 있다.

비경구 투여용 제형은 즉시 방출되고/되거나 방출이 조절되도록 제형화될 수 있다. 방출 조절 제형으로는 지연형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 표적형 및 프로그램형 방출이 포함된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 조절된 방출을 제공하는 주입된 저장기로서 투여하기 위한 고체, 반-고체 또는 텍소트로픽 액체로 제형화될 수 있다. 상기 제형의 예로는 약물-코팅된 스텐트 및 PGLA 미소구가 포함된다.

국소 투여

본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉, 피부에 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 상기 목적에 전형적인 제형으로는 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포 분말, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 카세제(wafer), 삽입물,

스펀지, 섬유, 붕대 및 미세유화액이 포함된다. 리포솜도 또한 사용할 수 있다. 전형적인 담체로는 알콜, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜이 포함된다. 침투 증강제도 혼입될 수 있다(예를 들면, 문헌 [J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958 by Finnin and Morgan, October 1999] 참조).

국소 투여의 다른 방법으로는 전기천공, 전리영동, 음파영동, 초음파치료, 및 미세 침 또는 무침(예를 들면, 파우더젝트(Powderject, 등록상표), 바이오젝트(Bioject, 등록상표) 등) 주사에 의한 전달이 포함된다.

국소 투여형 제형은 즉시 방출되고/되거나 방출이 조절되도록 제형화될 수 있다. 방출 조절 제형으로는 지연형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 표적형 및 프로그램형 방출이 포함된다.

흡입/비내 투여

본 발명의 화합물은 또한 전형적으로, 적절한 추진제, 예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않고, 건조 분말(단독으로, 혼합물로서, 예를 들면, 락토스와 건조 블렌드중의 혼합물로서, 또는, 예를 들면, 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된 혼합 성분 입자로서)의 형태로, 건조 분말 흡입기로부터 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기(바람직하게는 미세 연무를 생성하기 위해 전기유체역학을 이용하는 분무기) 또는 연무기로부터 에어로졸 스프레이로서 비내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 비내 사용시, 분말은 생물접착제, 예를 들면, 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.

가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 연무기는, 예를 들면, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성물질의 분산, 가용화 또는 방출 연장을 위한 적당한 대안적 약제, 용매로서 추진제, 및 선택적인 계면활성제, 예를 들면, 솔비탄 트라이올리에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 본 발명 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다.

건조 분말 또는 현탁액 제형에 사용하기 전에, 약물 제품은 흡입에 의한 전달에 적합한 크기(전형적으로 5 μm 미만)로 미소화된다. 이것은 임의의 적절한 분쇄 방법, 예를 들면, 나사형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 생성하기 위한 인공 유체 가공, 고압 균질화 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.

흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐(예를 들면, 젤라틴 또는 HPMC로부터 제조된), 블리스터 및 카트리지는 본 발명의 화합물, 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스, 및 1-류신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 성능 조절제의 분말 믹스를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수물이거나 모노하이드레이트의 형태일 수 있으며, 모노하이드레이트가 바람직하다. 다른 적당한 부형제로는 덱스트란, 글루코스, 말토스, 솔비톨, 자일리톨, 프럭토스, 슈크로스 및 트레할로스가 포함된다.

미세 연무를 생성하기 위해 전기유체역학을 이용하는 분무기에 사용하기에 적당한 용액 제형은 작동당 약 1 μg 내지 약 20mg의 본 발명 화합물을 함유할 수 있으며, 작동 부피는 약 1 내지 약 100 μL 로 달라질 수 있다. 전형적인 제형은 화학식 I의 화합물, 프로필렌 글라이콜, 멸균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함한다. 프로필렌 글라이콜 대신 사용될 수 있는 대체 용매로는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글라이콜이 포함된다.

멘톨 및 레보멘톨과 같은 적당한 향료, 또는 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미제를 흡입/비내 투여용의 본 발명의 제형에 첨가할 수 있다. 흡입/비내 투여용 제형은, 예를 들면, 폴리(DL)-락트산-코글라이콜산(PGLA)을 사용하여 즉시 방출되고/되거나 방출이 조절되도록 제형화될 수 있다. 방출 조절 제형으로는 지연형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 표적형 및 프로그램형 방출이 포함된다.

건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 전형적으로 계량된 용량 또는 약 1 내지 약 100 μg 의 화학식 I의 화합물을 함유하는 "퍼프(puff)"를 투여하도록 정렬된다. 전체 일일 용량은 단일 용량으로 또는 보다 통상적으로는 하루 전체에 걸쳐 분할 용량으로 투여될 수 있다.

직장/질내 투여

본 발명의 화합물은, 예를 들면, 좌약, 질좌약 또는 관장제의 형태로 직장내 또는 질내로 투여될 수 있다. 코코아 버터가 전통적인 좌약 베이스이지만, 다양한 대체물을 적절히 사용할 수 있다.

직장/질 투여용 제형은 즉시 방출되고/되거나 방출이 조절되도록 제형화될 수 있다. 방출 조절 제형으로는 지연형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 표적형 및 프로그램형 방출이 포함된다.

안내 투여

본 발명의 화합물은 또한 전형적으로 등장성, pH-조정된 멸균 식염수중의 미세화 현탁액 또는 용액의 점안제 형태로서 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 다른 제형으로는 연고, 생분해성(예를 들면, 흡수성 겔 스펀지, 콜라겐) 및 비-생분해성(예를 들면, 실리콘) 이식물, 카세제, 렌즈 및 미립상 또는 소포 시스템, 예를 들면, 니오솜 또는 리포솜이 포함된다. 중합체, 예를 들면, 가교결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들면, 젤란 고무를 방부제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼입할 수 있다. 상기 제형은 또한 전리영동에 의해 전달될 수 있다.

눈/귀 투여용 제형은 즉시 방출되고/되거나 방출이 조절되도록 제형화될 수 있다. 방출 조절 제형으로는 지연형-, 지속형-, 펄스형-, 제어형-, 표적형 및 프로그램형 방출이 포함된다.

기타 기술

본 발명의 화합물은, 진술한 투여 방식들 중 임의의 방식에 사용하기 위해 그의 용해도, 해리율, 맛-은폐, 생체이용률 및/또는 안정성을 개선하기 위해, 가용성 거대분자 물질, 예를 들면, 사이클로덱스트린 및 그의 적당한 유도체 또는 폴리에틸렌 글라이콜-함유 중합체와 혼합될 수 있다.

예를 들면, 약물-사이클로덱스트린 착체는 일반적으로 대부분의 투여형 및 투여 경로에 유용한 것으로 나타난다. 혼입 및 비-혼입 착체를 둘 다 사용할 수 있다. 약물과의 직접 착화에 대한 대안으로서, 사이클로덱스트린을 보조 첨가제로서, 즉, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용할 수 있다. 상기 목적으로 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린이 가장 흔히 사용되며, 이들의 예는 WO 91/11172 호, WO 94/02518 호 및 WO 98/55148 호에서 찾을 수 있다.

부품 키트

예를 들면, 특정 질환 또는 질병을 치료하기 위한 목적으로 활성 화합물의 혼합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있기 때문에, 적어도 하나가 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 둘 이상의 약학 조성물을 조성물의 공투여에 적합한 키트의 형태로 편리하게 혼합할 수 있는 것도 본 발명의 범위내에 속한다.

따라서, 본 발명의 키트는 적어도 하나가 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 함유하는 둘 이상의 별개의 약학 조성물, 및 상기 조성물을 별도로 보유하기 위한 수단, 예를 들면, 용기, 분할 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 상기 키트의 한 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 사용되는 익숙한 블리스터 팩이다.

본 발명의 키트는 다양한 투여형, 예를 들면, 경구 및 비경구 투여형을 투여하거나, 다양한 투여 간격으로 별도의 조성물을 투여하거나, 또는 별도의 조성물을 서로에 대해 적정하기에 특히 적합하다. 순응성을 개선하기 위해, 키트는 전형적으로 투여법 설명서를 포함하며 소위 메모리 에이드가 제공될 수 있다.

투여량

인간 환자에게 투여하기 위해, 본 발명 화합물의 총 일일 용량은, 물론, 투여 방식에 따라, 전형적으로 약 0.05 내지 약 500mg의 범위, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 400mg의 범위, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 300mg의 범위이다. 예를 들면, 경구 투여는 약 1 내지 약 300mg의 총 일일 용량을 필요로 할 수 있는 한편, 정맥내 용량은 약 0.5 내지 약 100mg을 필요로 할 수 있다. 총 일일 용량은 단일 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다.

상기 투여량은 약 65 내지 약 70 kg의 체중을 갖는 평균 인간 대상을 기준으로 한다. 의사라면 체중이 상기 범위를 벗어나는 대상, 예를 들면, 유아 및 노인에 대한 용량을 용이하게 결정할 수 있다.

혼합

상기에서 논의한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 산 펌프 억제 활성을 나타낸다. 본 발명의 산 펌프 길항물질은, 특히 위식도 역류 질환의 치료에 있어, 유용하게 또 다른 약리학적으로 활성인 화합물과, 또는 2개 이상의 다른 약리학적으로 활성인 화합물과 혼합될 수 있다. 예를 들면, 산 펌프 길항물질, 특히 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 다음에서 선택된 하나 이상의 약제와 함께 동시에, 차례로 또는 별도로 투여될 수 있다:

(i) 히스타민 H_2 수용체 길항물질, 예를 들면, 라니티딘, 라퓨티딘, 니자티딘, 시메티딘, 파모티딘 및 록사티딘;

(ii) 양자 펌프 억제제, 예를 들면, 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 테나토프라졸, 일라프라졸 및 란소프라졸;

(iii) 경구용 제산제 혼합물, 예를 들면, 말록스(Maalox, 등록상표), 알루드록스(Aludrox, 등록상표) 및 가비스콘(Gaviscon, 등록상표);

(iv) 점막 보호제, 예를 들면, 폴라프레징크, 에카벳 나트륨, 레바미피드, 테프레논, 세트락세이트, 슈크랄페이트, 클로로필린-구리 및 플라우노톨;

(v) 항-위장약, 예를 들면, 안티-가스트린 백신, 이트리글루마이드 및 Z-360;

(vi) 5-HT₃ 길항물질, 예를 들면, 돌라세트론, 팔로노세트론, 알로세트론, 아자세트론, 라모세트론, 미트라자핀, 그라니세트론, 트로피세트론, E-3620, 온단세트론 및 인디세트론;

(vii) 5-HT₄ 작용물질, 예를 들면, 테가세로드, 모사프라이드, 시니타프라이드 및 옥스트립탄;

(viii) 하제, 예를 들면, 트라이피바(Trifyba, 등록상표), 피보겔(Fybogel, 등록상표), 콘실(Konsyl, 등록상표), 이소겔(Isogel, 등록상표), 레굴란(Regulan, 등록상표), 셀레박(Celevac, 등록상표) 및 노마콜(Normacol, 등록상표);

(ix) GABA_B 작용물질, 예를 들면, 바클로펜 및 AZD-3355;

(x) GABA_B 길항물질, 예를 들면, GAS-360 및 SGS-742;

(xi) 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 아라니디핀, 라시디핀, 팔로디핀, 아젤니디핀, 클리니디핀, 로메리진, 딜티아젠펜, 갈로파밀, 에포니디핀, 니솔디핀, 암로디핀, 레르카니디핀, 베반톨올, 니카르디핀, 이스라디핀, 베니디핀, 베라파밀, 니트렌디핀, 바니디핀, 프로파페논, 마니디핀, 베프리딜, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀 및 파수딜;

(xii) 도파민 길항물질, 예를 들면, 메토클로프라미드, 돔페리돈 및 레보설프라이드;

(xiii) 타키키닌(Tachykinin, NK) 길항물질, 특히 NK-3, NK-2 및 NK-1 길항물질, 예를 들면, 네파듀탄트, 사례듀탄트, 탈네탄트, (αR,9R)-7-[3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라하이드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]다이아조시노[2,1-g][1,7]나프트리딘-6,13-다이온(TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3, 5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-모폴리닐]메틸]-1,2-다이하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온(MK-869), 라네피탄트, 다피탄트 및 3-[[[2-메톡시-5-(트라이플루오로메톡시)페닐]메틸아미노]-2-페닐-피페리딘(2S,3S);

(xiv) 헬리코박터 파일로리 감염 약제, 예를 들면, 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 로키타마이신, 플루리트로마이신, 텔리트로마이신, 아목시실린, 암피실린, 테모실린, 바캄피실린, 아스폭시실린, 셀타마이실린, 피페라실린, 렌암피실린, 테트라사이클린, 메트로니다졸, 비스무트 시트레이트 및 비스무트 서브살리실레이트;

(xv) 산화질소 신타제 억제제, 예를 들면, GW-274150, 티라기닌, P54, 구아니디오에틸다이설파이드 및 나이트로플루비프로펜;

(xvi) 바닐로이드 수용체 1 길항물질, 예를 들면, AMG-517 및 GW-705498;

(xvii) 무스카린 수용체 길항물질, 예를 들면, 트로스피움, 솔리페나신, 톨테로딘, 티오토로프, 시메트로프, 옥시트로프, 이프라트로프, 티퀴지움, 달리페나신 및 이미다페나신;

(xviii) 칼모둘린 길항물질, 예를 들면, 스쿠알라민 및 DY-9760;

(xix) 칼륨 채널 작용물질, 예를 들면, 피나시딜, 텔리솔올, 니코란딜, NS-8 및 레티가빈;

(xx) 베타-1 작용물질, 예를 들면, 도부타민, 데노파민, 자모테롤, 데노파민, 도카파민 및 자모테롤;

(xxi) 베타-2 작용물질, 예를 들면, 살부타몰, 터부탈린, 아포모테롤, 멜루아드린, 마부테롤, 리토드린, 페노테롤, 클렌부테롤, 포모테롤, 프로카테롤, 톨로부테롤, 피르부테롤, 밤부테롤, 톨로부테롤, 도펙사민 및 레보살부타몰;

(xxii) 베타 작용물질, 예를 들면, 이소프로테레놀 및 터부탈린;

(xxiii) 알파 2 작용물질, 예를 들면, 클로니딘, 메테토미딘, 로펙시딘, 목소니딘, 티자니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 탈리펙솔 및 텍스메테토미딘;

(xxiv) 엔드텔린 A 길항물질, 예를 들면, 본세탄, 아트라센탄, 암브리센탄, 클라조센탄, 시탁센탄, 판도센탄 및 다루센탄;

(xxv) 오피오이드 μ 작용물질, 예를 들면, 모핀, 펜타닐 및 로페라미드;

(xxvi) 오피오이드 μ 길항물질, 예를 들면, 날록손, 부프레노핀 및 알비모판;

(xxvii) 모틸린 작용물질, 예를 들면, 에리트로마이신, 미탐시날, SLV-305 및 아틸모탄;

(xxviii) 그렐린 작용물질, 예를 들면, 카프로모렐린 및 TZP-101;

(xxix) AchE 방출 자극제, 예를 들면, Z-338 및 KW-5092;

(xxx) CCK-B 길항물질, 예를 들면, 이트리글루마이드, YF-476 및 S-0509;

(xxxi) 글루카곤 길항물질, 예를 들면, NN-2501 및 A-770077;

(xxxii) 피페라실린, 레남피실린, 테트라사이클린, 메트로니다졸, 비스무트 시트레이트 및 비스무트 서브살리실레이트;

(xxxiii) 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 길항물질, 예를 들면, PUN-126814;

(xxxiv) 소(小) 전도도 칼슘-활성화 칼륨 채널 3(SK-3) 길항물질, 예를 들면, 아파민, 데쿠알리늄, 아트라큐리움, 판큐로늄 및 터보큐라린.

생물 활성 평가 방법

본 발명 화합물의 산 펌프 억제 활성 및 다른 생물 활성은 다음의 절차에 의해 측정하였다. 기호는 그의 통상적인 의미를 갖는다: mL(밀리리터), μ L(마이크로리터), Kg(킬로그램), g(그램), mg(밀리그램), μ g(마이크로그램), pmol(피코 몰), mmol(밀리몰), M(몰 질량($\text{m}^3/\text{몰}$)), mM(밀리 몰 질량), μ M(마이크로 몰 질량), quant(정량적 수율), nm(나노미터), min(분), Cat#(카탈로그 번호).

신선한 돼지 위로부터 위 소낭의 제조

돼지 위 H^+/K^+ -ATP아제 억제 분석을 위한 돼지 위 소낭을 신선한 돼지 위의 점막으로부터 4 °C에서 0.25M 슈크로스 중에서 치밀하게 맞춘 폴리테트라플루오로에틸렌(테플론(Teflon, 등록상표)) 균질화기를 사용하여 균질화시킴으로써 제조하였다. 조 펠릿을 20,000g에서 30 분간 원심분리하여 제거하였다. 이어서, 상등액을 100,000g에서 30 분간 원심분리하

였다. 생성된 펠릿을 0.25M 슈크로스에 재-현탁한 다음, 132,000g에서 90 분간 밀도 구배 원심분리시켰다. 7% 피콜 (Ficoll, 등록상표) PM400(아머삼 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences))을 함유하는 0.25M 슈크로스 층 상의 계면으로부터 위 소낭을 수거하였다. 상기 절차는 냉장실에서 수행하였다.

이온-누출 돼지 위 H^+/K^+ -ATP아제 억제

이온-누출 돼지 위 H^+/K^+ -ATP아제 억제를 문헌 [*Biochemical Pharmacology*, **37**, 2231-2236, 1988]에 기술된 변형 방법에 따라 측정하였다.

단리된 소낭을 동결건조한 후 사용할 때까지 초저온 냉동고에 유지하였다. 효소 분석을 위해, 동결건조된 소낭을 40mM 비스-트리스(37 °C에서 pH 6.4)를 함유하는 3mM $MgSO_4$ 로 복원시켰다.

시험 화합물을 함유하거나 함유하지 않은 최종 60 μ l의 반응 혼합물(40mM 비스-트리스, pH 6.4) 중에서 37 °C에서 30 분간 5mM KCl, 3mM Na_2ATP , 3mM $MgSO_4$ 및 1.0 μ g의 복원된 소낭을 배양하여 효소 반응을 수행하였다. 10% 나트륨 도데실 설페이트(SDS)를 첨가하여 효소 반응을 중지시켰다. 15mM 아연 아세테이트 하이드레이트 중 1 부의 35mM 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트 및 4 부의 10% 아스כול브산(pH 5.0)의 혼합물과 함께 배양하여 포스포몰리브데이트를 수득하여 ATP로부터 방출된 무기 포스페이트를 검출하였으며 이것은 750nm에서 광학 밀도를 나타내었다. 모든 실시예 화합물은 유효한 억제 활성을 나타내었다.

하기 실시예의 화합물에 대한 억제 활성의 IC_{50} 값의 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

실시예 번호	IC ₅₀ (μM)
1-1	0.085
1-2	0.0619
1-3	0.0278
2-1	0.0497
2-2	0.0811
2-3	0.064
3-1	0.103
3-2	0.125
3-3	0.0676
4-1	0.0871
4-2	0.273
4-3	0.112
5-1	0.0947
5-2	0.0862
5-3	0.093
6-1	0.0139
6-2	0.0409
6-3	0.0157
7-1	0.0266
7-2	0.0205
7-3	0.0559
8-1	0.02
8-2	0.023
8-3	0.049
9-1	0.05
9-2	0.0159
9-3	0.0532
10-1	0.0751
10-2	0.0511
10-3	0.091
11-1	0.0486
11-2	0.0538
11-3	0.101
12-1	0.0208
12-2	0.197
12-3	0.0811
13-1	0.25
13-2	1.1
13-3	0.17
14-1	0.294
14-2	0.12
14-3	0.17
15-1	0.0409
15-2	0.23
15-3	0.37
16-1	0.331
16-2	0.1
16-3	0.18
17-1	0.064
17-2	0.043
17-3	0.091
18-1	0.35
18-2	0.3
18-3	0.24
19-1	0.39
19-2	0.6
19-3	0.5

이온-치밀성 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 억제

이온-치밀성 돼지 위 H⁺/K⁺-ATP아제 억제는 문헌 [*Biochemical Pharmacology*, **37**, 2231-2236, 1988]에 기술된 변형 방법에 따라 측정하였다.

단리된 소낭을 동결건조한 후 사용할 때까지 초저온 냉동고에 유지하였다. 효소 분석을 위해, 소낭을 5mM 트리스(37 °C에서 pH 7.4)를 함유하는 3mM MgSO₄로 희석시켰다.

시험 화합물을 함유하거나 함유하지 않은 최종 60μl의 반응 혼합물(5mM 트리스, pH 7.4) 중에서 37 °C에서 30 분간 150mM KCl, 3mM Na₂ATP, 3mM MgSO₄ 및 15μM 발리노마이신 및 3.0μg의 소낭을 배양하여 효소 반응을 수행하였다. 10% SDS를 첨가하여 효소 반응을 중지시켰다. 15mM 아연 아세테이트 하이드레이트 중 1 부의 35mM 암모늄 몰리브데이트 테트라하이드레이트 및 4 부의 10% 아스코르브산(pH 5.0)의 혼합물과 함께 배양하여 포스포몰리브데이트를 수득하여 ATP로부터 방출된 무기 포스페이트를 검출하였으며 이것은 750nm에서 광학 밀도를 나타내었다.

개의 신장 Na⁺/K⁺-ATP아제 억제

분말화된 개의 신장 Na^+/K^+ -ATP아제(시그마(Sigma))를 40mM 트리스(37 °C에서 pH 7.4)를 함유하는 3mM MgSO_4 로 복원시켰다. 시험 화합물을 함유하거나 함유하지 않은 최종 60 μl 의 반응 혼합물(40mM 트리스, pH 7.4) 중에서 37 °C에서 30 분간 100mM NaCl, 2mM KCl, 3mM Na_2ATP , 3mM MgSO_4 및 12 μg 의 효소를 배양하여 효소 반응을 수행하였다. 10% SDS를 첨가하여 효소 반응을 중지시켰다. 15mM 아연 아세테이트 하이드레이트 중 1 부의 35mM 암모늄 폴리브레이트 테트라하이드레이트 및 4 부의 10% 아스콜브산(pH 5.0)의 혼합물과 함께 배양하여 포스포폴리브레이트를 수득하여 ATP로부터 방출된 무기 포스페이트를 검출하였으며 이것은 750nm에서 광학 밀도를 나타내었다.

위 관강-관류 래트에서 산 분비의 억제

위 관강-관류 래트에서 산 분비는 문헌 [Watanabe K, et al., *J. Physiol.*, (Paris), **94**:111-116, 2000]에 따라 측정하였다.

실험전 18 시간동안 음식을 절식시키고 물은 자유롭게 공급한, 8주된 수컷 스프래그-돌리(Sprague-Dawley) 래트를 우레탄(1.4g/kg, 복강내)으로 마취시키고 기관절개하였다. 복부 중앙 절개 후, 이중 폴리에틸렌 캐놀라를 전위에 삽입하고, 위에 식염수(37 °C, pH 5.0)를 1ml/분의 속도로 관류시켰다. 관류액 중 산 유출량을 5 분 간격으로 0.02M NaOH로 pH 5.0으로 적정하여 측정하였다. 30 분간 기본 산 분비를 측정된 후, 펜타가스트린(16 $\mu\text{g/kg/h}$)을 정맥내 연속 주입하여 산 분비를 자극하였다. 자극된 산 분비가 평탄한 단계에 도달한 후, 정맥내 거환 주입 또는 십이지장 투여에 의해 시험 화합물을 투여하였다. 투여후 산 분비를 모니터링하였다.

활성은 투여후 0 시간 내지 1.5 또는 3.5 시간동안 전체 산 분비의 억제, 또는 투여후 최대 억제를 평가하였다.

실시에 5 내지 3의 화합물이 우수한 억제 활성을 나타내었다.

헤이덴하인 파우치 견(Heidenhain pouch dog)에서 위산 분비의 억제

헤이덴하인 파우치[Heidenhain R: *Arch Ges Physiol.*, **19**:148-167, 1879]를 갖는, 7 내지 15 kg으로 계량되는 수컷 비글 견을 사용하였다. 동물들은 실험전 적어도 3 주간 수술로부터 회복시켰다. 동물은 12 시간의 명-암 리듬으로 유지하며 따로따로 수용하였다. 이들에겐 오전 11시에 1일 1회 표준 음식과 무제한의 수돗물을 공급하고, 실험전에 물은 자유롭게 공급하면서 밤새 금식시켰다. 실험내내 15 분마다 중력 배수에 의해 위액 샘플을 수거하였다. pH 7.0의 종료점까지 적정하여 위액의 산도를 측정하였다. 히스타민(80 $\mu\text{g/kg/h}$)의 정맥내 연속 주입에 의해 산 분비를 자극하였다. 히스타민 주입 개시한 지 90 분후에 시험 화합물의 경구 또는 정맥내 거환 투여를 행하였다. 투여후 산 분비를 모니터링하였다. 활성은 상응하는 대조군 값에 대해 최대 억제율로 평가하였다.

인간 도페틸리드 결합

인간 에테르 어-고-고(a-go-go) 관련 유전자(HERG)로 형질감염된 HEK293S 세포를 제조하고 자체로 성장시켰다. HERG 생성물을 발현하는 HEK-293 세포의 세포 페이스트를 25 °C에서 pH 7.5로 조정된 10배 부피의 50mM 트리스 완충액에 1mM MgCl_2 , 10mM KCl을 함유하는 2M HCl과 함께 현탁할 수 있다. 폴리트론(Polytron) 균질화기(20 초동안 최대 동력으로)를 사용하여 세포를 균질화시키고 4 °C에서 48,000g로 20 분간 원심분리하였다. 펠릿을 동일한 방법으로 1 회 더 재현탁하고 균질화하고 원심분리하였다. 생성된 상등액을 폐기하고 최종 펠릿을 재현탁(10배 부피의 50mM 트리스 완충액)시키고 20 초동안 최대 동력으로 균질화시켰다. 막 균질액을 분취하고 사용시까지 -80 °C에서 보관하였다. 분취량을 단백질 분석 래피드 키트(Protein Assay Rapid Kit)(와코(Wako)) 및 스펙트라 맥스 플레이트 판독기(Spectra max plate reader)(왈락(Wallac))를 이용한 단백질 농도 측정에 사용하였다. 모든 조작, 저장액 및 장치는 항상 얼음위에서 유지하였다. 포화도 분석을 위해, 200 μl 의 총 부피로 실험을 수행하였다. 전체 또는 비특이적 결합에 대한 최종 농도(4 μl)에서 10 μM 도페틸리드의 부재 또는 존재하에서 각각 실온에서 36 μl 의 [^3H]-도페틸리드 및 160 μl 의 막 균질액(20 내지 30 μg 단백질/웰)을 배양하여 포화도를 측정하였다. 스카트론(Skatron) 세포 수확기를 사용하여 PEI 침지된 유리 섬유 필터 상에서 신속한 진공 여과에 의해 모든 배양을 종결한 후, 50mM 트리스 완충액(25 °C에서 pH 7.4)으로 2회 세척하였다. 수용체-결합된 방사능을 팩커드(Packard) LS 계수기를 사용하여 액체 섬광 계수에 의해 정량화하였다.

경쟁 분석을 위해, 화합물을 세미-로그 포맷으로 96 웰 폴리프로필렌 플레이트에서 4-단계 희석에 의해 희석하였다. 모든 희석은 먼저 DMSO 중에서 수행한 다음, 1mM MgCl_2 , 10mM KCl을 함유하는 50mM 트리스 완충액(25 °C에서 pH 7.4)

으로 옮겨서 최종 DMSO 농도가 1%에 상응하게 하였다. 화합물을 분석 플레이트(4μl)에 3중으로 분배시켰다. 전체 결합 및 비특이적 결합 웰은 각각 비히클로서 6개 웰 및 최종 농도의 10μM 도페틸리드로 구성하였다. 방사성리간드는 최종 농도의 5.6배로 제조하고 상기 용액을 각 웰(36μl)에 가하였다. YSi 폴리-L-라이신 SPA 비드(50μl, 1mg/웰) 및 막(110μl, 20μg/웰)을 첨가하여 분석을 개시하였다. 배양은 실온에서 60 분간 지속하였다. 플레이트를 실온에서 3 시간동안 더 배양하여 비드를 침강시켰다. 수용체-결합 방사능은 왈락 마이크로베타 플레이트 계수기를 계수함으로써 정량화하였다.

카코-2 투과율

카코(Caco)-2 투과율은 문헌 [Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763, 1997]에 기술된 방법에 따라 측정하였다.

카코-2 세포를 14 일동안 필터 보조제(팔콘(Falcon) HTS 다중웰 삽입 시스템) 상에서 성장시켰다. 정점 및 기저부 구획 모두에서 배양배지를 취하고, 37 °C에서 미리-가온시킨 0.3ml 정점 완충액 및 1.0ml 기저부 완충액을 사용하여 진탕기 수조에서 50 주기/분으로 단층을 미리 배양하였다. 정점 완충액은 행크스 평형 염용액(Hanks balanced salt solution), 25mM D-글루코스 모노하이드레이트, 20mM 2-모폴리노에탄설폰산(MES) 생물 완충액, 1.25mM CaCl₂ 및 0.5mM MgCl₂(pH 6.5)로 구성되었다. 기저부 완충액은 행크스 평형 염용액, 25mM D-글루코스 모노하이드레이트, 20mM 2-[2-(2-하이드록시에틸)-1-피페라지닐]에탄설폰산(HEPES) 생물 완충액, 1.25mM CaCl₂ 및 0.5mM MgCl₂(pH 7.4)로 구성되었다. 예비배양 종료시, 배지를 제거하고 완충액중 시험 화합물 용액(10μM)을 정점 구획에 가하였다. 삽입물을 1 시간간격에 신선한 기저부 완충액을 함유하는 웰로 이동시켰다. 완충액중 약물 농도를 LC/MS 분석에 의해 측정하였다.

플럭스 속도(F, 질량/시간)는 수용체 측면 상의 기질의 누적 출현의 기울기로부터 계산하였으며, 겔보기 투과 계수(P_{app})는 다음 식으로부터 계산하였다:

$$P_{app}(\text{cm}/\text{초}) = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$$

상기에서, SA는 이동을 위한 표면적(0.3 cm²)이고, VD는 공여체 부피(0.3ml)이고, MD는 t=0에서의 공여체 측면상의 약물의 총량이다. 모든 데이터는 두 삽입물의 평균을 나타낸다. 단층 보존성은 루시퍼 엘로우(Lucifer Yellow) 이동에 의해 측정하였다.

인간 간 마이크로솜(HLM)에서의 반감기

시험 화합물(1μM)을 37 °C에서 96-초저온 웰 플레이트 상에서 100mM 인산칼륨 완충액(pH 7.4)중 3.3mM MgCl₂ 및 0.78mg/ml HLM(HL 101)과 함께 배양하였다. 반응 혼합물을 두 개의 군, 비-P450 및 P450 군으로 나누었다. NADPH는 P450 군의 반응 혼합물에만 가하였다. P450 군의 샘플 분취량을 0, 10, 30 및 60 분 시점에서 수거하였으며, 이때 0 분의 시점은 NADPH가 P450 군의 반응 혼합물에 첨가된 시간을 나타낸다. 비-P450 군의 샘플 분취량을 -10 및 65 분 시점에서 수거하였다. 수거된 분취량을 내부 표준물을 함유하는 아세토나이트릴 용액으로 추출하였다. 침전된 단백질을 원심분리(2000 rpm, 15 분)에서 스피ندا운시켰다. 상등액중 화합물 농도는 LC/MS/MS 시스템에 의해 측정하였다.

반감기 값은 화합물/내부 표준물 대 시간의 피크 면적비의 자연 로그를 플로팅하여 수득하였다. 점들을 통과하는 최적합 직선의 기울기로부터 대사율(k)을 얻는다. 이것을 하기 식을 이용하여 반감기 값으로 전환시켰다:

$$\text{반감기} = \ln 2/k.$$

5개 주요 CYP에 대한 시험관내 약물-약물 상호작용 연구(fDDI)

CYP1A2 시험 화합물(3μM)을, 30 °C에서 100mM K⁺ 포스페이트 완충액(pH 7.4) 중의 재조합 CYP1A2(바쿨로솜(Baculosome) 로트#21198, 인비트로젠(Invitrogen), 50pmol P450/ml) 및 기질로서 10μM 비비드(Vivid) 블루 1A2 프로브(인비트로젠)와 함께 5 분간 예비-배양하였다. 0.50mM NADP 및 10mM MgCl₂, 6.2mM DL-아이소시트르산 및 0.5 U/ml 아이소시트르산 데하이드로게나제(ICD)로 이루어진 가온시킨 NADPH-재생 시스템 A의 용액을 가하여 반응을 개시하였다. 플레이트를 30 °C에서 플레이트 판독기에 놓고 1.5 분마다 판독하는데, 이때 15 주기동안 각각의 판독사이에 10 초간 진탕시켰다. 여기/방출 파장은 각각 408/465nm이었다.

CYP2C9 시험 화합물(3 μ M)을, 37 °C에서 100mM K⁺ 포스페이트 완충액(pH 7.4) 중의 재조합 CYP2C9(바칼로섬 로트# 20967, 인비트로젠, 50pmol P450/ml) 및 기질로서 30 μ M MFC 프로브(젠테스트(Gentest))와 함께 5 분간 예비-배양하였다. 가온시킨 NADPH-재생 시스템 A의 용액을 가하여 반응을 개시하였다. 플레이트를 37 °C에서 플레이트 판독기에 놓고 2.0 분마다 판독하는데, 이때 15 주기동안 각각의 판독사이에 10 초간 진탕시켰다. 여기/방출 파장은 각각 408/535nm이었다.

CYP2C19 시험 화합물(3 μ M)을, 37 °C에서 100mM K⁺ 포스페이트 완충액(pH 7.4) 중의 재조합 CYP2C19(바칼로섬 로트#20795, 인비트로젠, 5pmol P450/ml) 및 기질로서 10 μ M 비비드 블루 2C19 프로브(인비트로젠)와 함께 5 분간 예비-배양하였다. 가온시킨 NADPH-재생 시스템 A의 용액을 가하여 반응을 개시하였다. 플레이트를 37 °C에서 플레이트 판독기에 놓고 1.5 분마다 판독하는데, 이때 15 주기동안 각각의 판독사이에 10 초간 진탕시켰다. 여기/방출 파장은 각각 408/465nm이었다.

CYP2D6 시험 화합물(3 μ M)을, 37 °C에서 100mM K⁺ 포스페이트 완충액(pH 7.4) 중의 재조합 CYP2D6(바칼로섬 로트# 21248, 인비트로젠, 20pmol P450/ml) 및 기질로서 1 μ M 3-[2-(N,N-다이에틸-N-메틸암모늄)에틸]-7-메톡시-4-메틸쿠아마린(AMMC) 프로브(젠테스트)와 함께 5 분간 예비-배양하였다. 0.03mM NADP 및 10mM MgCl₂, 6.2mM DL-아이스시트르산 및 0.5 U/ml ICD로 이루어진 가온시킨 NADPH-재생 시스템 B의 용액을 가하여 반응을 개시하였다. 플레이트를 37 °C에서 플레이트 판독기에 놓고 2.0 분마다 판독하는데, 이때 15 주기동안 각각의 판독사이에 10 초간 진탕시켰다. 여기/방출 파장은 각각 400/465nm이었다.

CYP3A4 시험 화합물(3 μ M)을, 30 °C에서 100mM K⁺ 포스페이트 완충액(pH 7.4) 중의 재조합 CYP3A4(바칼로섬 로트# 20814, 인비트로젠, 5pmol P450/ml) 및 기질로서 2 μ M 비비드 레드 프로브(인비트로젠)와 함께 5 분간 예비-배양하였다. 가온시킨 NADPH-재생 시스템 A의 용액을 가하여 반응을 개시하였다. 플레이트를 30 °C에서 플레이트 판독기에 놓고 1.5 분마다 판독하는데, 이때 15 주기동안 각각의 판독사이에 10 초간 진탕시켰다. 여기/방출 파장은 각각 530/595nm이었다.

약물-약물 상호작용은 직선 영역에서 기울기(시간 대 형광 단위)를 사용하여 계산된 대사산물 생성율에 의해, 또는 하기 식에 의해 계산된 시험 화합물에 의한 억제율 퍼센트로 평가하였다:

$$\text{억제율}(\%) = [(v_o - v_i)/v_o] * 100$$

상기에서, v_o 는 대조 반응(시험 화합물 부재) 속도이고, v_i 는 시험 화합물 존재하에서의 반응 속도이다.

I_{HERG} 분석

인간 에테르 어-고-고 관련 유전자(HERG)로 형질감염된 HEK293 세포를 자체내로 제조하고 배양한다. HEK 세포에서 상기 채널의 안정한 형질감염을 위한 방법은 다른 곳에서도 찾을 수 있다[Z. Zhou et al., *Biophysical journal*, **74**, 230-241, 1998]. 실험 당일에, 세포를 배양 플라스크에서 수확하여, 23 °C의 실온에서 표준 외부 용액(그 구성에 대해 하기 참조) 중의 세포 현탁액으로 저장한다. 세포는 수확한 지 0.5 내지 5 시간후에 연구한다.

HERG 전류는 전-세포 모드의 표준 패치 클램프(patch clamp) 기술을 사용하여 연구한다. 실험중에, 세포를 다음의 구성을 갖는 표준 외부 용액으로 관류시킨다: 130mM NaCl, 4mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM 글루코스, 5mM HEPES, pH 7.4, NaOH. 전-세포 기록은 하기 구성을 갖는 표준 내부 용액으로 충전된 경우, 패치 클램프 증폭기 및 1 내지 3 M Ω 의 저항을 갖는 패치 피펫을 사용하여 수행한다: 130mM KCl, 5mM MgATP, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 5mM EGTA, pH 7.2, KOH. 10 M Ω 미만의 접근 저항 및 1 G Ω 이상의 밀폐 저항을 갖는 세포만 추가 실험에 허용한다. 시리즈 내성 보상은 임의의 누출 감소(leak subtraction)없이 최대 80% 이하로 적용된다. 전 세포 구성 및 피펫 용액을 사용한 세포 투석에 충분한 시간(>5 분)이 달성된 후에, -80mV로부터 +30mV의 유지 전위로 1000 분동안 막을 탈분극시킨 후 다시 유지 전위로 전압 램프(0.5mV msec⁻¹ 속도)를 감소시킨다. 상기 탈분극 및 램프는 4 초마다 연속적으로 세포에 적용한다

(0.25 Hz). 램프 동안 약 -40mV로 유도된 피크 전류의 진폭을 측정한다. 진폭에 최소 변화를 갖는 안정한 유발 전류 반응이 외부 용액중에 수득되면, 시험 화합물을 10 내지 20 분동안 단일 세포에서 다중 투여하에 적용한다. 세포는 또한 고용량의, 특이적 IKr 차단제인 도페틸리드(5 μ M)에 노출시켜 둔감한 내인성 전류를 평가한다.

모든 실험은 23 \pm 1 $^{\circ}$ C에서 수행한다. 유발된 막 전류를 컴퓨터상에서 온 라인으로 기록하고 500 내지 1000 Hz에서 여과하고(베셀(Bessel) -3dB), 1 내지 2 KHz에서 샘플링한다. 외부 용액중 시험 화합물에 의해 유도된 오스몰농도(osmolality) 및 pH 변화는 최고 농도에서 조사될 것이다.

상기 피크 전류의 10개 값의 산술 평균은 제어 조건하에서 및 약물의 존재하에 계산한다. 각 실험에서 I_N 의 감소율 퍼센트는 다음 식을 사용하여 표준화된 전류 값에 의해 수득된다: $I_N = (I_C - I_D)/(I_C - I_{dof}) \times 100$ (여기서, I_C 는 제어 조건하에서 평균 전류값이고, I_D 는 시험 화합물의 존재하에서의 평균 전류값이고, I_{dof} 는 도페틸리드 적용시 평균 전류값이다. 별도의 실험을 수행하고 각 실험으로부터 산술 평균 데이터를 모아 연구 결과로 정의한다.

랫에서의 생체이용률

어른 스프레그-돌리 래트를 이용한다. 실험하기 1 내지 2 일전에, 마취하에 우측 경정맥의 캐놀라삽입에 의해 모든 래트를 준비한다. 캐놀라는 목덜미에서 꼬집어낸다. 시험 화합물을 정맥내 또는 경구 투여한 후 24 시간 이하의 간격으로 경정맥으로부터 혈액 샘플(0.2 내지 0.3ml)을 뽑아낸다. 분석시까지 샘플을 냉동시킨다. 경구 투여 또는 정맥내 투여후 혈장 농도 곡선하 면적(AUC) 사이의 비율을 계산하여 생체이용률을 평가한다.

개에서의 생체이용률

어른 비글견을 이용한다. 시험 화합물을 정맥내 또는 경구 투여한 후 24 시간 이하의 간격으로 요측피 정맥(cephalic vein)으로부터 혈액 샘플(0.2 내지 0.5ml)을 뽑아낸다. 분석시까지 샘플을 냉동시킨다. 경구 투여 또는 정맥내 투여후 혈장 농도 곡선하 면적(AUC) 사이의 비율을 계산하여 생체이용률을 평가한다.

혈장 단백질 결합

시험 화합물(1 μ M)의 혈장 단백질 결합은 96-웰 플레이트 유형 장비를 사용하여 평균 투석 방법에 의해 측정하였다. 스펙트라-포(Spectra-Por, 등록상표), 재생 셀룰로스 막(분자량 컷오프 12,000 내지 14,000, 22mm x 120mm)을 밤새 증류수에 침지시킨 후 30% 에탄올에 20 분간 침지시키고, 최종적으로 투석 완충액(둘베크코(Dulbecco's) 인산염 완충 식염수, pH 7.4))에 15 분간 침지시켰다. 인간, 스프레그-돌리 래트 및 비글견의 냉동된 혈장을 사용하였다. 투석 장치를 조립하고 각 웰의 한쪽 측면에 150 μ l의 화합물-강화 혈장을 가하고 각 웰의 다른 쪽 측면에 150 μ l의 투석 완충액을 가하였다. 37 $^{\circ}$ C에서 150 rpm으로 4 시간동안 배양한 후에, 혈장 및 완충액의 분취량을 샘플링하였다. 혈장 및 완충액 중 화합물을 분석용 내부 표준 화합물을 함유하는 아세토나이트릴 300 μ l로 추출하였다. 화합물의 농도는 LC/MS/MS 분석으로 측정하였다.

비결합 화합물의 분획은 하기 식으로 계산하였다:

$$f_u = 1 - ([\text{혈장}]_{eq} - [\text{완충액}]_{eq}) / ([\text{혈장}]_{eq})$$

상기에서, $[\text{혈장}]_{eq}$ 및 $[\text{완충액}]_{eq}$ 는 각각 혈장 및 완충액 중 화합물의 농도이다.

수 용해도

매질 (a) 내지 (c) 중 수 용해도를 다음의 방법으로 측정하였다:

0.5mg의 화합물 및 0.5ml의 각 매질을 함유하는 와트만 미니-유니프레프(Whatman mini-UniPrep) 챔버(클리프톤(Clifton), 미국 뉴저지주)를 실온에서 밤새(8 시간 이상) 진탕하였다. 모든 샘플을 분석 전에 0.45 μ m 폴리비닐리덴 다이플루오라이드(PVDF) 막을 통해 와트만 미니-유니프레프 플린저 내로 여과시켰다. 여액은 HPLC로 분석하였다.

<매질> (a) pH 1.2에서 효소(SGN) 비함유 모조 위액: 2.0g의 NaCl을 7.0ml의 10M HCl에 용해시키고 충분한 물을 사용하여 1000ml로 만든다; (b) pH 6.5에서 포스페이트 완충액 식염수(PBS): 6.35g의 KH_2PO_4 , 2.84g의 Na_2HPO_4 및 5.50g의 NaCl을 충분한 물에 용해시켜 1000ml로 만들고, pH를 6.5로 조정한다; (c) 1ml PBS(pH 6.5) 중 3.94mg의 나트륨 타루오콜레이트(NaTC) 및 1.06mg의 1-팔미토일-2-올레일-L-포스파티딜콜린(POPC).

인간 간세포에서 대사 안정성을 이용한 간 청소율의 평가

시험 화합물(1 μM)을 0.5×10^6 세포/ml의 표적 세포 밀도 및 50 μl 의 총 부피하에 95% 공기/5% CO_2 중에서 37 °C에서 인간의 간세포와 함께 정적으로 배양하였다. 얼음-냉각시킨 아세토나이트릴(ACN)을 첨가하여 각 시점에서 배양을 중단하였다. 샘플 분취량을 LC/MS/MS 분석용 내부 표준물을 함유하는 10% ACN과 혼합하였다. 샘플을 10 분간 초음파처리한 후, 샘플을 2,000 rpm에서 15 분간 원심분리한 후, 상등액을 다른 분석용 플레이트로 옮겼다. 상등액중 화합물 농도는 LC/MS/MS 시스템에 의해 측정하였다.

화합물/내부 표준물의 피크 면적비 대 시간의 상용 로그를 플로팅하여 시험 화합물의 소실율을 수득하였다. 점들을 통과하는 최적합 직선의 기울기로부터 대사율(k_e)을 구하였다. 상기 값을 평가하여 간세포질, 간 및 체중을 계산하여 하기 수학식 1에서 예시된 바와 같이 고유 청소율 값(CL_{int})을 ml/분/kg으로 수득하였다. 간 청소율(CL_h)을 하기 수학식 2에 나타낸 바와 같은 평행 튜브 모델을 이용하여 상기 고유 청소율로부터 예상하였다. 예상된 청소율을 간 혈류(Q_h)로 나누어 추출비(E_h)를 수득하였다(수학식 3).

$$k_e \times (\text{간 g/체중 kg}) \times (\text{배양액 ml/배양액중 세포수}) \times (\text{세포/간 g})$$

$$\text{CL}_h = Q_h \times (1 - \exp(-\text{CL}_{\text{int}}/Q_h))$$

$$E_h = \text{CL}_h/Q_h$$

상기에서, "간 g/체중 kg"은 21이고, "세포/간 g"은 1.2×10^8 이고, "배양액 ml/배양액중 세포수"는 2.0×10^{-6} 이고, Q_h 는 20ml/분/kg이다.

간 대사가 약물 제거의 주 경로인 경우, 경구 투여후 전신 노출(AUC_{po})은 수학식 4를 이용하여 계산한다.

$$\text{AUC}_{\text{po}} = \text{용량} \times (1-E_h)/\text{CL}_h$$

화합물 광독성 가능성의 분석 방법

광독성 가능성은 케미칼스 432의 시험에 대한 OECD 가이드라인(OECD Guideline for the Testing of Chemicals 432) (2002)에 기술된 방법에 따라 엄밀하게 측정하였다. 클로르프로마진(CPZ) 및 나트륨 n-도데실 설페이트(SDS)를 각각 양성 및 음성 대조군으로 사용하였다.

Balb/3T3, 클론 31 세포(ATCC, CCL-163)를 96-웰 플레이트(Nunc, 167008)에 1×10^4 세포/웰의 밀도로 접종하였다. 세포를 배양 배지-DMEM(기코(GIBCO); cat#11885-084) 내에서 표준 조건(37 °C, 95% 공기 및 5% CO_2 의 가습 대기) 하에 24 시간동안 배양하였다. 배양후, 배양 배지-DMEM을 폐기하고 세포를 150 μl 의 얼(Earle) 평형 염용액(EBSS; 시그마, Cat#E3024)으로 조심스럽게 세척한 다음, EBSS중 시험 화합물의 용액 또는 용매 대조군(1% 다이메틸설폭사이드 또는 1% 에탄올을 함유한 EBSS) 100 μl 를 가하였다. 플레이트는 2별로 준비하였다. 모든 플레이트를 어둠속에서 표준 조건 하에 60 분간 배양하였다. 이중 플레이트 중 하나를 세포독성(-Irr) 측정에 사용하고 어둠속에서 실온에서 50 분간 유지하였다. 광세포독성(+Irr)의 측정을 위해, 또 다른 플레이트를 태양 시뮬레이터(UVA 조사율: $1.7\text{mW}/\text{cm}^2$; SOL500, 닥터

혼리 UV 테크놀로지(Dr. Honle UV Technology), 독일)에 50 분간 노출시켰다(UVA 용량 = 5 J/cm²). 그 다음, 용액을 두 플레이트로부터 제거하고, 즉시 150μl의 EBSS로 조심하여 세척하였다. 세포를 150μl/웰의 DMEM 배지하에 18 내지 22 시간동안 더 배양하였다.

배양후에, 배양 배지를 제거하고, 세포를 150μl의 EBSS로 조심스럽게 세척한 후, 표준 조건하에서 혈청 비함유 DMEM 중 50μg/ml 뉴트랄 레드(NR)(3-아미노-7-다이메틸아미노-2-메틸페나진 하이드로클로라이드, 칸토 케미칼 캠퍼니, 인코포레이티드(Kanto Chemical Co., Inc.), 일본) 100μl/웰과 함께 즉시 3 시간동안 배양하였다. 뉴트랄 레드가 세포 라이소좀 내로 혼입된 후, NR-DMEM 배지를 제거하고, 세포를 150μl의 EBSS로 조심스럽게 세척하였다. 정확히 150μl의 에탄올/아세트산/물(50:1:49)을 플레이트의 각 웰에 가하고, 실온에서 약하게 진탕하여 10 분간 추출을 수행하였다. 그 다음, NR 추출물의 광학 밀도(OD)를 분광계(플레이트-판독기, 폴라스타 옵티마(POLARstar OPTIMA); BMG 랩테크놀로지(BMG Labtechnologies), 독일)를 사용하여 540nm에서 측정하였다. OD 값을 이용하여, OECD 제공 소프트웨어 "3T3 NRU 포토독스(Phytox)"(버전 2.0, 위험 평가 연방 기구(Federal Institute for Risk Assessment), 독일)를 사용하여 평균 광 효과(MPE) 값을 계산하였다. 대조군(CPZ 및 SDS)에 대한 결과는 분석의 질을 보장하는데 이용하였다.

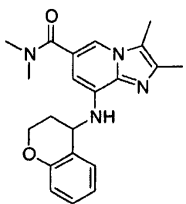
0.1 미만의 MPE 값은 "무-광독성"으로 평가하고; 0.1 이상 0.15 미만의 MPE 값은 "가능한 광독성"으로 평가하고; 0.15 이상의 MPE 값은 "광독성"으로 평가하였다.

실시예

하기의 실시예는 더 예시하기 위한 목적으로만 제공되며, 개시된 발명을 제한하려는 것이 아니다. 달리 언급하지 않는 한, 하기 실시예에서, 일반적인 실험 조건은 다음과 같다: 모든 작업은 실온 또는 주위 온도, 즉, 18 내지 25 °C의 범위에서 수행하였고; 용매의 증발은 60 °C 이하의 욕조 온도에서 감압하에 회전 증발기를 사용하여 수행하였고; 반응은 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터하였으며, 반응 시간은 예시를 위해서만 나타낸 것이고; 나타낸 용점(mp)은 보정되지 않은 것이고(다형성에 의해 상이한 용점이 야기될 수 있다); 모든 단리된 화합물의 구조 및 순도는 다음 기술중 하나 이상에 의해 확인하였다: TLC(메르크(Merck) 실리카겔 60 F₂₅₄ 예비코팅 TLC 플레이트 또는 메르크 NH₂ 겔(아민 코팅된 실리카겔) F_{254s} 예비코팅 TLC 플레이트), 질량 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼(NMR), 적외선 흡수 스펙트럼(IR) 또는 미세분석. 수율은 예시 목적으로만 나타낸다. 플래시 컬럼 크로마토그래피는 바이오티지(Biotage) KP-SIL(40 내지 63μm), 바이오티지 KP-NH(아민 코팅된 실리카겔)(40 내지 75μm) 또는 와코(Wako) 실리카겔 300HG(0.5 또는 1.0mm 두께)를 사용하여 수행하였다. 예비 TLC는 메르크 실리카겔 60 F₂₅₄ 예비코팅 TLC 플레이트(0.5 또는 1.0mm 두께)를 사용하여 수행하였다. 모든 질량 데이터는 ZMD(등록상표) 또는 ZQ(등록상표)(워터스(Waters)) 및 질량 분광계를 사용하여 저-분해능 질량 스펙트럼 데이터(ESI)로 획득하였다. NMR 데이터는 달리 언급하지 않는 한 용매로서 중수소화 클로로폼(99.8%) 또는 다이메틸설폭사이드(99.9%)를 사용하여, 내부 표준물로서 테트라메틸실란(TMS)에 대해 270MHz(제올(JEOL) JNM-LA 270 분광계) 또는 300MHz(제올 JNM-LA300 분광계)에서 ppm으로 측정하였고; 사용된 통상적인 약자는 다음과 같다: s = 단일선, d = 이중선, m = 다중선, dd = 이중선의 이중선, br.s = 광범위한 단일선 등. IR 스펙트럼은 푸리에(Fourier) 변환 적외선 분광계(시마즈(Shimadzu) FTIR-8300)를 사용하여 측정하였다. 광학 회전은 자스코(JASCO) DOP-370 및 P-1020 디지털 편광계(일본 스펙트로스코픽 캠퍼니, 리미티드)를 사용하여 측정하였다.

실시예 1

8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 1-1)



단계 1: 아이소프로필 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트

실온에서 아세톤(100ml) 중 아이소프로필 8-아미노-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(8.00g, 32.3 밀리몰, WO 02/20523 호), 요오드화 나트륨(2.42g, 16.2 밀리몰) 및 탄산칼륨(15.6g, 113 밀리몰)의 현탁액에 아세톤(20ml) 중 4-클로로크로만(10.9g, 64.6 밀리몰, WO 00/78751 호)의 용액을 가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 24 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고 다이클로로메탄(80ml x 2)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 염수로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(용출제로서 n-헥산:에틸 아세테이트 = 7:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(6.37g, 52%)로 수득하였다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.06-8.03(m, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 6.93-6.83(m, 2H), 6.79(s, 1H), 5.44(d, J = 6.61 Hz, 1H), 5.38-5.23(m, 1H), 4.89-4.79(m, 1H), 4.34-4.25(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.29-2.20(m, 2H), 1.41(d, J = 5.87 Hz, 6H) ppm.

MS: 380(M+H) $^+$.

단계 2: 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 하이드로클로라이드

아이소프로필 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(2.00g, 5.27 밀리몰, 단계 1), 메탄올(100ml) 및 2M 수산화나트륨 용액(14.2ml)의 혼합물을 60 °C에서 5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물(50ml)을 혼합물에 가하였다. 2M 염산을 가하여 pH를 pH = 3으로 조정하였다. 혼합물을 다이클로로메탄:메탄올 = 10:1(50ml x 2) 및 에틸 아세테이트(30ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하고 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체(1.70g, 86%)로 수득하였다.

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.33(s, 1H), 7.28-7.20(m, 3H), 7.05-6.94(m, 1H), 6.92-6.84(m, 2H), 5.10-4.99(m, 1H), 4.36-4.20(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.17-2.00(m, 2H) ppm. ($-\text{CO}_2\text{H}$ 및 HCl 염은 관찰되지 않음).

MS: 338(M+H) $^+$, 336(M-H) $^-$.

단계 3: 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드

0 °C에서, 다이클로로메탄(50ml) 중 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 하이드로클로라이드(1.00g, 2.68 밀리몰, 단계 2) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(362mg, 4.44 밀리몰)의 교반한 혼합물에 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI)(852mg, 4.44 밀리몰), 1-하이드록시벤조트라이아졸 하이드레이트(HOBT)(680mg, 4.44 밀리몰) 및 트라이에틸아민(1.64ml)을 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물(50ml)로 급냉시켰다. 혼합물을 다이클로로메탄(50ml x 2)으로 추출하고, 추출물을 합하여 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(992mg, 92%)로 수득하였다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 7.44(d, J = 1.32 Hz, 1H), 7.34-7.14(m, 2H), 6.91-6.84(m, 2H), 6.21(s, 1H), 5.48(d, J = 6.59 Hz, 1H), 4.78-4.72(m, 1H), 4.34-4.22(m, 2H), 3.11(s, 6H), 2.36(s, 6H), 2.32-2.11(m, 2H) ppm.

MS: 365(M+H) $^+$.

분획-1(400mg) 및 분획-2(418mg)를 라세미 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(992mg)로부터 HPLC에 의해 다음과 같이 제조하였다.

분리 조건:

컬럼: 키랄팩(CHIRALPAK, 등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀(DAICEL));

이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(80/20/0.1);

유량: 18.9ml/분;

(-)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드
(분획-1)(실시예 1-2)

NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -13.9^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 8 분;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드
(분획-2)(실시예 1-3)

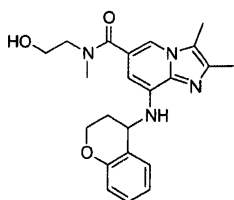
NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{23} = +13.4^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 11 분.

실시예 2

8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 2-1)



8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 하이드로클로라이드(1.10g, 2.94 밀리몰) 및 2-(메틸아미노)에탄올(367mg, 4.89 밀리몰)로부터 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드의 제조(실시예 1의 단계 3)와 동일한 방식으로 표제 화합물을 86% 수율(1.11g)로 제조하였다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 7.52(s, 1H), 7.31-7.17(m, 2H), 6.91-6.84(m, 2H), 6.25(s, 1H), 5.51(d, J = 6.97, 1H), 4.97-4.73(m, 1H), 4.30-4.26(m, 2H), 4.01-3.82(m, 2H), 3.79-3.60(m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.29-2.17(m, 2H) ppm. (-OH는 관찰되지 않음).

MS: 395(M+H) $^+$.

분획-1(511mg) 및 분획-2(532mg)를 라세미 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(1.11mg)로부터 HPLC에 의해 다음과 같이 제조하였다.

분리 조건:

컬럼: 키랄팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀);

이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(85/15/0.1);

유량: 18.9ml/분;

(-)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(분획-1)(실시예 2-2)

NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{23} = -13.6^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 10 분;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(분획-2)(실시예 2-3)

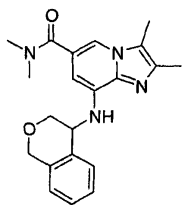
NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{23} = +15.0^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 13 분.

실시예 3

8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 3-1)



단계 1: 4-클로로-3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘

다이에틸 에테르(20ml) 중 티오닐 클로라이드(14.3ml, 196 밀리몰)의 용액을 다이에틸 에테르(100ml) 중 3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-올(5.89g, 39.2 밀리몰, WO 04/024081 호) 및 피리딘(1.0ml)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시킨 후, 잔사를 얼음에 붓고 혼합물을 다이에틸 에테르(50ml x 2)로 추출하였다. 추출물을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(6.55g, 99%)로 수득하였다.

^1H NMR(270MHz, CDCl_3) δ : 7.60-7.40(m, 1H), 7.40-7.20(m, 2H), 7.10-6.90(m, 1H), 5.18-5.08(m, 1H), 4.95-4.72(m, 2H), 4.35-4.10(m, 2H) ppm.

단계 2: 아이소프로필 8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트

70 °C에서 2-프로판올(50ml) 중 아이소프로필 8-아미노-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(6.40g, 25.9 밀리몰, WO 02/20523 호), 요오드화 나트륨(1.95g, 13.0 밀리몰) 및 탄산칼륨(7.16g, 51.8 밀리몰)의 현탁액에 2-프로판올(3.0ml) 중 4-클로로-3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘(4.37g, 25.9 밀리몰, 단계 1)의 용액을 적가하고, 반

응 혼합물을 70 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물에, 2-프로판올(1.0ml) 중 4-클로로-3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘(2.19g, 13.0 밀리몰)의 용액을 가하고, 반응 혼합물을 70 ℃에서 24 시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 잔사를 물로 처리하고 다이클로로메탄(50ml x 2)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(용출제로 n-헥산:에틸 아세테이트 = 7:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(2.04g, 21%)로 수득하였다.

^1H NMR(270MHz, CDCl_3) δ : 8.04(s, 1H), 7.49-7.41(m, 1H), 7.32-7.16(m, 2H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.80(s, 1H), 5.47(d, J = 9.40 Hz, 1H), 5.36-5.21(m, 1H), 4.96-4.70(m, 3H), 4.17-3.97(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.40(d, J = 6.61 Hz, 6H) ppm.

MS: 380(M+H) $^+$.

단계 3: 8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 하이드로클로라이드

8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(2.04g, 5.38 밀리몰, 단계 2)로부터 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 하이드로클로라이드의 제조(실시예 1의 단계 2)와 동일한 방식으로 표제 화합물을 정량적 수율(2.05g)로 제조하였다.

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.19(s, 1H), 7.42-7.08(m, 4H), 6.97(br.s, 1H), 6.15-5.89(m, 1H), 5.04-4.89(m, 1H), 4.89-4.57(m, 2H), 4.06-3.89(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.31(s, 3H) ppm. ($-\text{CO}_2\text{H}$ 및 HCl 염은 관찰되지 않음).

단계 4: 8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드

8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 하이드로클로라이드(80mg, 0.22 밀리몰, 단계 3) 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드(65mg, 0.36 밀리몰)로부터 8-(3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드의 제조(실시예 1의 단계 3)와 동일한 방식으로 표제 화합물을 59% 수율(46mg)로 제조하였다.

^1H NMR(270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.61(s, 1H), 7.43-7.03(m, 4H), 6.40(s, 1H), 5.69(d, J = 9.99 Hz, 1H), 5.07-4.88(m, 1H), 4.88-4.61(m, 2H), 4.09-3.83(m, 2H), 2.98(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.24(s, 3H) ppm.

MS: 365(M+H) $^+$.

분획-1(6.4mg) 및 분획-2(9.3mg)를 라세미 8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(21mg)로부터 HPLC에 의해 다음과 같이 제조하였다.

분리 조건:

컬럼: 키랄팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀);

이동상: n-헥산:에탄올/다이에틸아민(85/15/0.1);

유량: 18.9ml/분;

(-)-8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(분획-1)(실시예 3-2)

NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -19.4^\circ (c = 1.00, \text{메탄올})$;

체류 시간: 14 분;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(분획-2)(실시예 3-3)

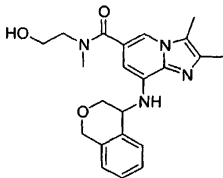
NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +20.4^\circ (c = 1.00, \text{메탄올})$;

체류 시간: 19 분.

실시예 4

8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 4-1)



아이소프로필 8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(270mg, 0.71 밀리몰, 실시예 3의 단계 2), 2-(메틸아미노)에탄올(530mg, 7.1 밀리몰) 및 사이안화 나트륨(2.0mg, 0.04 밀리몰)의 혼합물을 테트라하이드로퓨란(2.0ml) 중에서 14 시간동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔사를 NH 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(용출제로서 다이클로로메탄에서 다이클로로메탄:메탄올 = 40:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(100mg, 37%)로 수득하였다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 7.55-7.49(m, 1H), 7.44(d, $J = 6.60$ Hz, 1H), 7.34-7.16(m, 3H), 7.04(d, $J = 6.60$ Hz, 1H), 6.28(br.s, 1H), 5.65-5.42(m, 1H), 4.94-4.69(m, 3H), 4.10-4.01(m, 2H), 3.97-3.82(m, 2H), 3.80-3.61(m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.36(s, 6H) ppm.

MS: 395($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

분획-1(22mg) 및 분획-2(20mg)를 라세미 8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(63mg)로부터 HPLC에 의해 다음과 같이 제조하였다.

분리 조건:

컬럼: 키칼팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀);

이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(80/20/0.1);

유량: 18.9ml/분;

(-)-8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(분획-1)(실시예 4-2)

NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{23} = -39.8^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 11 분;

(+)-8-(3,4-다이하이드로-1H-아이소크로멘-4-일아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(분획-2)(실시예 4-3)

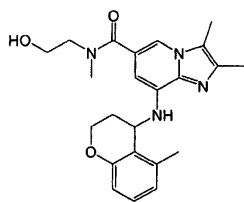
NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +40.8^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 12 분.

실시예 5

N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 5-1)



단계 1: 4-클로로-5-메틸크로만

다이에틸 에테르(6ml) 중 티오닐 클로라이드(6.0ml, 83 밀리몰)의 용액을 다이에틸 에테르(30ml) 중 5-메틸크로만-4-올(2.7g, 17 밀리몰, [Tetrahedron Asym., 8, 3059, 1997]) 및 피리딘(0.4ml)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시킨 후, 잔사를 얼음에 붓고 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml x 2)로 추출하였다. 추출물을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일(3.2g, 정량적 수율)로 수득하였다.

^1H NMR(270MHz, CDCl_3) δ : 7.21-7.04(m, 1H), 6.86-6.62(m, 2H), 5.36-5.17(m, 1H), 4.59-4.43(m, 1H), 4.43-4.30(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.57-2.24(m, 2H) ppm.

단계 2: 메틸 2,3-다이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트

아세톤(100ml) 중 4-클로로-5-메틸크로만(3.2g, 16 밀리몰, 단계 1), 메틸 8-아미노-2,3-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(2.4g, 11 밀리몰, WO 02/20523 호), 요오드화 나트륨(0.83g, 5.5 몰) 및 탄산칼륨(5.3g, 38 밀리몰)의 혼합물을 환류 온도에서 2 일간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(50ml)로 급냉시키고 다이클로로메탄(100ml x 2)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(용출제로 n-헥산:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(3.0g, 74%)로 수득하였다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.09(s, 1H), 7.18-7.06(m, 1H), 6.83-6.68(m, 3H), 5.36-5.25(m, 1H), 4.79-4.68(m, 1H), 4.32-4.17(m, 2H), 3.96(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.48-1.98(m, 2H) ppm.

MS: 366(M+H)⁺

단계 3: 2,3-다이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산

메탄올(30ml)-테트라하이드로퓨란(15ml) 중 메틸 2,3-다이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트(3.0g, 8.2 밀리몰, 단계 2)의 혼합물에 2M 수산화나트륨 용액(12ml)을 가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 잔사를 물(10ml)로 처리하고 2M 염산을 가하여 pH를 pH = 6으로 조정하였다. 여과시켜 침전물을 수거하고 물(5ml), 아세톤(5ml)으로 세척하고 건조하여 표제 화합물을 백색 고체(3.6g, 정량적 수율)로 수득하였다.

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)δ: 8.08(s, 1H), 7.21-7.03(m, 1H), 6.83-6.64(m, 3H), 5.56(d, J = 7.34 Hz, 1H), 4.86-4.73(m, 1H), 4.31-4.01(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.45-1.86(m, 2H) ppm. (-CO₂H는 관찰되지 않음).

MS: 352(M+H)⁺.

단계 4: N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드

0 °C에서, 다이클로로메탄(16ml) 중 2,3-다이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산(2.7g, 7.7 밀리몰, 단계 3) 및 2-(메틸아미노)에탄올(1.1g, 15 밀리몰)의 교반한 혼합물에 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(EDCI)(2.9g, 15 밀리몰) 및 1-하이드록시벤조트리아아졸 하이드레이트(HOBT)(2.1g, 15 밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨(30ml)으로 급냉시켰다. 혼합물을 다이클로로메탄(50ml x 2)으로 추출하고, 추출물을 합하여 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(용출제로서 다이클로로메탄:메탄올 = 30:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.0g, 63%)로 수득하였다.

¹H NMR(270MHz, CDCl₃)δ: 7.52(s, 1H), 7.17-7.06(m, 1H), 6.82-6.65(m, 2H), 6.30(s, 1H), 5.38(d, J = 5.93 Hz, 1H), 4.73-4.59(m, 1H), 4.34-4.15(m, 2H), 4.03-3.84(m, 2H), 3.84-3.62(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.30-1.96(m, 2H) ppm. (-OH는 관찰되지 않음).

MS: 409(M+H)⁺.

IR(KBr)v_{max}: 3443, 1616, 1557, 1407, 1254, 1095, 1056, 783, 748 cm⁻¹.

분획-1(72mg) 및 분획-2(70mg)를 라세미 N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(180mg)로부터 HPLC에 의해 다음과 같이 제조하였다.

분리 조건:

컬럼: 키랄팩(등록상표) OD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀);

이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(90/10/0.1);

유량: 18.9ml/분;

(-)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(분획-1)(실시예 5-2)

NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -6.2^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

체류 시간: 11 분;

실시에 5-2의 화합물의 절대 구조는 단결정 X-선 분석에 의해 (S)-형태로 측정되었다.

(+)-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(분획-2)(실시에 5-3)

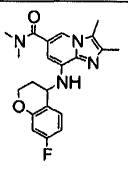
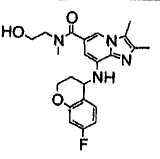
NMR: 스펙트럼 데이터는 라세미체의 데이터와 동일하였다.

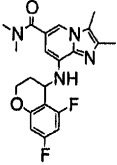
광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +5.8^\circ$ (c = 1.00, 메탄올);

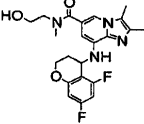
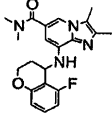
체류 시간: 13 분.

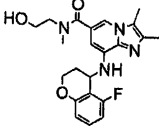
실시에 5-3의 화합물의 절대 구조는 단결정 X-선 분석에 의해 (R)-형태로 측정되었다.

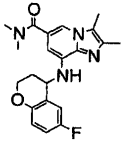
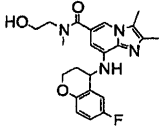
하기 실시에 6 내지 19는 실시에 1의 단계 1 내지 3에 기술된 절차에 따라 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ 은 CDCl_3 를 사용하여 측정하였다.

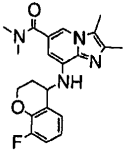
실시에 6	8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시에 6-1)
	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(300MHz) δ: 7.45(s, 1H), 7.36-7.16(m, 1H), 6.69-6.52 (m, 2H), 6.22(s, 1H), 5.43(d, J=6.6 Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.37-4.20(m, 2H), 3.12(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.33-2.05 (m, 2H) ppm. MS m/z: 383(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(80/20/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시에 6-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -12.3^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 8분</p> <p>(+)-이성질체(실시에 6-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{25} = +10.6^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 12분</p>
실시에 7	8-[(7-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시에 7-1)
	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(270MHz, CDCl_3) δ: 7.52(s, 1H), 7.38-7.14(m, 2H), 6.25(s, 1H), 5.45(d, J=6.6 Hz, 1H), 4.80-4.65(m, 1H), 4.38-4.19(m, 2H), 4.01-3.82(m, 2H), 3.82-3.61(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.37(s, 6H), 2.45-2.01(m, 2H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 411(M-H)⁻.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) AS-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(90/10/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시에 7-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -10.5^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 8분</p> <p>(+)-이성질체(실시에 7-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +12.2^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 10분</p>
실시에 8	8-[(5,7-다이하이드로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시에 8-1)

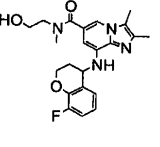
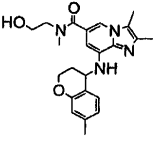
	<p>백색 고체</p> <p>¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 7.45(d, J=1.3 Hz, 1H), 6.45-6.35 (m, 2H), 6.26(s, 1H), 5.39(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.32-4.28(m, 2H), 3.13(s, 6H), 2.36(s, 6H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.06-1.93(m, 1H) ppm. MS m/z: 401(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) OD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(90/10/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 8-2): 광학 회전: [α]_D²⁴ = -50.4° (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 10분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 8-3): 광학 회전: [α]_D²⁴ = +47.9° (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 13분</p>
---	---

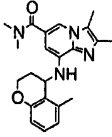
<p>실시예 9</p> 	<p>8-[(5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 9-1)</p> <p>백색 고체</p> <p>¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 7.53(s, 1H), 6.51-6.23(m, 2H), 6.30(s, 1H), 5.38(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.95-4.79(m, 1H), 4.39-4.22(m, 2H), 4.02-3.83(m, 2H), 3.80-3.62(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.33-2.19(m, 1H), 2.15-1.91(m, 1H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 431(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) OD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(90/10/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 9-2): 광학 회전: [α]_D²³ = -44.8° (c=0.50, 메탄올), 체류 시간: 11분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 9-3): 광학 회전: [α]_D²³ = +39.3° (c=0.50, 메탄올), 체류 시간: 13분</p>
<p>실시예 10</p> 	<p>8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 10-1)</p> <p>백색 고체</p> <p>¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 7.45(s, 1H), 7.25-7.12(m, 1H), 6.69(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67-6.57(m, 1H), 6.27(s, 1H), 5.40(d, J=5.4 Hz, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.40-4.25(m, 2H), 3.13(s, 6H), 2.36(s, 6H), 2.35-1.90(m, 2H) ppm.</p> <p>MS m/z: 383(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) OD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(75/25/0.1)</p> <p>유량: 20.0ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 10-2): 광학 회전: [α]_D²⁴ = -51.1° (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 5분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 10-3): 광학 회전: [α]_D²⁴ = +51.7° (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 8분</p>
<p>실시예 11</p>	<p>8-[(5-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 11-1)</p>

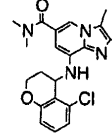
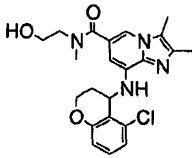
	<p>백색 고체</p> <p>¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 7.52(s, 1H), 7.18(dd, J=8.1, 6.6 Hz, 1H), 6.68(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.66-6.56(m, 1H), 6.31(s, 1H), 5.42(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.99-4.85(m, 1H), 4.38-4.22(m, 2H), 4.03-3.82(m, 2H), 3.81-3.63(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.32-2.19(m, 1H), 2.12-1.94(m, 1H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 413(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(90/10/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 11-2): 광학 회전: [α]_D²⁴ = -49.9° (c=0.50, 메탄올), 채류 시간: 12분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 11-3): 광학 회전: [α]_D²⁴ = +41.2° (c=0.50, 메탄올), 채류 시간: 16분</p>
---	---

<p>실시예 12</p> 	<p>8-[(6-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 12-1)</p> <p>백색 고체</p> <p>¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.43(m, 1H), 7.03(dd, J=9.2, 3.3 Hz, 1H), 6.98-6.86(m, 1H), 6.81(dd, J=9.2, 4.6 Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.48(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.81-4.68(m, 1H), 4.33-4.18(m, 2H), 3.10(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.30-2.12(m, 2H) ppm. MS m/z: 383(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) OD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(80/20/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 12-2): 광학 회전: [α]_D²⁴ = -3.4° (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 9분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 12-3): 광학 회전: [α]_D²⁴ = +2.4° (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 6분</p>
<p>실시예 13</p> 	<p>8-[(6-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 13-1)</p> <p>백색 고체</p> <p>¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 7.53(s, 1H), 7.03(dd, J=8.1, 2.9 Hz, 1H), 6.95-6.88(m, 1H), 6.83-6.78(m, 1H), 6.24(s, 1H), 5.52(d, J=6.5 Hz, 1H), 4.90-4.70(m, 1H), 4.32-4.21(m, 2H), 3.98-3.83(m, 2H), 3.79-3.65(m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.37(s, 6H), 2.27-2.13(m, 2H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 413(M+H)⁺.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) OD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(92/10/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 13-2): 광학 회전: [α]_D²⁴ = -7.5° (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 17분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 13-3): 광학 회전: [α]_D²⁴ = +5.2° (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 13분</p>
<p>실시예 14</p>	<p>8-[(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 14-1)</p>

	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ: 7.45(s, 1H), 7.10-6.99(m, 2H), 6.84-6.77(m, 1H), 6.23(s, 1H), 5.60(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.82-4.77(m, 1H), 4.44-4.31(m, 2H), 3.11(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.34-2.13(m, 2H) ppm. MS m/z: 383(M+H)$^+$.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(80/20/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 14-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -13.8^\circ$ (c=0.30, 메탄올), 체류 시간: 9분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 14-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +9.3^\circ$ (c=0.30, 메탄올), 체류 시간: 13분</p>
---	--

<p>실시예 15</p>	<p>8-[(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 15-1)</p>
	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(270MHz, CDCl_3) δ: 7.54(s, 1H), 7.10-6.98(m, 2H), 6.84-6.77(m, 1H), 6.27(s, 1H), 5.56(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.82-4.76(m, 1H), 4.43-4.31(m, 2H), 4.01-3.84(m, 2H), 3.76-3.65(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.32-2.20(m, 2H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 413(M+H)$^+$.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(80/20/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 15-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -8.4^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 8분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 15-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +6.7^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 11분</p>
<p>실시예 16</p>	<p>N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸-8-[(7-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 16-1)</p>
	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ: 7.52(s, 1H), 7.17(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.77-6.61(m, 2H), 6.24(s, 1H), 5.48(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.78-4.66(m, 1H), 4.29-4.20(m, 2H), 4.00-3.82(m, 2H), 3.82-3.61(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.42-2.09(m, 2H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 409(M+H)$^+$.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄팩(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(87/13/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 16-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -12.5^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 13분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 16-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +11.7^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 체류 시간: 15분</p>
<p>실시예 17</p>	<p>N,N,2,3-테트라메틸-8-[(5-메틸-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아마이드(실시예 17-1)</p>

	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ: 7.45(s, 1H), 7.17-7.07(m, 1H), 6.80-6.69(m, 2H), 6.26(s, 1H), 5.44-5.27(m, 1H), 4.73-4.59(m, 1H), 4.36-4.15(m, 2H), 3.14(s, 6H), 2.36(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.31-1.95(m, 2H) ppm.</p> <p>MS m/z: 379(M+H)$^+$.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(75/25/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 17-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -4.6^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 5분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 17-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +4.7^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 9분</p>
---	---

<p>실시예 18</p>	<p>8-[(5-클로로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N,N,2,3-테트라메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 18-1)</p>
	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ: 7.46(s, 1H), 7.36-7.17(m, 2H), 6.89-6.76(m, 1H), 6.22(s, 1H), 5.54-5.40(m, 1H), 4.87-4.70(m, 1H), 4.52-4.32(m, 1H), 3.11(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.51-2.05(m, 2H) ppm. MS m/z: 399(M+H)$^+$.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(85/15/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 18-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -40.8^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 15분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 18-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +43.1^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 20분</p>
<p>실시예 19</p>	<p>8-[(5-클로로-3,4-다이하이드로-2H-크로멘-4-일)아미노]-N-(2-하이드록시에틸)-N,2,3-트라이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복사마이드(실시예 19-1)</p>
	<p>백색 고체</p> <p>$^1\text{H-NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ: 7.54(s, 1H), 7.38-7.18(m, 2H), 6.90-6.75(m, 1H), 6.26(s, 1H), 5.47(d, J=6.6 Hz, 1H), 4.88-4.71(m, 1H), 4.50-4.30(m, 2H), 4.04-3.81(m, 2H), 3.81-3.60(m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.46-2.12(m, 2H) ppm. (OH는 관찰되지 않음). MS m/z: 429(M+H)$^+$.</p> <p>분리 조건</p> <p>컬럼: 키랄셀(등록상표) AD-H(20mm 내경 x 250mm, 다이셀)</p> <p>이동상: n-헥산/에탄올/다이에틸아민(85/15/0.1)</p> <p>유량: 18.9ml/분</p> <p>(-)-이성질체(실시예 19-2): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = -36.4^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 14분</p> <p>(+)-이성질체(실시예 19-3): 광학 회전: $[\alpha]_D^{24} = +36.6^\circ$ (c=1.00, 메탄올), 채류 시간: 17분</p>

본 출원에 인용된, 허여된 특허, 특허출원 및 잡지 논문을 포함하나 이로 한정되지는 않는 모든 출판물은 각각 본원에 그대로 참고로 인용된다.

본 발명을 개시된 태양과 관련하여 설명하였지만, 당해 분야에 숙련된 자라면 상술한 특정 실험이 단지 본 발명을 예시하는 것임을 용이하게 인지할 것이다. 본 발명의 진의에서 벗어나지 않고 다양한 변형을 행할 수 있음을 주지해야 한다.