

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷

C07D 401/04

C07D 401/14

C07D 417/14

(11) 공개번호 10-2005-0026702

(43) 공개일자 2005년03월15일

(21) 출원번호 10-2004-7018539

(22) 출원일자 2004년11월17일

번역문 제출일자 2004년11월17일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2003/000795

(87) 국제공개번호 WO 2003/097636

국제출원출원일자 2003년05월16일

국제공개일자 2003년11월27일

(30) 우선권주장 0201544-4 2002년05월17일 스웨덴(SE)
60/410,038 2002년09월12일 미국(US)(71) 출원인 바이오비트럼 에이비
스웨덴 스톡홀름 에스-112 76 린드하엔스가탄 133(72) 발명자 닐손비에른
스웨덴 에스-112 76 스톡홀름 이엘담스가탄 20 5 티알피.링베리에리크
스웨덴 에스-754 26 옉살라 그뢰나 가탄 23에프

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) 신규한 화합물 및 이의 용도

명세서

기술분야

관련 출원

본 출원은 2002년 5월 17일에 출원된 스웨덴 출원 제 0201544-4, 2002년 9월12일에 출원된 미국 가출원 60/410,038에 대하여 우선권을 주장하며 그 내용이 본원에 참조로 도입된다.

본 발명은 신규한 화합물, 이 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이의 제조 방법 및 특히 중추 신경계에 작용하는 의약 제조용 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

중추신경계의 많은 질병 및 증상은 아드레날린성, 도파민성, 및 세로토닌성 신경전달물질 시스템에 의해 영향을 받는다. 예를 들면, 세로토닌(5-HT; 5-히드록시트립타민)은 중추신경계에서 발원된 많은 질병 및 증상에 연루되어 있었다. 세로토닌 수용체를 포함한 다수의 약리학적 및 유전적 실험은 5-HT_{2c} 수용체 서브타입이 음식물 섭취의 조절에 연루되어 있음을 강력히 시사하였고, 예에 관하여는 Obes. Res. 1995, 3, Suppl. 4, 449S-462S 및 Drugs Future 2001, 26, 383-393을 참조하면 된다. 5-HT_{2c} 수용체 서브타입은 식욕 조절과 연관된 시상하부구조에서 전사되고 발현된다. 5-HT_{2c} 수용체에 대해 어느 정도의 선호도를 가지는 5-HT_{2c} 수용체 작용제 *m*-클로로페닐피페라진 (mCPP) 은 정상 5-HT_{2c} 수용체를 발현하는 마우스에서 음식 섭취를 감소시키지만 반면에 돌연변이된 불활성 형태의 5-HT_{2c} 수용체를 발현하는 마우스에서 상기 화합물은 활성이 없다 (Nature 1995, 374, 542-546). 최근의 임상 연구에서, 비만 대상체의 2주의 mCPP로의 치료후 약하지만 지속적인 체중 감소를 얻었다 (Psychopharmacology 1997, 133, 309-312). 최근에, 일련의 피롤로[3,2,1-*ij*]퀴놀린 유도체가 5-HT_{2a} 수용체

에 대해 선택성을 갖는 5-HT_{2c} 수용체 작용제인 것으로 규명되었다 (Isaac M., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 919-921). 상기 화합물은 비만 및 간질의 치료에 새로운 접근법을 제시한 것으로 언급되었다.

다른 "세로토닌성" 작용제로의 임상 연구에서 체중감소가 보고되었다 (예를 들면, IDrugs 1998, 1, 456-470 참조). 예를 들면, 5-HT 재흡수 억제제 플루옥세틴 (fluoxetine) 및 5-HT 방출제/재흡수 억제제 텍스펜플루라민 (dexfenfluramine)은 조절된 연구에서 체중 감소를 나타내었다. 그러나, 세로토닌성 전달을 증가시키는 현재 이용할 수 있는 약물은 체중 감소에서 단지 중등도, 어떤 경우에는, 임시적 효과만을 갖는 것으로 보인다.

5-HT_{2c} 수용체 서브타입은 우울증 및 불안과 같은 CNS 질병에 관련된 것으로 제시되어 왔다 (Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 1587-1599; IDrugs, 1999, 2, 109-120).

5-HT_{2c} 수용체 서브타입은 나아가 요실금과 같은 비뇨기 질병에도 관련된 것으로 제시되어 왔다 (IDrugs, 1999, 2, 109-120).

5-HT_{2c} 수용체에 영향이 있는 화합물은 따라서 상기 언급한 것과 같은 질병의 치료에 치유적 효과를 가질 수 있다.

정보의 개시

US-A-3,253,989는 식욕감퇴제로서의 mCPP의 용도를 개시한다.

EP-A1-863 136 은 항우울증 활성이 있는 선택적 5-HT_{2c} 수용체 작용제이며 섭취장애 및 불안증을 포함하는 세로토닌-연관 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있는 아제티딘 및 피롤리딘 유도체를 개시한다.

EP-A-657 426은 5-HT_{2c} 수용체에 활성이 있으며 특히 섭취장애의 치료에 사용될 수 있는 트리시클릭 피롤 유도체를 개시한다.

EP-A-655 440은 5-HT_{2c} 수용체에 활성이 있으며 섭취장애의 치료에 사용될 수도 있는 1-아미노에틸인돌을 개시한다.

EP-A-572 863은 5-HT_{2c} 수용체에 활성이 있으며 섭취장애의 치료에 사용될 수도 있는 피라지노인돌을 개시한다.

J. Med. Chem. 1978, 21, 536-542 및 US-A-4,081,542는 중추 세로토닌-모방 활성이 있는 일련의 피페라지닐피라진을 개시한다.

US 4,078,063은 식욕 감퇴의 활성이 있는 일련의 피페라지닐피리딘을 개시한다.

J. Med. Chem. 1981, 24, 93-101은 중추 세로토닌-모방 활성이 있는 일련의 피페라지닐퀴놀살린을 개시한다.

ES 514549는 식욕감퇴 활성이 있는 피레라진 유도체를 개시한다.

EP 370560은 중추 신경계 작용제로서의 1-[모노- 또는 비스(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]피레라진을 개시한다.

WO 98/33504는 1-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]피레라진의 새로운 의약 용도, 특히 요실금의 새로운 치료 방법의 용도를 개시한다.

WO 02/30902는 1-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]피레라진 히드로클로리드의 결정형태를 개시한다.

EP 1213017은 5-HT_{2c} 수용체 작용제, 예를 들면, 1-[6-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]피레라진의 안면홍조의 치료에 대한 용도를 개시한다.

J. Med. Chem. 1987, 30, 1210-1214는 1-(6-메톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-에톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-이소프로폭시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-이소부톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로프로필메톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로헥실메톡시-2-피리디닐)피페라진, 및 1-(6-시클로헥실옥시-2-피리디닐)피페라진을 포함하는 항경련제로서의 *N,N*-이치환 6-알콕시-2-피리딘아민을 개시한다.

J. Med. Chem. 1989, 32, 1237-1242는 1-(6-부틸티오-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로헥실메틸-2-피리디닐)피페라진 및 1-[6-(2-페닐에틸)-2-피리디닐]피페라진을 포함하는 항경련제로서의 6-알킬-*N,N*-이치환-2-피리딘아민을 개시한다.

JP 07300474 은 1-(6-페녹시-2-피리디닐)피페라진 및 1-[6-(치환된)페녹시-2-피리디닐]피페라진, 1-(6-벤질옥시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로부틸옥시-2-피리디닐)피페라진, 및 1-(6-시클로펜틸옥시-2-피리디닐)피페라진을 포함하는 세로토닌성 신경과 연관된 질환의 치료용 약물을 개시한다.

EP 580465 은 6-클로로-2-(3-메틸피페라지닐)피리딘 및 6-클로로-2-(4-메틸피페라지닐)피리딘을 포함하는 5-HT₃ 작용제로서의 헤테로시클릭 피페라진을 개시한다.

WO 00/12475 은 5-HT_{2b} 및/또는 5-HT_{2c} 수용체 리간드, 특히 비만의 치료용으로서의 인돌린 유도체를 개시한다.

WO 00/12510 은 5-HT_{2c} 수용체 작용제, 특히 비만의 치료용으로서의 피롤로인돌, 피리도인돌 및 아제피노인돌을 개시한다.

WO 00/12482 은 선택적이고, 직접 활성의 5-HT_{2c} 수용체 리간드, 바람직하게는 5-HT_{2c} 수용체 작용제, 특히 항-비만제 용도로서의 인다졸 유도체를 개시한다.

WO 00/12502 은 5-HT_{2c} 수용체 작용제로서 피롤로퀴놀린, 특히 항-비만제 용도로의 피롤로퀴놀린을 개시한다.

WO 00/35922 은 비만의 치료에 사용될 수 있는 5HT_{2c} 작용제로서의 2,3,4,4a-테트라히드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴녹살린-5(6H)온을 개시한다.

WO 00/44737 은 비만의 치료에 사용될 수도 있는 5HT_{2c} 작용제로서의 아미노알킬벤조푸란을 개시한다.

5HT_{2c} 수용체 작용제로 보고된 추가의 화합물은 예를 들면 하기이다: WO 00/12481에 개시된 유형의 인다졸일프로필아민; WO 00/17170에 개시된 유형의 인다졸; WO 00/76984; WO 02/40456 및 WO 02/40457에 개시된 유형의 피페라지닐피라진; WO 00/77001, WO 00/77002 및 WO 00/77010에 개시된 유형의 헤테로사이클 융합된 γ -카르볼린; WO 01/09111 및 WO 01/09123에 개시된 유형의 벤조푸릴피페라진; WO 01/09122에 개시된 유형의 벤조푸란; WO 01/09126에 개시된 유형의 벤조티오펜; WO 98/30548에 개시된 유형의 아미노알킬인다졸; WO 01/12603에 개시된 유형의 인돌; WO 01/12602 및 WO 02/44152에 개시된 유형의 인돌린; WO 00/44753에 개시된 유형의 피라지노(아자)인돌; EP 1132389에 개시된 유형의 디아자-시클로펜타[a]인텐; WO 02/10169; WO 02/72584 및 WO 02/48124; 에 기재된 유형의 피페라진 유도체; US 6372745에 기재된 유형의 퀴녹살린, 및 WO 98/56768에 기재된 유형의 트리스클릭 피롤 또는 피라졸.

WO 95/01976 은 5-HT_{2c} 길항제로서 활성이 있는 인돌린 유도체 및 이의 CNS 질병에서의 잠재적 용도를 개시한다.

WO 99/58490 은 유기체에서 세로토닌성 5-HT_{2c} 수용체의 부분적 또는 완전한 봉쇄를 나타낼 수 있는 아릴-히드로나프탈렌-알칸아민을 개시한다.

WO 03/00666 은 성기능 장애의 치료를 위한 [1,2']비피라지닐 5-HT₂ 수용체 리간드, 특히 5-HT_{2c} 수용체 리간드를 개시한다.

WO 03/00663 성적 질병의 치료를 위한 5-HT₂ 수용체 리간드, 특히 5-HT_{2c} 수용체 리간드로서의 피페라지닐피리미딘을 개시한다.

WO 02/51844는 시클로알킬 융합된 인돌 유도체 및 5-HT_{2b} 및 5-HT_{2c} 수용체 리간드로서의 이들의 용도를 개시한다.

WO 02/42304 은 선택적 5-HT_{2c} 수용체 작용제로서의 시클로펜타[b][1,4]디아제피노[6,7-hi]인돌을 개시한다.

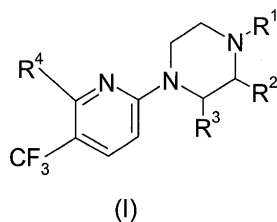
WO 02/36596 은 세로토닌 5-HT_{2c} 작용제로서의 디아제피노카르바졸 및 관련 화합물을 개시한다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명에 따라 화학식(I)의 신규한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 기하이성체, 호변이성체, 광학이성체, N-산화물 및 이의 전구 약물 형태가 제공된다:

화학식 I



식 중에서, R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 테트라히드로피란-2-일, 및 질소보호기로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 은 각각, 독립적으로, H 또는 CH_3 를 나타내고;

R^4 는 할로젠, $O-R^5$, $NH-R^5$ 또는 $S-R^5$ 로부터 선택되고, 여기에서

R^5 는 아릴, 아릴- C_{1-6} -알킬, 아릴옥시- C_{2-6} -알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} -알킬, 헤테로아릴옥시- C_{2-6} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, C_{3-6} -시클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} -알킬, 2-테트라히드로푸릴, 3-테트라히드로푸릴, 2-테트라히드로푸르푸릴, 3-테트라히드로푸르푸릴, 피페리딘-4-일, 테트라히드로피란-4-일, C_{3-6} -알킬닐, C_{3-6} -알케닐, 또는 플루오로- C_{2-4} -알킬로부터 선택되고;

및, 여기에서 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는, 단독 또는 다른 기의 부분으로서 하나 이상의 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, C_{1-4} -알킬티오, C_{2-4} -아실, C_{1-4} -알킬술폰닐, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{2-6} -알케닐, C_{2-6} -알킬닐, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로젠, $-N(R^6)(R^7)$, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴- C_{1-4} -알킬, 아릴- C_{2-4} -알케닐, 아릴- C_{2-4} -알킬닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴- C_{1-4} -알킬, 아릴- C_{1-4} -알콕시, 아릴옥시- C_{1-4} -알킬, 또는 디메틸아미노- C_{2-4} -알콕시로 치환 또는 비치환될 수 있으며, 여기에서,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적이며, 수소, 메틸 또는 에틸이고; 또는 이들이 결합하는 질소원자와 함께 피롤리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 피페리딘 고리를 형성하고; 및

여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴상의 치환체로서의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서, 다시 하나 이상의 위치에서 바람직하게는 하나의 위치에서, 서로 독립적으로 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 할로젠, 트리플루오르메틸, 시아노, 히드록시 또는 디메틸아미노로 치환될 수 있으며;

단 R^4 는 할로젠인 경우, R^1 , R^2 , 또는 R^3 의 하나 이상이 수소가 아니라는 것을 조건으로 함.

R^4 가 할로젠인 경우, 하기 중 하나가 바람직하다:

(i) R^1 은 C_{1-4} 알킬, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 테트라히드로피란-2-일, 및 질소 보호기로부터 선택되거나; 또는

(ii) R^1 은 H, C_{1-4} 알킬, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 테트라히드로피란-2-일, 및 질소 보호기로부터 선택되며; R^2 및 R^3 중 하나 이상은 CH_3 임.

화학식 (I)의 화합물이 광학이성체 형태인 경우, 본 발명은 라세미 혼합물 및 그와 같은 개별적 거울상 이성체를 포함한다.

화학식 (I)의 화합물이 호변이성체로 존재할 수 있는 기를 포함하는 경우, 본 발명은 상기 화합물의 호변이성체 형태 및 이의 혼합물을 포함한다.

화학식 (I)의 화합물이 기하이성체 형태인 경우, 본 발명은 기하이성체 및 이의 혼합물을 포함한다.

다른 양태에 따라, 본 발명은 치료용으로 상기 화학식 (I)에 따른 화합물을 제공한다.

여전히 본 발명의 다른 양태는 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 원하는 경우, 다른 약리학적 활성제와 함께 상기 화학식 (I)에 따른 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

여전히 다른 양태에서, 본 발명은 이러한 예방 또는 치료가 필요한 대상체에서의 세로토닌-연관 질병 또는 증상의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 유효한 양의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함한다. 세로토닌-연관 질병 또는 증상은 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상, 특히 기억장애; 알츠하이머병; 정신분열증; 기분 장애; 불안 장애; 고통; 약물 남용; 성기능 장애; 간질병; 녹내장; 요실금; 폐경 및 후-폐경 안면 홍조증; 제2형 당뇨병; 섭취장애; 폭식 장애; 신경성 식욕부진; 게걸증; 또는 정신병약의 복용과 연관된 체중증가인 것이 바람직하며; 가장 바람직하게는 비만이다.

방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 화학식 (I)의 화합물 들어 있는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 발명이 다른 양태는 세로토닌-연관 질병 또는 증상의 예방 또는 치료용 의약의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 세로토닌-연관 질병 또는 증상은 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상, 특히 기억장애; 알츠하이머병; 정신분열증; 기분 장애; 불안 장애; 고통; 약물 남용; 성기능 장애; 간질병; 녹내장; 요실금; 폐경 및 후-폐경 안면 홍조증; 제2형 당뇨병; 섭취장애; 폭식 장애; 신경성 식욕부진; 게걸증; 또는 정신병약의 복용과 연관된 체중증가인 것이 바람직하며; 및 가장 바람직하게는 비만이다.

마지막으로 5-HT_{2c} 수용체 기능을 조절하는 방법이 본 발명의 양상이다.

본원에 기술된 방법은 또한 대상체가 대상체에서 세로토닌-연관 질병 또는 증상, 특히 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상의 치료가 필요한지를 규명하는 단계를 또한 포함할 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라, 5-HT_{2c} 수용체에 결합하는 신규한 클래스의 화합물이 개발되었다. 상기 화합물은 5-HT_{2c} 수용체에서 수용체 작용제 또는 길항제로서 작용할 수 있으며 따라서 세로토닌-연관 질병 또는 증상, 특히 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상의 치료에 사용될 수 있다.

첫째로, 일반 화학식 (I)을 갖는 화합물의 상기 정의에서 본원에 사용된 다양한 용어는 개별적 및 조합으로 설명될 것이다.

표현 "C₁₋₆ 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 및 분지의 알킬기를 언급하는 것이다. 특히, C₁₋₆ 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 및 이소헥실이다. "C₁₋₄ 알콕시 및 "C₁₋₄ 알킬티오"와 같은 유도된 표현은 그에 따라 구성된 것이다.

본원에 사용된 표현 "C₂₋₆ 알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 및 분지의 알케닐기를 언급하는 것이다. 전형적 예는 비닐, 알릴, 3,3-디메틸알릴, 1-부테닐, 및 2-부테닐기를 포함한다.

본원에 사용된 표현 "C₂₋₆ 알키닐"은 2개 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 및 분지의 알키닐기를 언급하는 것이다. 전형적 예는 에티닐 및 프로파르길 기를 포함한다.

"헤테로원자"는 질소, 산소, 황을 의미하며 및 헤테로시클릭 고리 (헤테로 방향족 및 포화 및 부분적 포화된 헤테로시클릭 고리를 포함)에서 셀레늄을 또한 의미한다.

용어 "아릴"은 6 내지 10 고리 탄소원자를 갖는 방향족 고리 (모노시클릭 또는 비시클릭), 예컨대, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐을 포함하는 것이 의도된다. 상기 아릴기는 임의의 고리에서 탄소원자를 경유하여 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다.

용어 "헤테로아릴"은 모노- 또는 비시클릭 방향족 고리 시스템을 의미하며, 단지 하나의 고리가 방향족일 필요가 있으며, 그리고 이는 임의의 고리에서 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있으며, 5 내지 10 고리 원자를 갖으며(모노 또는 비시클릭), 여기에서 하나 이상의 고리원자는 헤테로원자 예컨대 질소, 황, 산소 및 셀레늄이고 및 나머지 부분은 탄소이다. 이러한 헤테로아릴 고리의 예는 피롤, 이미다졸, 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 크로멘, 이소크로멘, 쿠마린, 퀴놀린, 퀴놀살린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 신놀린, 퀴나졸린, 인돌, 이소인돌, 인돌린, 이소인돌린, 벤조티오펜, 벤조푸란, 2,3-디히드로벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤즈옥사졸, 2,1,3-벤즈옥사디아졸, 벤조티아졸, 2,1,3-벤조티아디아졸, 2,1,3-벤조셀레나디아졸, 벤즈이미다졸, 인다졸, 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신, 1,3-벤조디옥솔, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진, 1,5-나프티리딘, 1,8-나프티리딘, 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b]-1,4-옥사진, 및 2,3-디히드로-1,4-벤즈옥사틴 이다. 만약 비시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 고리가 치환되면, 임의의 고리에서 치환될 수 있다.

예시적 아릴-C₁₋₆-알킬은, 여기에서 기의 알킬 부분은 직쇄 또는 분지일 수 있으며, 벤질, 2-나프틸메틸, 2-페닐에틸, 3-페닐-1-프로필, 1-페닐에틸, 1-페닐-2-프로필, 2-페닐-1-프로필 등을 포함한다.

예시적 아릴옥시-C₂₋₆-알킬은, 기의 알킬 부분은 직쇄 또는 분지일 수 있으며, 2-페녹시에틸, 2-(1-나프틸옥시)에틸, 3-(2-나프틸옥시)-1-프로필, 3-페녹시-1-프로필, 4-페녹시-1-부틸, 5-페녹시-1-펜틸, 1-페녹시-2-프로필 등을 포함한다.

예시적 C_{3-6} -시클로알킬- C_{1-4} -알킬은, 기의 알킬 부분은 직쇄 또는 분지일 수 있으며, 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 2-시클로헥실에틸, 1-시클로헥실에틸, 1-시클로프로필에틸, 1-시클로부틸에틸 등을 포함한다.

예시적 헤테로아릴옥시- C_{2-6} -알킬은 2-(8-퀴놀리닐옥시)에틸, 2-(3-피리디닐옥시)에틸, 3-(8-퀴놀리닐옥시)프로필 등을 포함한다.

할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬을 포함한다.

상기에 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 치환(하나 이상의 위치에서)될 수 있다고 언급한 경우, 이는 아릴 및 헤테로아릴 자체 및 아릴 및 헤테로아릴 잔기를 포함하는 임의의 조합된 기, 예컨대 헤테로아릴옥시- C_{2-6} -알킬, 아릴- C_{1-6} -알킬 등에 적용된다.

용어, "*N*-산화물"은 하나 이상의 질소원자가 화합물에 존재하는 경우 *N*-산화물($N \rightarrow O$)형태인 것을 의미한다.

용어 "전구약물 형태"는 약리학적으로 수용 가능한 유도체, 예컨대 카르바메이트 또는 아마이드를 의미하며, 이 유도체는 체내에서 생체 전환되어 활성 약물을 형성한다. Goodman 및 Gilman의 The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs" p. 13-15를 참조한다.

"약학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 안정하고, 비독성 및 생물학적으로 또는 생물학적으로도 다르더라도 비바람직하지 않는 약학 조성물의 제조에 유용한 것을 의미하며, 가축 및 인간 약학적 사용에 유용한 것을 포함한다.

"약학적으로 허용 가능한 염"은 상기 정의한 대로 약학적으로 허용 가능한 염 및 목적하는 약리학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 이러한 염은 유기 및 무기산, 예컨대, 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소 및 황산, 인산, 아세트산, 글리콜산, 말레산, 말론산, 말산, 옥살산, 톨루엔술폰산, 푸말산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 아스코르브산 등과 형성된 산 부가염을 포함한다.

용어, "함유하는(포함하는)"은 "함유하지만 이로 한정되는 것은 아님"을 의미한다. 따라서 언급되지 않은 물질, 첨가제 또는 담체도 존재할 수 있다.

"질소보호기"(즉 R^1 에 대한 수치)는 질소 원자에 공유결합된 기 또는 질소원자를 유도하기 위해 사용되는 임의의 기(예를 들면, 아미노기의 질소원자)를 언급한다. 상기 기는 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991에 기술된 것과 같은 통상적인 방법으로 도입되거나 또는 잘라낼 수 있다. 질소보호기의 예는 *t*-부톡시카르보닐 및 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 및 이의 후속판에 서술된 것을 포함한다.

R^1 은 수소인 것이 바람직하다.

R^4 은 염소, $O-R^5$, 및 $S-R^5$ 로부터 선택되는 것이 또한 바람직하다.

R^5 은 아릴- C_{1-6} -알킬, 아릴옥시- C_{2-6} -알킬, 헤테로아릴- C_{1-6} -알킬, 헤테로아릴옥시- C_{2-6} -알킬, C_{3-6} -시클로알킬, C_{3-6} -시클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{1-6} -알킬, 2-테트라히드로푸르피릴로부터 선택되는 것이 또한 바람직하며 그리고 여기에서 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 또는 다른 기의 부분으로서 하나 이상의 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 시아노, 할로젠, 또는 아릴옥시- C_{1-4} -알킬로 비치환 또는 치환될 수 있다.

R^5 은 벤질, 2-클로로벤질, 3-시아노벤질, 2-시클로헥실에틸, 시클로펜틸, 2-시클로펜틸에틸, 2,3-디플루오로벤질, 2,6-디플루오로벤질, 2-(2,6-디플루오로페녹시)에틸, 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일메틸, 에틸, 5-플루오로-2-페녹시벤질, 푸란-2-일메틸, 메틸, α -메틸벤질, 3-메틸벤질, 2-(나프탈렌-2-일옥시)에틸, 2-페녹시에틸, 2-페녹시메틸벤질, *n*-프로필, 3-(피리딘-3-일)-*n*-프로필, 2-(8-퀴놀리닐옥시)에틸, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 또는 3-티에닐메틸로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다.

R^2 가 부착되는 탄소원자는 R^2 가 메틸이고 R^1 및 R^3 모두 수소인 경우 (*S*)-배열을 갖는 것이 또한 바람직하다.

R^3 가 부착되는 탄소원자는 R^3 가 메틸이고 R^1 및 R^2 모두가 수소인 경우 (*R*)-배열을 갖는 것이 또한 바람직하다.

상기 일반 화학식 (I)의 바람직한 화합물은 하기의 화합물이다 (하기의 실시예 6-43에 해당함):

- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(*S*)-메틸-피페라진
- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(*R*)-메틸피페라진
- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(*R*)-메틸-피페라진

- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 히드로클로리드
- 1-[6-(2-페녹시-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(티오펜-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 3-(6-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시메틸)-벤조니트릴, 아세테이트
- 1-[6-(3-메틸-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-클로로-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-프로폭시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-시클로헥실옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(1-페닐-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 8-[2-(6-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시)-에톡시]-퀴놀린, 아세테이트
- 1-[6-(2,6-디플루오로-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(3-{피리딘-3-일}프로폭시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(푸란-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-{6-[2-(2,6-디플루오로-페녹시)-에톡시]-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일}-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-클로로-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-(6-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트

- 1-[6-(5-플루오로-2-메톡시-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-{6-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일}-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-클로로-벤질술파닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-클로로-벤질술파닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-2-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-페녹시메틸-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(테트라히드로-푸란-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-시클로펜틸-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(2-시클로헥실-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트

및 이의 약리학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물.

실시예 6, 8, 10-38 및 41-43에 해당하는 화합물이 더욱 더 바람직하다.

상기 언급한 바대로, 본 발명의 화합물은 세로토닌-연관, 특히 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 및 증상, 예컨대 기억장애; 알츠하이머병; 정신분열증; 이로 제한하는 것은 아니나, 경증 및 조증 양극병(manic bipolar disorder), 계절 영향성 질환(SAD)을 포함하는 주 우울증 및 양극성 우울증을 포함하는 기분 장애; 상황적 불안장애, 일반적 불안 장애, 일차성 불안 장애(공황 장애, 공포증, 강박 장애, 및 후-외상 스트레스 장애), 및 이차성 불안 장애(예를 들면 약물남용과 연관된 불안 장애)을 포함하는 불안 장애; 고통; 약물 남용; 성기능 장애; 간질병; 녹내장; 요실금; 폐경 및 후-폐경 안면 홍조증; 제2형 당뇨병; 섭취장애; 폭식 장애; 신경성 식욕부진; 게걸증; 또는 정신병약의 복용과 연관된 체중증가; 및 특히 비만의 인간 또는 예를 들면 애완동물을 포함하는 동물에서의 예방적 치료를 포함하는 치료에 유용하다.

방사선 표지된 형태의 본 발명의 화합물은 진단제로 사용될 수 있다.

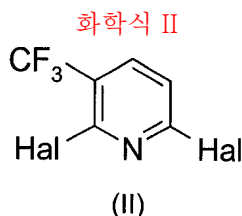
제조 방법

본 발명은 또한 약학적 조성물의 제조방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합하는 것을 포함한다.

본 발명은 또한 본원에 기술된 임의의 방법을 포함하는 본원에 기술된 하나 이상의 화합물 또는 화학식을 반응시키는 것을 포함하는 본원에 기술된 임의의 화학식의 화합물을 만드는 방법에 관한 것이다.

하나의 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물을 만드는 방법이다. 상기 일반 화학식 (I)의 화합물은 종래의 방법 또는 이와 유사한 방법으로, 특히 하기 방법에 따라 또는 이와 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

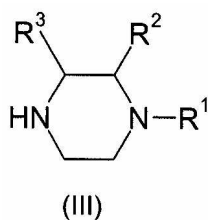
R⁴가 할로젠, O-R⁵, NH-R⁵ 또는 S-R⁵ 인 상기 일반 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조식 (II)의 화합물:



(식 중에서, Hal은 할로젠임)

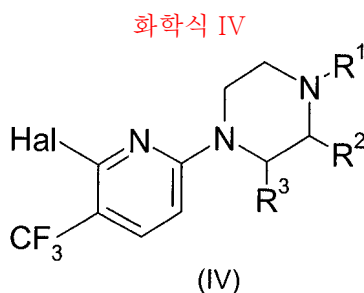
을 하기 화학식 (III):

화학식 III



(식 중에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같음)

의 적절한 피페라진 유도체 1 내지 10 몰당량을 디메틸설폭시드 (DMSO), 아세토니트릴, 디옥산, 테트라히드로푸란 (THF), *n*-부탄올, *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 용매에서 또는 DMF/디옥산과 같은 용매의 혼합물에서, 임의적으로는 염기, 예컨대, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH, 트리에틸아민, 피리딘 등의 존재 중에서, 0-200 °C 에서 1-24 시간 동안 반응시켜 화학식 (IV):



(식 중에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같으며, Hal은 할로젠임)

의 화합물을 생성하여 제조된다.

화학식 (IV)의 화합물은 O- R^5 , NH- R^5 또는 S- R^5 에 의해 상기 정의된 바대로 적절한 알콜, 아민 또는 티올, 또는 이의 상응하는 음이온과 반응되어 상기 화학식 (I)의 화합물을 생산한다. 적절한 알콜, 아민, 또는 티올은 염기, 예컨대 트리에틸아민, 1,8-디이자비시클로[5.4.0]온덱-7-엔, K_2CO_3 , NaOH, NaH, KO-*t*-Bu, 리튬다이소프로필아미드로 등으로의 처리에 의해 부분적으로 또는 완전히 이의 상응하는 음이온으로 전환될 수 있다. 상기 반응은 용매 예컨대 DMSO, 디옥산, THF, *tert*-부탄올 또는 DMF 중에서 0-200 °C 에서 1-24 시간 동안 수행된다.

수득된 상기 화학식 (I)의 화합물은 기술분야의 주지된 방법으로 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다.

상기 기술된 합성 경로에 사용된 화학물질은 예를 들면, 용매류, 시약류, 촉매류, 보호기 및 탈보호기 시약을 포함할 수 있다. 상기 기술된 방법은 궁극적으로는 화학식 (I)의 화합물의 합성을 허락하기 위한 적합한 보호기를 첨가 또는 제거하기 위해 본원에서 구체적으로 기술된 단계 전 또는 후에 부가적으로 단계를 또한 포함할 수 있다. R^1 상기 정의된 대로 질소보호기인 경우에, 후속의 *N*-탈보호는 통상의 방법으로 수행된다. 덧붙여, 목적하는 화합물을 생산하기 위해 다양한 합성 단계가 교대 서열 또는 순서로 수행될 수 있다. 적용할 수 있는 화합물의 합성에 유용한 합성 화학 전환 및 보호기 방법 (보호 및 탈보호)이 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 하기에 기술된 것을 포함한다: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley 및 Sons (1991); L. Fieser 및 M. Fieser, *Fieser 및 Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley 및 Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley 및 Sons (1995); 및 이들의 후속판.

상기에 기술된 방법은 자유염기 또는 산 부가염의 형태로 본 발명의 화합물을 생산하도록 수행될 수 있다.

약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하는 통상적 방법에 따라 자유염기를 적절한 유기용매에 용해시키고 상기 용액을 산으로 처리하여 수득될 수 있다. 부가염 형성 산의 예는 말레산, 푸마르산, 숙신산, 메탄술폰산, 아세트산, 말산, 옥살산, 벤조산, 염산, 황산, 인산 등이다.

화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 키랄 탄소원자를 가질 수 있으며, 이들은 따라서 광학이성체의 형태, 예를 들면, 순수 거울상이성체, 또는 거울상이성체(라세메이트)의 혼합물로서 또는 부분입체이성체의 혼합물로서 수득될 수 있다. 순수한 거울상이성체를 얻기 위한 광학이성체 혼합물의 분리 기술분야에 주지되어 있으며, 예를 들면, 광학 활성(키랄)산과의 염의 분별 결정에 의해 또는 키랄성 컬럼에서의 크로마토그래피 분리로 달성될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물을 제조하는 필요한 출발 물질은 공지되어 있거나 또는 공지된 화합물의 제조와 유사하게 제조될 수 있다.

본 발명에 따라, 자유 염기 또는 생리학적으로 허용 가능한 산과의 염의 형태에 있는 화학식 (I)의 화합물은 허용되는 약학적 절차에 따라 적절한 약물 형태, 예컨대 경구용, 주사용, 코분무투여용 등의 조성물로서 만들어 질 수 있다. 본 발명에 따른 이러한 약학 조성물은 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 함께 기술분야에 주지된 대로, 양립하는 약학적으로 허용 가능한 담체물질, 또는 희석제를 포함한다. 상기 담체는 임의의 불활성 물질로, 유기 또는 무기의, 소화관, 경피, 피하 또는 비경구 투여에 적합한 것으로, 예컨대: 물, 젤라틴, 검, 아라비컴, 락토스, 미세결정 셀룰로스, 녹말, 소디움 녹말 글리콜레이트, 칼슘히드로젠포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 콜로이드성 규소 이산화물 일 수 있다. 상기의 조성물은 또한 다른 약리학적 활성제, 및 통상적 첨가제, 예컨대 안정화제, 습윤제, 유화제, 풍미제, 완충액 등을 또한 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 조성물은 예컨대 정제, 알제, 캡슐, 분말, 시럽, 엘릭서, 분산형 과립제, 카세제(cachet), 좌약의 경구 투여용으로 예를 들면, 고체 또는 액체의 형태로 만들어 질 수 있으며, 분무, 예를 들면, 비강 분무, 경피제제, 예를 들면 패치등의 비경구용 투여의 경우, 멸균용액, 서스펜션 또는 에멀전의 형태로 만들어 질 수 있다.

상기 언급한 대로, 본 발명의 화합물은 세로토닌-연관, 특히 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 및 증상, 예컨대 알츠하이머 병을 포함하는 기억장애; 정신분열증; 기분 장애; 불안 장애; 고통; 약물 남용; 성기능 장애; 간질병; 녹내장; 요실금; 폐경 및 후-폐경 안면 홍조증; 제2형 당뇨병; 섭취장애 예컨대 폭식 장애, 신경성 식욕부진 및 게걸증; 또는 정신병 약의 복용과 연관된 체중증가; 및 특히 비만의 인간 또는 동물에서의 치료에 사용될 수 있다.

5-HT_{2c} 수용체 활성을 조절 (예를 들면, 억제 또는 자극)하는 방법이 또한 본 발명의 범위내이다. 상기 방법은 이의 필요가 있는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

본원에 기술된 방법은 또한 대상체 (예를 들면, 포유류, 인간, 말, 개 또는 고양이)에서 세로토닌-연관, 특히 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 및 증상의 치료의 필요성이 있는 대상체를 규명하는 단계를 또한 포함할 수 있다.

"유효량"은 치료받는 대상체에게 치유적 효과를 부여하는, 화합물의 양을 언급하는 것이다. 상기 치유적 효과는 객관적(즉, 일정한 시험 또는 마커에 의해 측정가능) 또는 주관적 (즉, 대상체의 느낌 및 효과의 표시)일 수 있다. 임상적 사용을 위해, 본 발명의 화합물은 경구, 직장, 비경구 또는 다른 방식의 투여를 위한 약학 제형으로 제형화될 수 있다. 일반적으로 활성 화합물의 양은 제제의 0.1-95 중량%, 바람직하게는 비경구용 제제의 경우 0.2-20 중량% 및 바람직하게는 경구 투여용 제제의 경우 1- 50 중량% 이다.

특정 화합물의 투여량의 투여 수준 및 횟수는 사용된 특정 화합물의 효능, 화합물의 대사 안정성 및 작용시간, 환자의 나이, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료될 증상의 심한 정도 및 치료를 받는 환자를 포함하는 다양한 요소 따라 변할 것이다. 하루 투여량은 예를 들면 체중 1kg 당 약 0.001mg 내지 약 100mg 범위일 수 있으며, 이는 일회에 또는 여러 회에 나누어서 예를 들면 매회 약 0.01mg 내지 약 25mg으로 투여될 수 있다. 정상적으로 이러한 투여량은 경구 투여되거나 비경구 투여도 또한 사용될 수 있다.

본원에 언급된 모든 참조는, 인쇄물, 전자적형태, 컴퓨터 판독가능한 저장 매체 또는 기타 형태에 있는지에 상관없이, 이의 전부가 참조로 기술되었으며, 다음으로 한정하는 것은 아니지만, 초록, 논문(article), 정기간행물(journal), 출판물(publication), 텍스트, 조약, 인터넷 웹사이트, 데이터베이스, 특허, 및 특허공보를 포함한다.

본 발명은 이제 하기의 실시예로 설명될 것이며, 이는 그러나 예시적 목적이며 본 발명의 범위 한정을 의도하는 것은 아니다.

실시예

실험 방법

¹H-및 ¹³C-NMR-스펙트럼은 Bruker DPX 400으로 취득되었다. DPGFSE-NOE 실험은 Varian INOVA 400으로 취득하였다. 혼합 시간은 0.8초이었다. 제조용 LC 를 50x20mm S 5 μm, 120A 컬럼의 제조 LC-MS Gilson-Finnigan 로 수행하였다. 유속은 30 mL/분 이었으며 물 중의 0.1% 아세트산 및 아세토니트릴의 상이한 구배가 사용되었다. 정확한 질량은 전자분무 이온화의 Micromass LCT로 결정되었다. 원소 분석은 Vario EL 장비로 수행되었다. Koeffler bench를 사용하여 용점을 측정하였으며, 이는 수정되지 않았다.

실시예 1-5. 중간체의 제조

실시예 1-2의 일반절차

건조 THF (5 mL) 중의 LiAlH₄ (1.2 g, 32 mmol) 현탁액에 알데히드 또는 카르복실산 (10 mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 두시간 동안 교반하였다. 출발 물질로 알데히드를 갖는 혼합물은 그냥 두고, 산을 갖는 혼합물은 60°C에서 하룻밤 가열하였다. 각각의 혼합물에 연속적 순서로 물(1.2 mL), 2 M 수성 NaOH (1.2 mL), 및 물(3.6 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과하여 걸러내고 용매를 감압하에서 제거하여 오일로서의 표적산물을 취득하였다.

실시예 1

(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-메탄올.

5-플루오로-2-메톡시벤즈알데히드로 부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고 흐린 적색의 오일(94% 수율)로 수득하였다. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지하였다. 순도 97% (GC). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.28 (s, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 55.73, 61.34, 110.83 (d, $J = 8.5$ Hz), 114.22 (d, $J = 22.6$ Hz), 115.26 (d, $J = 23.3$ Hz), 138.68 (d, $J = 6.4$ Hz), 153.18 (d, $J = 2.1$ Hz), 156.95 (d, $J = 238.8$ Hz).

실시예 2

(2-페녹시메틸-페닐)-메탄올.

2-(페녹시메틸)벤조산으로 부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고 흐린 황색의 오일(96% 수율)로 수득하였다. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지하였다. 순도 94% (GC). *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2819-2826에 종전에 보고됨.

실시예 3

3-(*S*)-메틸-1-트리틸-피페라진.

CHCl_3 (100 mL) 중의 2-(*S*)-메틸피페라진 (3.79 g, 37.9 mmol) 용액에 트리틸 클로리드(10.56 g, 37.9 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 발열 반응을 실온에서 두시간 동안 교반하고, 유기상을 물로 3회 세척하고 건조(MgSO_4)하고 그리고 용매를 감압하에 증발시켜 하룻밤에 바삭하게 고형화되는 12.5 g (96%)의 무색의 거품을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 3.01 (m, 3 H), 3.14 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 7.08 (m, 3 H), 7.16 (m, 6 H), 7.35 (m, 6 H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 18.17, 44.46, 46.68, 51.59, 54.03, 126.26, 127.13, 127.68, 129.07 br. 표제화합물의 라세미체는 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2643-2646에 보고되어 있다.

실시예 4

3-(*R*)-메틸-1-트리틸-피페라진.

2-(*R*)-메틸피페라진 (5.51 g, 55.1 mmol)으로 부터 시작하여 WO 00/76984에 기술된 대로 표제 화합물을 제조하였다. 백색의 바삭한 물질 18.8 g (99%)을 수득하였다. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (M^+)에 계산된 HRMS m/z : 342.2096, 실측치: 342.2110.

실시예 5

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진.

단계 1: 4-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르.

DMSO (200 mL) 중의 *tert*-부틸-1-피페라진 카르복실레이트 (27.0 g, 145 mmol) 및 K_2CO_3 (40.0 g, 290 mmol)의 현탁액에 2,6-디클로로-3-

트리플루오로메틸피리딘 (29.1 g, 135 mmol) 및 톨루엔 (50 mL)을 첨가하였다. 상기 된(thick) 슬러리를 80 °C에서 두시간 동안 교반하고 이어서 톨루엔 (0.5 L) 및 물 (1 L)을 첨가하였다. 상을 분리하고 유기상을 물로 두번 세척하였다. 건조된(MgSO_4) 유기상으로부터 용매를 감압하에서 증발시켰다. 상기 고체의 잔류물을 EtOAc/헵탄으로부터 재결정화하여 백색 결정(37 g)을 수득하였다. 재결정으로부터의 여액을 농축하고 잔류물을 실리카 컬럼상에서 헥산/EtOAc (90:10)로 크로마토그래피하여 추가로 6.0 g (총 수율 85%)의 산물을 수득하였다. 순도 99% (HPLC); mp 125 °C. 분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

단계 2: 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진.*

상기 단계1의 산물로부터 실시예6, 단계2에 있는 *N*-탈보호절차를 사용하여 표제화합물을 제조하였다. 이로 방지 시 결정화되는 29.7 g (100%)의 흐린 황색의 오일을 수득하였다. 피페라진 고리의 C-2에 있는 메틸렌 양성자 및 피리딘 고리에 있는 C3-수소 간의 NOE를 관찰하였다. 순도 99% (HPLC); mp 56 °C. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3$ (M^+)에 대하여 계산된 HRMS m/z : 265.0594, 실측치: 265.0597. *종전에 EP370560에 보고됨.

실시예 6

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(*S*)-메틸-피페라진.

단계 1: 4-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

건조 DMSO (50 mL) 중의 2-(S)-메틸피페라진 (2.65 g, 26.5 mmol) 및 K_2CO_3 (4.0 g, 29 mmol)의 현탁액에 2,6-디클로로-3-트리플루오로메틸피리딘 (5.70 g, 26.4 mmol)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 여과하여, 물 (ca 1 L)로 희석하고 EtOAc (100 mL)로 두번 추출하였다. 합하여진 건조된 ($MgSO_4$) 유기상으로부터 용매를 감압하에서 증발시켜 황유 (7.4 g)를 수득하였다. 이 물질질을 MeOH (100 mL)에 녹이고, BOC 무수물 (6.0 g, 27.5 mmol)을 한번에 첨가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 두시간 교반하였다. 과량의 BOC 무수물을 피리딘 (3 mL)으로 소광하고 혼합물을 실온에 하룻밤 두었다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고 수득한 오일을 실리카 컬럼 (60x110 mm) 상에서 헥산/EtOAc (95:5, 1 L, 이어서 90:10, 1 L 및 80:20)으로 크로마토그래피하였다. 순수한 분획의 감압하에서의 증발로 하룻밤에 백색 고체로 고형화되는 무색의 오일 (8.05 g, 80%)을 수득하였다. 순도 97% (HPLC); mp 86 °C. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. $C_{16}H_{21}ClF_3N_3O_2$ (M)⁺ 에 계산된 HRMS m/z : 379.1274, 실측치: 379.1286.

단계 2:

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진.

4-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (7.80 g, 26.4 mmol)의 용액을 CH_2Cl_2 /TFA (50:50; 30 mL)에 용해하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 용매를 감압하에 제거하고 수득된 오일을 알칼리성 물 (NaOH) 및 $CHCl_3$ 에서 녹였다. 수성상을 $CHCl_3$ 로 한번 추출하고 합한 유기상을 건조($MgSO_4$)하고 용매를 감압하에서 증발시켜 5.79 g (78%)의 흐린 황색의 오일을 수득하였다. 피페라진 고리의 C-2에 있는 메틸렌 양성자 및 피리딘 고리의 C3-수소 간의 NOE를 관찰하였다. 순도 100% (HPLC). 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. $C_{11}H_{13}ClF_3N_3$ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 279.0750, 실측치: 279.0751

실시예 7

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸피페라진.

단계 1: 4-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

(S)-이성체에 대하여 실시예 6, 단계 1에 주어진 방법을 사용하여 2-(R)-메틸피페라진으로부터 시작하여 표제화합물을 제조하였고 이는 백색의 결정형 고체로 수득되었다. 수율 7.4 g (70%). 순도 99% (HPLC); mp 86 °C. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. $C_{16}H_{21}ClF_3N_3O_2$ (M)⁺ 에 대해 계산된 HRMS m/z : 379.1274, 실측치: 379.1269.

단계 2: 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸피페라진.

상기 실시예 6, 단계 2에 주어진 N-탈보호 방법을 사용하여 상기 단계 1의 산물로부터 시작하여 표제화합물을 제조하였으며 이는 흐린 황색의 오일로서 수득되었다. 수율 4.76 g (90%). 순도 99% (HPLC). 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. $C_{11}H_{13}ClF_3N_3$ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 279.0750, 실측치: 279.0742

실시예 8

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진.

단계 1: 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-4-트리틸-피페라진.

DMSO (100 mL) 중의 3-(R)-메틸-1-트리틸-피페라진 (실시예 4 유래; 7.80 g, 22.9 mmol), 2,6-디클로로-3-트리플루오로메틸피리딘 (4.50 g, 20.8 mmol) 및 K_2CO_3 (4.0 g, 29 mmol)의 현탁액을 80 °C에서 하룻밤 교반하였다. EtOAc/톨루엔 (50:50; 500 mL)의 혼합물을 여과된 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 물 (1 L)로 3회 세척하였다. 건조 ($MgSO_4$) 유기상을 감압하에서 농축하고 수득한 갈색오일을 헥산/EtOAc (90:10)에 용해하고 실리카 플러그 (60x60 mm)를 통해 여과하였다. 감압하에서 용매 약 2/3를 서서히 증발시켜 흐린 황색의 결정 (6.11 g, 56%)을 수득하였다. 순도 100% (HPLC); mp 209 °C. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. 분석. ($C_{30}H_{27}ClF_3N_3$) C, H, N.

단계 2: 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진.

EtOH (70 mL) 중의 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-4-트리틸-피페라진 (상기 단계 1 유래; 5.70 g, 10.9 mmol)의 현탁액을 80 °C로 가열하였다. 수성 HCl (4 M; 6 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 1시간 동안 열린 용기에서 가열하였다. 상기 투명한 용액에 물 (100 mL)을 첨가하고 침전물을 여과하여 걸러냈다. 여액으로부터 용매를 약 10 mL 까지 증발시키고 결정을 여과하여 걸러내고 3 mL까지 증발을 계속하여 부가의 약

한 분홍빛의 결정을 걸러냈다. 합한 결정 분획을 알칼리성 물 (NaOH)/CHCl₃ 에 용해하였다. 수성상을 CHCl₃ 로 2 회 세척하고 합하여 건조(MgSO₄)하였고, 유기상은 감압하에서 증발시켜 흐린 황색의 오일(1.75 g, 69%)을 수득하였다. 피페라진 고리의 C-2에 있는 메틸렌 양성자 및 피리딘 고리의 C3-수소 간의 NOE를 관찰하였다. 순도 99% (HPLC). 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. C₁₁H₁₃ClF₃N₃ (M)⁺에 대하여 계산된 HRMS *m/z*: 279.0750, 실측치: 279.0744.

실시예 9

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 히드로클로리드.

단계 1:

1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-4-트리틸-피페라진.

(R)-이성체에 대한 실시예 8의 방법을 사용하여 3-(S)-메틸-1-트리틸-피페라진 (실시예 3에서 수득)로부터 시작하여 표제화합물을 제조하였다. 흐린 황색 결정; 수율 5.1 g (43%). 순도 96% (HPLC); mp 210 °C. 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. 분석. (C₃₀H₂₇ClF₃N₃) C, H, N.

단계 2: 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 히드로클로리드.

(R)-이성체에 대한 실시예 8, 단계 2의 N-탈트리틸화 방법을 사용하여 표제화합물을 제조하였다. 이는 2.06 g (68%)의 표제화합물의 자유염기를 생산하였으며 분홍빛의 오일로 수득되었다. 상기 자유염기는 이의 히드로클로리드염으로 전환되었다. 순도 99% (HPLC). 단편성 MS 분석은 언급된 구조를 지지한다. C₁₁H₁₃ClF₃N₃ (M)⁺에 대하여 계산된 HRMS *m/z*: 279.0750, 실측치: 279.0738.

실시예 10-43

일반적 방법

부피는 총부피로서 표현된다.

16 mm 시험관에 하기를 첨가하였다;

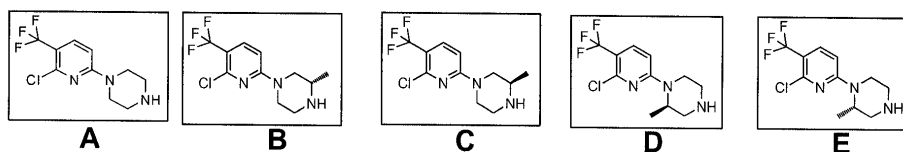
- 0.5 mmol의 적합한 알콜 또는 티올
- 0.4 mmol의 적합한, DMSO (0.5 mL) 중의 6-클로로 5-트리플루오로메틸-2-피페라지닐피리딘
- 0.65 mmol의 DMSO (1.0 mL) 중의 K-*t*-BuO

상기 반응물을 실온에서 두시간 동안 교반하고 이어서 HOAc (1.25 mmol, 75 μ l)를 첨가하였다. 상기 용매를 감압하에서 하룻밤 증발시켰다 (Speed Vac). 물/아세토니트릴/HOAc에 남아있는 고체를 용해하고, 여과하고, 상기 산물을 제조용 HPLC로 정제하였다.

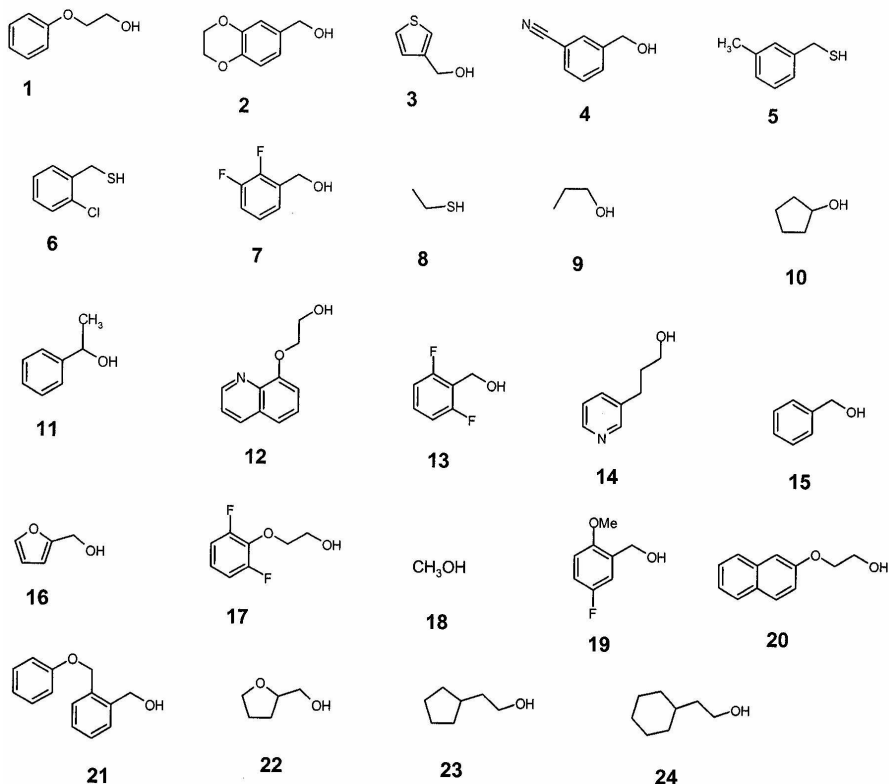
전자분무 양성 이온화 방식의 Micro Mass LCP 로 질량 검출을 하였다. 분석용 HPLC-크로마토그램을 50x4.6mm Grom-SIL 100 ODS 0 AB, 3 μ m 컬럼 및 50x4.6 mm YMC-AQ 5 μ m 컬럼을 장착한 Hewlett Packard 1100 으로 수행하였다. 물 및 아세토니트릴 중의 0.1% TFA의 상이한 구배를 사용하였으며 피크는 254 nm에서 검출되었다. 가장 큰 피크의 면적% 가 순도로 보고된다.

차트 1

실시예 10-43에 사용된 개시 6-클로로피리딘.



실시예 10-43에 사용된 개시 알콜 및 티올.



실시예 10

1-[6-(2-페녹시-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 1, 차트 1 참조. 순도 99% (HPLC). MS m/z 368 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 367.1508, 실측치; 367.1508.

실시예 11

1-[6-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 2, 차트 1 참조. 순도 94% (HPLC). MS m/z 396 (M+H)⁺. C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 395.1457, 실측치; 395.1468.

실시예 12

1-[6-(티오펜-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 3, 차트 1 참조. 순도 98% (HPLC). MS m/z 344 (M+H)⁺. C₁₅H₁₆F₃N₃OS (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 343.0966, 실측치; 343.0971.

실시예 13

3-(6-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시메틸)-벤조니트릴, 아세테이트.

개시 물질 A 및 4, 차트 1 참조. 순도 95% (HPLC). MS m/z 363 (M+H)⁺. C₁₈H₁₇F₃N₄O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 362.1354, 실측치; 362.1365.

실시예 14

1-[6-(3-메틸-벤질술파닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 5, 차트 1 참조. 순도 96% (HPLC). MS m/z 368 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 367.1330, 실측치; 367.1322.

실시예 15

1-[6-(2-클로로-벤질술팜닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 6, 차트 1 참조. 순도 98% (HPLC). MS m/z 388 (M+H)⁺. C₁₇H₁₇ClF₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 387.0784, 실측치; 387.0773.

실시예 16

1-[6-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 7, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 374 (M+H)⁺.

실시예 17

1-(6-에틸술팜닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 8, 차트 1 참조. 순도 96% (HPLC). MS m/z 292 (M+H)⁺. C₁₂H₁₆F₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 291.1017, 실측치: 291.1018.

실시예 18

1-(6-프로폭시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 9, 차트 1 페이지 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 290 (M+H)⁺.

실시예 19

1-(6-시클로펜틸옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 10, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 316 (M+H)⁺. C₁₅H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 315.1558, 실측치; 315.1551.

실시예 20

1-[6-(1-페닐-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 11, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 352 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 351.1558, 실측치; 351.1573.

실시예 21

8-[2-(6-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시)-에톡시]-퀴놀린, 아세테이트.

개시물질 A 및 12*, 차트 1 페이지 참조. 순도 98% (HPLC). MS m/z 419 (M+H)⁺. C₂₁H₂₁F₃N₄O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 418.1617, 실측치; 418.1625.

*개시물질 12는 WO 00/76984에 기술된 바대로 제조되었음.

실시예 22

1-[6-(2,6-디플루오로-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 13, 차트 1 참조. 순도 96% (HPLC). MS m/z 374 (M+H)⁺. C₁₇H₁₆F₅N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 373.1214, 실측치; 373.1209.

실시예 23

1-[6-(3-{피리딘-3-일}프로폭시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 14, 차트 1 참조. 순도 99% (HPLC). MS m/z 367 (M+H)⁺. C₁₈H₂₁F₃N₄O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 366.1667, 실측치; 366.1677.

실시예 24

1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 15, 차트 1 참조. 순도 99% (HPLC). MS m/z 338 (M+H)⁺. C₁₇H₁₈F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 337.1402, 실측치; 337.1408.

실시예 25

1-[6-(푸란-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 16, 차트 1 참조. 순도 96% (HPLC). MS m/z 328 (M+H)⁺. C₁₅H₁₆F₃N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 327.1195, 실측치; 327.1195.

실시예 26

1-{6-[2-(2,6-디플루오로-페녹시)-에톡시]-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일}-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 17*, 차트 1 참조. 순도 98% (HPLC). MS m/z 404 (M+H)⁺. C₁₈H₁₈F₅N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 403.1319, 실측치; 403.1326.

*개시 물질 17 은 WO 00/76984 (실시예 91)에 기술된 일반적 방법에 따라서 2,6-디플루오로페놀 및 에틸렌 카르보네이트로부터 제조되었다. MS 분석은 언급된 구조를 지지하였다. C₈H₈F₂O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 174.0492, 실측치; 174.0491.

실시예 27

1-[6-(2-클로로-벤질술팜닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 D 및 6, 차트 1 참조. 순도 96% (HPLC). MS m/z 402 (M+H)⁺. C₁₈H₁₉ClF₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 401.0940, 실측치; 401.0926.

실시예 28

1-(6-에틸술팜닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 B 및 8, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 306 (M+H)⁺. C₁₃H₁₈F₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 305.1174, 실측치; 305.1163.

실시예 29

1-(6-에틸술팜닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 C 및 8, 차트 1 참조. 순도 95% (HPLC). MS m/z 306 (M+H)⁺. C₁₃H₁₈F₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 305.1174, 실측치; 305.1168.

실시예 30

1-(6-에틸술팜닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 D 및 8, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 306 (M+H)⁺.

C₁₃H₁₈F₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 305.1174, 실측치; 305.1160.

실시예 31

1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 B 및 15, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 352 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 351.1558, 실측치; 351.1553.

실시예 32

1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 C 및 15, 차트 1 참조. 순도 99% (HPLC). MS m/z 352 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 351.1558, 실측치; 351.1541.

실시예 33

1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 D 및 15, 차트 1 참조. 순도 99% (HPLC). MS m/z 352 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 351.1558, 실측치; 351.1551.

실시예 34

1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 E 및 15, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 352 (M+H)⁺. C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 351.1558, 실측치; 351.1552.

실시예 35

1-(6-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 18, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 262 (M+H)⁺. C₁₁H₁₄F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 261.1089, 실측치; 261.1100.

실시예 36

1-[6-(5-플루오로-2-메톡시-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 19, 차트 1 참조. 순도 96% (HPLC). MS m/z 386 (M+H)⁺. C₁₈H₁₉F₄N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 385.1413, 실측치; 385.1408.

실시예 37

1-{6-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일}-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 20, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 418 (M+H)⁺. C₂₂H₂₂F₃N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 417.1664, 실측치; 417.1658.

실시예 38

1-[6-(2-클로로-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 B 및 6, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 402 (M+H)⁺. C₁₈H₁₉ClF₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 401.0940, 실측치; 401.0950.

실시예 39

1-[6-(2-클로로-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-2-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 E 및 6, 차트 1 참조. 순도 99% (HPLC). MS m/z 402 (M+H)⁺. C₁₈H₁₉F₃N₃S (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 401.0940, 실측치; 401.0942.

실시예 40

1-[6-(2-페녹시메틸-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 21, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 444 (M+H)⁺. C₂₄H₂₄F₃N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 443.1821, 실측치; 443.1841.

실시예 41

1-[6-(테트라히드로-푸란-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 22, 차트 1 참조. 순도 97% (HPLC). MS m/z 332 (M+H)⁺. C₁₅H₂₀F₃N₃O₂ (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 331.1508, 실측치; 331.1504.

실시예 42

1-[6-(2-시클로펜틸-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 23, 차트 1 참조. 순도 100% (HPLC). MS m/z 344 (M+H)⁺.

실시예 43

1-[6-(2-시클로헥실-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

개시 물질 A 및 24, 차트 1 참조. 순도 90% (HPLC). MS m/z 358 (M+H)⁺. C₁₈H₂₆F₃N₃O (M)⁺ 에 대하여 계산된 HRMS m/z : 357.2028, 실측치; 357.2040.

약학조성물의 제조

실시예: 정제의 제조

성분 mg/정제

1. 화학식(I)의 활성 화합물 10.0
2. 셀룰로오스, 미세결정 57.0
3. 칼슘 히드로젠 포스페이트 15.0
4. 소듐 녹말 글리콜레이트 5.0
5. 규소 이산화물, 콜로이드 0.25
6. 마그네슘 스테아레이트 0.75

상기 활성 성분 1을 성분 2, 3, 4 및 5 와 약 10분 동안 혼합하였다. 이어서 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 초래된 화합물을 약 5분 동안 혼합하고 압축하여 필름코팅이 있거나 또는 없는 정제 형태로 하였다.

약리학적 방법

특정 5-HT 수용체 서브타입에 결합 또는 작용하는 본 발명에 따른 화합물의 능력은 기술분야에 공지된 생체내 또는 생체의 분석법을 사용하여 결정될 수 있다. 상기 실시예에서 제조된 화합물의 생물학적 활성은 상이한 시험법을 사용하여 시험되었다.

친화도 분석

상기 실시예의 화합물의 5-HT_{2c} 수용체 친화도는 경쟁 실험으로 결정되었으며, 여기에서 인간 5-HT_{2c} 수용체 단백질 발현을 안정적으로 발현하는 전달이입된 HEK293 세포주에서 제조한 막에 결합되어 있는 ³H-표지된 HT를 대체하는 단계회석된 각각의 화합물의 능력은 Scintillation Proximity 분석법 기술로 모니터링되었다. 비특이적 결합은 5 μM 미안세린을 사용하여 결정되었다. 본 발명의 예시적 화합물에 대하여 수득한 결과는 하기 표1에 있다. 시험 화합물 50nM에서 방사선표지된 리간드 결합의 억제 %로 나타낸 5-HT_{2c} 수용체 친화도 값은 10%-95%의 범위에 있었다. 5-HT_{2c} 수용체에 대한 화합물의 K_i 값은 0.5-5000 nM 범위에 있었다.

표 1. 5-HT_{2C} 수용체 친화도

화합물 K_i (nM)

실시예 15 1

실시예 17 15

실시예 21 246

실시예 25 14

실시예 30 24

실시예 36 5

실시예 38 6

효능 분석

상기 실시예의 화합물의 5-HT_{2C} 수용체에 대한 작용제 효능은 칼슘-킬레이팅 형광 염료 FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.)을 사용하여, 인간 5-HT_{2C} 수용체 단백질을 안정적으로 발현하는 전달이입된 HEK293 세포에서 각각의 화합물이 세포내 칼슘을 기동시키는 능력으로 결정되었다.

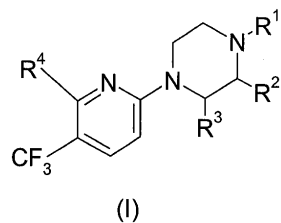
상기 실시예의 화합물의 최대 반응은 1 μM 농도에서 5-HT (세로토닌)의 최대 반응과 비교하여 0-102% 범위에 있었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 기하이성체, 호변이성체, 광학이성체, *N*-산화물 및 이의 전구 약물 형태:

[화학식 I]



(식 중에서 R¹ 은 H, C₁₋₄ 알킬, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 테트라히드로피란-2-일, 및 질소보호기로 부터 선택되고;

R² 및 R³ 은 각각, 독립적으로, H 또는 CH₃ 를 나타내고;

R⁴ 는 할로젠, O-R⁵, NH-R⁵ 또는 S-R⁵ 로부터 선택되고, 여기에서

R⁵ 는 아릴, 아릴-C₁₋₆-알킬, 아릴옥시-C₂₋₆-알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆-알킬, 헤테로아릴옥시-C₂₋₆-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, C₃₋₆-시클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₁₋₆-알킬, 2-테트라히드로푸릴, 3-테트라히드로푸릴, 2-테트라히드로푸르푸릴, 3-테트라히드로푸르푸릴, 피페리딘-4-일, 테트라히드로피란-4-일, C₃₋₆-알킬닐, C₃₋₆-알케닐, 또는 플루오로-C₂₋₄-알킬로부터 선택되고;

및, 여기에서 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는, 단독 또는 다른 기의 부분으로 하나 이상의 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, C₁₋₄-알킬티오, C₂₋₄-아실, C₁₋₄-알킬술포닐, 시아노, 니트로, 히드록시, C₂₋₆-알케닐, C₂₋₆-알킬닐, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로젠, -N(R⁶)(R⁷), 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴-C₁₋₄-알

킬, 아릴-C₂₋₄-알케닐, 아릴-C₂₋₄-알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴-C₁₋₄-알킬, 아릴-C₁₋₄-알콕시, 아릴옥시-C₁₋₄-알킬, 또는 디메틸아미노-C₂₋₄-알콕시로 치환 또는 비치환될 수 있으며, 여기서,

R⁶ 및 R⁷ 은 각각 독립적이며, 수소, 메틸 또는 에틸이고; 또는 이들이 결합하는 질소원자와 함께 피롤리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 피페리딘 고리를 형성하고; 및

여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴상의 치환체로서의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서, 다시 하나 이상의 위치에서 바람직하게는 하나의 위치에서, 서로 독립적으로 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시 또는 디메틸아미노로 치환될 수 있으며; 단 R⁴ 는 할로젠인 경우, R¹, R², 또는 R³ 의 하나 이상이 수소가 아니라는 것을 조건으로 함).

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R¹ 이 수소인 화합물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R⁴ 는 염소, O-R⁵, 및 S-R⁵ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 는 아릴-C₁₋₆-알킬, 아릴옥시-C₂₋₆-알킬, 헤테로아릴-C₁₋₆-알킬, 헤테로아릴옥시-C₂₋₆-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, C₃₋₆-시클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₁₋₆-알킬, 2-테트라히드로푸르푸릴로부터 선택되고, 여기서 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 하나 이상의 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 시아노, 할로젠, 또는 아릴옥시-C₁₋₄-알킬로 비치환 또는 치환될 수 있는 화합물.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵ 은 벤질, 2-클로로벤질, 3-시아노벤질, 2-시클로헥실에틸, 시클로펜틸, 2-시클로펜틸에틸, 2,3-디플루오로벤질, 2,6-디플루오로벤질, 2-(2,6-디플루오로페녹시)에틸, 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일메틸, 에틸, 5-플루오로-2-메톡시벤질, 푸란-2-일메틸, 메틸, α-메틸벤질, 3-메틸벤질, 2-(나프탈렌-2-일옥시)에틸, 2-페녹시에틸, 2-페녹시메틸벤질, n-프로필, 3-(피리딘-3-일)-n-프로필, 2-(8-퀴놀리닐옥시)에틸, 테트라히드로푸란-2-일메틸, 또는 3-티에닐메틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R² 가 부착되어 있는 탄소원자는 R² 가 메틸이고 R¹ 및 R³ 모두가 수소인 경우에 (S)-배열을 가지는 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R³ 가 부착되어 있는 탄소원자는 R³ 가 메틸이고 R¹ 및 R² 모두가 수소인 경우에 (R)-배열을 가지는 화합물.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는 화합물:

- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진;
- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸피페라진;
- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진;
- 1-(6-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 히드로클로리드;
- 1-[6-(2-페녹시-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;

- 1-[6-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(티오펜-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 3-(6-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시메틸)-벤조니트릴, 아세테이트;
- 1-[6-(3-메틸-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(2-클로로-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-프로폭시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-시클로펜틸옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(1-페닐-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 8-[2-(6-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일옥시)-에톡시]-퀴놀린, 아세테이트;
- 1-[6-(2,6-디플루오로-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(3-{피리딘-3-일}프로폭시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(푸란-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-{6-[2-(2,6-디플루오로-페녹시)-에톡시]-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일}-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(2-클로로-벤질술폰아닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-에틸술폰아닐-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-3-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(R)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-벤질옥시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-2-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-(6-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진, 아세테이트
- 1-[6-(5-플루오로-2-메톡시-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-{6-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일}-피페라진, 아세테이트;

- 1-[6-(2-클로로-벤질술파닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-3-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(2-클로로-벤질술파닐)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-2-(S)-메틸-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(2-페녹시메틸-벤질옥시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(테트라히드로-푸란-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트;
- 1-[6-(2-시클로펜틸-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트; 또는
- 1-[6-(2-시클로헥실-에톡시)-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일]-피페라진, 아세테이트.

청구항 9.

활성 성분으로 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 약학 조성물.

청구항 10.

대상체의 세로토닌-연관 질병 또는 증상의 예방 또는 치료의 방법으로 상기 대상체는 이러한 예방 또는 치료가 필요하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, 세로토닌-연관 질병 또는 증상은 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상인 방법.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상은 기억장애; 알츠하이머병; 정신분열증; 기분 장애; 불안 장애; 고통; 약물 남용; 성기능 장애; 간질병; 녹내장; 요실금; 폐경 및 후-폐경 안면 홍조증; 제2형 당뇨병; 섭취 장애; 폭식 장애; 신경성 식욕부진; 게걸증; 또는 정신병약의 복용과 연관된 체중증가로부터 선택되는 방법.

청구항 13.

제 11 항에 있어서, 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상은 비만인 방법.

청구항 14.

제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 15.

제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 동물인 방법.

청구항 16.

대상체에서 5-HT_{2c} 수용체 활성을 조절하는 방법으로 상기 대상체는 이러한 조절이 필요하며, 상기 방법은 대상체에게 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 17.

제 16 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 18.

제 16 항에 있어서, 대상체가 동물인 방법.

청구항 19.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 세로토닌-연관 질병 또는 증상의 치료 또는 예방용 의약의 제조에의 용도.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 세로토닌-연관 질병 또는 증상은 5-HT_{2c} 수용체와 관련된 용도.

청구항 21.

제 20 항에 있어서, 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상은 기억장애; 알츠하이머병; 정신분열증; 기분 장애; 불안 장애; 고통; 약물 남용; 성기능 장애; 간질병; 녹내장; 요실금; 폐경 및 후-폐경 안면 홍조증; 제2형 당뇨병; 섭취 장애; 폭식 장애; 신경성 식욕부진; 게걸증; 또는 정신병약의 복용과 연관된 체중증가로부터 선택되는 용도.

청구항 22.

제 20 항에 있어서, 5-HT_{2c} 수용체-연관 질병 또는 증상은 비만인 용도.

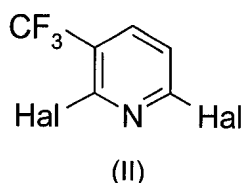
청구항 23.

약학 조성물을 제조하는 방법으로, 상기 방법은 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 조합하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24.

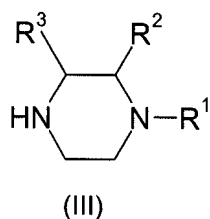
하기 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 적절한 피페라진 유도체와 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 생산하고, 여기에서 화학식 (IV)의 화합물은 O-R⁵, NH-R⁵ 또는 S-R⁵에 의해 정의된 바대로 적절한 알콜, 아민 또는 티올 또는 이의 상응하는 음이온과 반응되는 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법:

[화학식 II]



(식 중에서, Hal은 할로겐임);

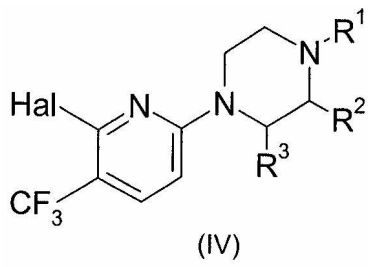
[화학식 III]



(식 중에서, R¹ 은 H 또는 C₁₋₄ 알킬, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 테트라히드로피란-2-일, 또는 질소보호기이고; 및

R² 및 R³은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃을 나타냄);

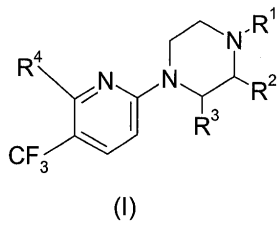
[화학식 IV]



(식 중에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 (III)과 동일한 정의를 가지고 Hal은 할로젠임).

요약

일반 화학식 (I)의 화합물 :



로 여기에서 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 명세서에서 정의한 바대로 이다. 상기 화합물을 포함하는 조성물, 이의 제조 방법, 및 상기 화합물의 특히 중추 신경계에 작용하는 의약의 제조용으로서의 용도 특히 항-비만제로서의 용도를 추가로 포함한다.

색인어

세로토닌, 5-HT_{2c} 수용체, 비만.