



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0069333
(43) 공개일자 2009년06월30일

(51) Int. Cl.

C07D 207/323 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7009992

(22) 출원일자 2009년05월15일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년05월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/022086

국제출원일자 2007년10월16일

(87) 국제공개번호 WO 2008/048609

국제공개일자 2008년04월24일

(30) 우선권주장

60/852,610 2006년10월17일 미국(US)

60/934,358 2007년06월11일 미국(US)

(71) 출원인

아레나 파마슈티칼스, 인크.

미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드 라이브 6166

(72) 발명자

산토라, 빈센트, 제이.

미국 92008 캘리포니아주 칼즈배드 마스터스 로드 2330

하트, 라이언, 엠.

미국 92115 캘리포니아주 샌 디에고 67번 스트리트 5033

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

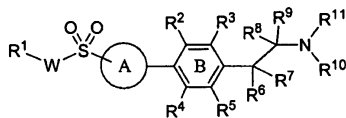
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 56 항

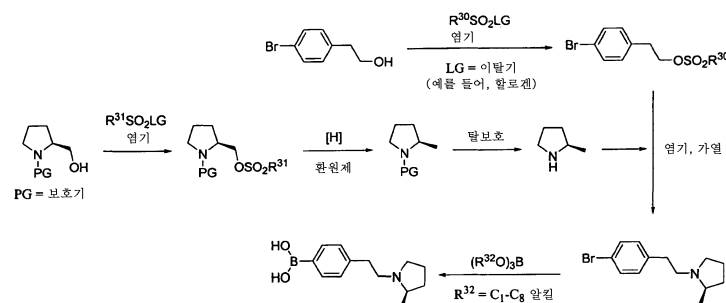
(54) 히스타민 H3-수용체 관련된 장애의 치료에 유용한 히스타민 H3-수용체의 비페닐 술폰 및 페닐-헤테로아릴 술폰 조절제

(57) 요약

본 발명은 히스타민 H3-수용체의 활성을 조절하는 하기 화학식 Ia의 특정 비페닐 술폰아미드 유도체, 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 히스타민 H3-관련된 장애, 예컨대, 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 예컨대 기면발작증, 교대 근무 증후군, 약물치료로부터의 부작용으로서의 졸음, 업무 등의 완료에서의 도움을 위한 각성 상태의 유지, 탈력발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비출혈, 치매, 알츠하이머 질환 등의 치료에 유용한 방법과 관련되어 있다.



대표도 - 도1



R³⁰ 및 R³¹은 각각 독립적으로 C₁-C₈알킬, C₂-C₈알케닐, 아릴-C₁-C₄-알케닐 또는 아릴이고, 각각의 R³⁰ 및 R³¹은 C₁-C₈알킬, C₁-C₈알콕시, 할로젠 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환체로 임의로 치환됨

(72) 발명자

이바라, 제이슨, 비.

미국 89139 네바다주 라스 베가스 알렉산더 힐스 스트리트 7622

박, 더글라스, 엠.

미국 92082 캘리포니아주 벨리 센터 메사 크레스트 로드 30561

렌, 알버트, 에스.

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 코르테 데 소 살리토 4266

샘플, 그레이엄

미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 카미노 코도르 니즈 15920

슐츠, 제프리, 에이.

미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 프레리 파운 드라이브 10156

스미스, 브라이언

미국 92129 캘리포니아주 샌 디에고 메사 크레스트 플레이스 13182

스미스, 제프리

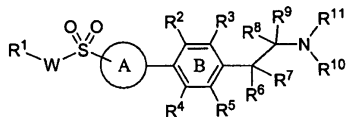
미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 카미니토 베이 스우드 10547

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 Ia의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Ia>



식 중,

R¹은 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, C₃-C₇ 헤테로시클릴, 히드록실, 티올, 니트로, 페닐 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로, 옥소 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개 치환체로 임의로 치환되고;

W는 C₁-C₄ 알킬렌, C₂-C₄ 알케닐렌, C₃-C₇ 시클로알킬렌, C₃-C₇ 헤테로시클릴렌 또는 페닐렌이며, 각각은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시, 시아노, C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 치환체로 임의로 치환되고;

고리 A는 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이고, 각각은 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵로 치환되며, 여기서 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진

군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

고리 A는 6원 헤테로아릴렌 또는 5원 헤테로아틸렌이고, 각각은 R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 로 임의로 치환되며, 여기서 R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 아실옥시, C_2-C_8 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬카르복스아미드, C_2-C_8 알킬닐, C_1-C_8 알킬술폰아미드, C_1-C_8 알킬술피닐, C_1-C_8 알킬술폰, C_1-C_8 알킬티오, C_1-C_8 알킬우레일, 아미노, C_1-C_8 알킬아미노, C_2-C_8 디알킬아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, 할로젠, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술폰, C_1-C_6 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H, C_1-C_6 아실, C_1-C_6 아실옥시, C_2-C_8 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬카르복스아미드, C_2-C_8 알킬닐, C_1-C_8 알킬술폰아미드, C_1-C_8 알킬술피닐, C_1-C_8 알킬술폰, C_1-C_8 알킬티오, C_1-C_8 알킬우레일, 아미노, C_1-C_8 알킬아미노, C_2-C_8 디알킬아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, 할로젠, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술폰, C_1-C_6 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_4 알콕시, 카르복시, 시아노, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성하되; 단:

1) 고리 B, 및 $R^1-W-S(O)_2$ -기의 황은 고리 A의 인접 고리 원자에 결합하지 않고;

2) 고리 A가 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이며, W가 C_3-C_7 헤테로시클릴렌인 경우, $R^1-W-S(O)_2$ -기의 황에 직접 결합되는 W의 고리 원자는 질소가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 1,3-페닐렌인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A가 1,4-페닐렌인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 H, C_1-C_8 알킬, 카르복시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 H, $-CH_3$, 카르복시, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 각각 H인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 고리 A가 6원 헤테로아틸렌인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 고리 A가 5원 헤테로아릴렌인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, C_3-C_7 헤테로시클릴, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 시아노 또는 C_3-C_7 시클로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

R^1 이 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합되는 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H, C_1-C_6 알콕시, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^1 이 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합되는 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H, C_1-C_6 알콕시, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 C_1-C_4 알킬렌, C_1-C_4 알케닐렌, C_3-C_7 시클로알킬렌 또는 페닐렌이며, 각각 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 C_1-C_4 알킬렌 또는 C_2-C_4 알케닐렌이며, 각각 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -HC=CH-, 1,3-시클로펜틸렌, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-,

-HC=CH- 및 1,3-시클로펜틸렌으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 -CH₂CH₂- 및 -HC=CH-로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R², R³, R⁴ 및 R⁵가 각각 H인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹가 각각 H인 화합물.

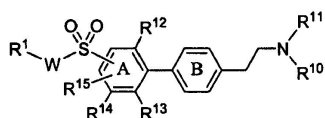
청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰ 및 R¹¹이 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 (R)-2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성하는 것인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식 Im의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Im>



식 중,

R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, C₁-C₈ 알킬, 카르복시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R¹은 H, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복사미드, 카르복시, C₃-C₇ 헤테로시클릴, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 시아노 또는 C₃-C₇ 시클로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합되는 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

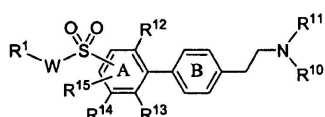
W는 C₁-C₄ 알킬렌, C₂-C₄ 알케닐렌, C₃-C₇ 시클로알킬렌 또는 페닐렌이며, 각각 C₁-C₃ 알킬로 임의로 치환되고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 22

제1항에 있어서, 하기 화학식 Im의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Im>



식 중,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H, $-CH_3$, 카르복시, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^1 은 $W-SO_2$ 기 및 $W-SO_2$ 기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

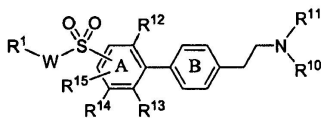
W는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-HC=CH-$, 1,3-시클로펜틸렌, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화학식 Im의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Im>



식 중,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H이고;

R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

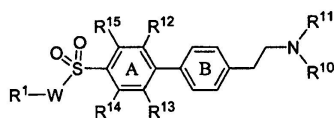
W는 $-CH_2CH_2-$ 및 $-HC=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 24

제1항에 있어서, 하기 화학식 Io의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Io>



식 중,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H이고;

R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

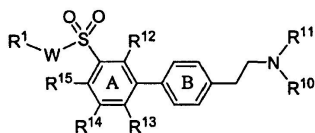
W는 $-CH_2CH_2-$ 및 $-HC=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 25

제1항에 있어서, 하기 화학식 Iq의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Iq>



식 중,

R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H이고;

R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

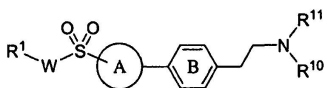
W는 $-CH_2CH_2-$ 및 $-HC=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

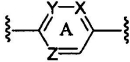
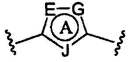
청구항 26

제1항에 있어서, 하기 화학식 Is의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 Is>



식 중,

고리 A는  또는 로부터 선택되고;

X는 N 또는 CH이고; Y는 N 또는 CH이고; Z는 N 또는 CH이되; 단, X, Y 및 Z 중 하나 이상은 N이고;

J는 N 또는 NH이고; E 및 G는 각각 N 또는 S로부터 독립적으로 선택되되, 단, 하나 이상의 E 및 G는 N이고;

R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^1 은 $-W-SO_2$ 기 및 $-W-SO_2$ 기가 결합되는 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고;

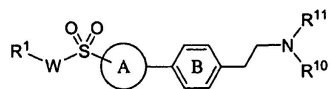
W는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-HC=CH-$, 1,3-시클로펜타렌, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 27

제1항에 있어서, 하기 화학식 Is의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물.

<화학식 Is>



식 중,

고리 A는 또는 로부터 선택되고;

X는 N 또는 CH이고; Y는 N 또는 CH이고; Z는 N 또는 CH이되; 단, 하나 이상의 X, Y 및 Z는 N이고;

J는 N 또는 NH이고; E 및 G는 각각 N 또는 S로부터 독립적으로 선택되되, 단, 하나 이상의 E 및 G는 N이고;

R¹은 H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W는 -CH₂CH₂- 및 -HC=CH-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 28

제1항에 있어서,

1-[2-(4'-메탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘;

1-[2-(4'-에탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘;

1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘;

2-메틸-1-{2-[4'-(프로판-2-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘;

2-메틸-1-{2-[4'-(프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘;

2-메틸-1-[2-(4'-페닐메탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-피롤리딘;

6-{4-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1λ⁶-티오크로만-4-온;

1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘;

2-메틸-1-{2-[4'-(2-메틸-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘;

2-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술폰닐}-에탄올;

{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술폰닐}-아세트산 에틸 에스테르;

1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘;

1-[2-(4'-에탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘;

1-[2-(4'-시클로펜탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘;

3-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술폰닐}-프로판-1-올;

1-{2-[3'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘;

2-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-3-술폰닐}-에탄올;

{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술폰닐}-아세트산 tert-부틸 에스테르; 및

{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술폰닐}-아세트산 메틸 에스테르;

및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

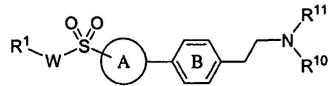
청구항 29

제28항에 있어서, 상기 화합물이 (R)-거울상이성질체인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, 하기 화학식 1s의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

<화학식 1s>



식 중,

고리 A는 1,4-페닐렌, 1,3-페닐렌, 4-카르복시-1,3-페닐렌, 4-메틸-1,3-페닐렌, 피리딘-2,5-일렌, 피리미딘-2,5-일렌 및 1,2,4-티아디아졸-3,5-일렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 히드록실, 페닐, 모르폴린-4-일, 테트라히드로-피란-4-일, 카르복시, 4-시아노피페리딘-1-일, 아미노, 시클로헥실아미노, 메틸아미노, 테트라히드로-피란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

W는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -HC=CH-, 1,3-시클로펜틸렌, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 4-테트라히드로 피란-2-일, -CH₂HC=CH-, -CH₂CH₂C(=O)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- 및 피페리딘-2,4-일렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹⁰ 및 R¹¹은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

청구항 31

제1항에 있어서,

3-메탄술포닐-4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-카르복실산;

2-메틸-1-{2-[4'-(테트라히드로-피란-4-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘;

2-메탄술포닐-5-{4-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-피리딘;

1-{2-[4'-(2-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘;

2-메탄술포닐-5-{4-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-피리미딘;

4-(2-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸)-모르폴린;

2-메틸-1-{2-[4'-(테트라히드로-피란-4-일메탄술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘;

1-[2-(3'-메탄술포닐-4'-메틸-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘;

3-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-프로피온산;

1-(2-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸)-피페리딘-4-카르보닐트릴;

2-메틸-1-{2-[4'-(프로프-2-엔-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘;

2-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸아민;

시클로헥실-(2-{4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸)-아민;

5-메탄술포닐-2-{4-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-피리딘;

N-메틸-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)프로판아미드;

3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)-1-모르폴리노프로판-1-온;

4-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)피페리딘;

5-(4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐)-3-(메틸술포닐)-1,2,4-티아디아졸;
 1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘;
 1-(2-(4'-(2-메톡시에틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘;
 2,2-디메틸-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)프로판-1-올;
 2-메틸-1-(2-(4'-((테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)피롤리딘;
 1-(2-(4'-(메톡시메틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘;
 및 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 화합물이 (R)-거울상이성질체인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 34

히스타민 H3-수용체 관련된 장애의 치료가 필요한 개체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제33항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 기면발작증, 탈력발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비충혈, 치매 및 알츠하이머 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 수면 또는 각성 장애인 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 인지 장애인 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 탈력발작인 방법.

청구항 39

각성 유도가 필요한 개체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제33항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 각성을 유도하는 방법.

청구항 40

통증 치료가 필요한 개체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제33항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 통증을 치료하는 방법.

청구항 41

히스타민 H3-수용체 관련된 장애 치료용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 기면발작증, 탈력발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비충혈, 치매 및 알츠하이머 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 수면 또는 각성 장애인 용도.

청구항 44

제42항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 인지 장애인 용도.

청구항 45

제42항에 있어서, 상기 히스타민 H3-수용체 관련된 장애가 탈력발작인 용도.

청구항 46

각성 유도용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 47

통증 치료용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 48

요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 49

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 50

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 기면발작증, 탈력발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비충혈, 치매 및 알츠하이머 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 51

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 수면 또는 각성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 52

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 인지 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 53

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 탈력발작을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 54

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 각성을 유도하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한

항에 따른 화합물.

청구항 55

요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는, 조성물의 제조 방법.

명세서

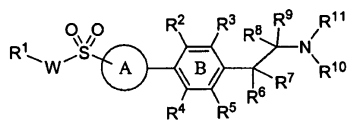
기술분야

<1> 본 발명은 히스타민 H3-수용체의 활성을 조절하는 특정 화학식 Ia의 화합물 및 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약 조성물은 히스타민 H3-관련된 장애, 예컨대, 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 예컨대 기면발작증, 교대 근무 증후군, 약물치료로부터의 부작용으로서의 졸음, 업무 등의 완료를 돕기 위한 각성 상태의 유지, 탈력발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비충혈, 치매, 알츠하이머 질환 등의 치료에 유용한 방법과 관련되어 있다.

<2> 발명의 개요

<3> 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 Ia



<4>

<5> 식 중,

<6> R¹은 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, C₃-C₇ 헤테로시클릴, 히드록실, 티올, 니트로, 페닐 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

<7> R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈

알킬닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로, 옥소 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개 치환체로 임의로 치환되고;

<8> W는 C₁-C₄ 알킬렌, C₂-C₄ 알케닐렌, C₃-C₇ 시클로알킬렌, C₃-C₇ 헤테로시클릴렌 또는 페닐렌이며, 각각은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시, 시아노, C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 치환체로 임의로 치환되고;

<9> 고리 A는 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이고, 각각은 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵로 치환되며, 여기서 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알킬닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

<10> 고리 A는 6원 헤테로아릴렌 또는 5원 헤테로아릴렌이고, 각각은 R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸로 임의로 치환되며, 여기서 R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알킬닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<11> R², R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알킬닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<12> R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 H, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시, 시아노, C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<13> R¹⁰ 및 R¹¹은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성하되; 단:

<14> 1) 고리 B, 및 R¹-W-S(O)₂-기의 황은 고리 A의 인접 고리 원자에 결합하지 않고;

<15> 2) 고리 A가 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이며, W가 C₃-C₇ 헤테로시클릴렌인 경우, R¹-W-S(O)₂-의 황에 직접 결합되는 W의 고리 원자는 질소가 아니다.

<16> 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<17> 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 히스타민 H3-수용체 관련된 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하기

위한 방법에 관한 것이다.

- <18> 본 발명의 한 측면은 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 예컨대 기면발작증, 탈력 발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신 분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비출혈, 치매 및 알츠하이머 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- <19> 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 수면 및 각성 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 수면 및 각성 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- <20> 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 인지 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 인지 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- <21> 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 탈력발작의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 탈력발작을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- <22> 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 각성의 유도가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 각성을 유도하기 위한 방법에 관한 것이다.
- <23> 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 통증의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 통증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- <24> 본 발명의 한 측면은 히스타민 H3-수용체 관련된 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <25> 본 발명의 한 측면은 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 예컨대 기면발작증, 탈력 발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신 분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비출혈, 치매 및 알츠하이머 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 히스타민 H3-수용체 관련된 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <26> 본 발명의 한 측면은 수면 및 각성 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <27> 본 발명의 한 측면은 인지 장애의 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <28> 본 발명의 한 측면은 탈력발작의 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <29> 본 발명의 한 측면은 각성 유도용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <30> 본 발명의 한 측면은 통증 치료용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <31> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <32> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <33> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 인지 장애, 간질, 뇌 외상, 우울증, 비만증, 수면 및 각성 장애, 예컨대 기면발작증, 탈력발작, 수면과다, 기면 증후군, 비행 시차 증후군, 수면 무호흡증 등, 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), 정신분열증, 알레르기, 상기도에서의 알레르기성 반응, 알레르기성 비염, 비출혈, 치매 및 알츠하이머 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 히스타민 H3-수용체 관련된 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <34> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 수면 또는 각성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <35> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 인지 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <36> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 탈력발작을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

- <37> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체에서 각성을 유도하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <38> 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물에서 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- <39> 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <40> 본원에서 개시된 본 발명의 이들 및 다른 측면은 본 발명 개시내용에서 더 자세히 설명할 것이다.

발명의 상세한 설명

- <48> 정의
- <49> 명확성 및 일관성을 위해, 하기 정의를 본원 전체에 걸쳐 사용할 것이다.
- <50> 용어 "효능제"는 수용체, 예컨대 히스타민 H3-수용체와 상호작용하며 활성화시키고, 상기 수용체의 생리학 또는 약리학적 반응 특성을 개시하는 잔기를 의미하려고 한다. 예를 들어, 잔기는 수용체에 결합시 세포내 반응을 활성화시키거나 또는 막의 GTP 결합을 강화시킨다.
- <51> 용어 "길항제"는 효능제와 동일한 부위 (예를 들어, 내인성 리간드)에서 수용체에 경쟁적으로 결합하되, 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않으며, 이에 의해 효능제 또는 부분 효능제에 의한 세포내 반응을 억제할 수 있는 잔기를 의미하려고 한다. 길항제는 효능제 또는 부분 효능제의 부재시 기준 세포내 반응을 감소시키지 않는다.
- <52> 용어 "접촉하다 또는 접촉하는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 나타낸 잔기를 접합하는 것을 의미한다. 이에 따라, 히스타민 H3-수용체를 본 발명의 화합물과 "접촉하는" 것은 본 발명의 화합물을 히스타민 H3-수용체를 갖는 개체, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것, 및 또한 예를 들어 본 발명의 화합물을 히스타민 H3-수용체를 함유하는 세포 또는 보다 정제된 제제를 함유하는 샘플에 도입하는 것을 포함한다.
- <53> 용어 "치료가 필요한" 및 치료를 의미하는 경우 용어 "그가 필요한"은 상호교환적으로 사용되어 개체 또는 동물이 치료가 필요하거나 또는 치료로부터 유익할 것이라는 돌보는 사람 (예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사, 전문 간호 등; 비-인간 포유동물을 비롯한 동물의 경우 수의사)에 의해 이루어진 판단을 의미한다. 이러한 판단은 돌보는 사람의 전문적 기술의 범주 내에 있되, 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 상태 또는 장애의 결과로서 개체 또는 동물이 아프거나 또는 아프게 될 것이라는 지식을 포함하는 여러 인자를 기초로 이루어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방식에서 사용할 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 질환, 상태 또는 장애의 완화, 억제 또는 개선에 사용할 수 있다.
- <54> 용어 "개체"는 포유동물을 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 래빗, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미하려고 한다.
- <55> 용어 "역효능제"는 수용체의 내인성 형태 또는 수용체의 구성적으로 활성화된 형태에 결합하며, 효능제 또는 부분 효능제의 부재에서 관찰되는 활성의 정상 기저 수준 미만의 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 기준 세포내 반응을 억제하거나, 또는 막의 GTP 결합을 감소시키는 잔기를 의미하려고 한다. 바람직하게는, 기준 세포내 반응은 역효능제의 부재 하의 기준 반응과 비교하여 역효능제의 존재 하에 30% 이상, 보다 바람직하게는 50% 이상, 가장 바람직하게는 75% 이상 억제된다.
- <56> 용어 "조절하다 또는 조절하는"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 의미하려고 한다.
- <57> 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물을 비제한적으로 비롯한 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물을 의미하려고 하며, 이에 의해 상기 조성물은 포유동물 (예를 들어, 제한 없이 인간)에서의 명시된 유효한 결과에 대한 연구에 적합하다. 당업자들은 활성 성분이 당업자들의 필요를 기초로 원하는 유효한 결과를 갖는지의 여부를 측정하기 위한 적절한 기법을 이해하고 알 것이다.
- <58> 용어 "치료 유효량"은 연구자, 의사, 의학 박사 또는 다른 임상의학에 의해 발견되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미하려고 하며, 이에 한 가지 중 하나 이상의 포함된다:

<59> (1) 질환의 예방; 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애에 걸리기 쉬우나, 아직 질환의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 예방,

<60> (2) 질환의 억제; 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 억제 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 추가 발달의 억제), 및

<61> (3) 질환의 완화; 예를 들어, 질환, 상태 또는 장애의 병리상태 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 완화 (즉, 병리상태 및/또는 증상의 역전).

<62> **화학기, 잔기 또는 라디칼**

<63> 용어 " C_1-C_6 알킬"은 카르보닐기의 탄소에 부착된 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하려고 하고, 여기서 알킬의 정의는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 가지며, 몇몇 예에는 아세틸, 프로피오닐, n-부타노일, 이소-부타노일, 피발로일, 펜타노일 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

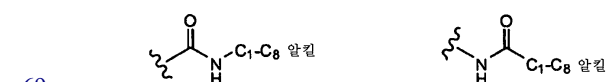
<64> 용어 " C_1-C_6 알킬옥시"는 산소 원자에 부착된 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬은 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 가지고, 일부 실시양태는 알킬옥시가 C_1-C_5 알킬옥시인 경우이며, 일부 실시양태는 알킬옥시가 C_1-C_4 알킬옥시인 경우이다. 몇몇 예에는 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부타노일옥시, 이소-부타노일옥시, 펜타노일옥시, 헥사노일옥시 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<65> 용어 " C_2-C_8 알케닐"은 2개 내지 8개 탄소를 함유하는 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하고, 일부 실시양태는 2개 내지 7개 탄소이며, 일부 실시양태는 2개 내지 6개 탄소이고, 일부 실시양태는 2개 내지 5개 탄소이며, 일부 실시양태는 2개 내지 4개 탄소이고, 일부 실시양태에는 2개 내지 3개 탄소이며, 일부 실시양태는 2개 탄소를 갖는다. E 및 Z 이성질체 둘 모두가 용어 "알케닐"에 포함된다. 추가적으로, 용어 "알케닐"에는 디알케닐 및 트리알케닐이 포함된다. 따라서, 1개 이상의 이중 결합이 존재하는 경우, 결합은 모두 E 또는 모두 Z, 또는 그의 혼합일 수 있다. 알케닐의 예에는 비닐, 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2,4-헥사디에닐 등이 포함될 수 있다.

<66> 용어 " C_1-C_6 알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된 본원에서 정의된 것과 같은 C_1-C_6 알킬 라디칼을 의미하려고 하고, 일부 실시양태는 1개 내지 5개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 4개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 또는 2개 탄소이다. 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시 등이 포함된다.

<67> 용어 " C_1-C_8 알킬"은 1개 내지 8개 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼을 의미하려고 하며, 일부 실시양태는 1개 내지 6개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 5개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 4개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 또는 2개 탄소이다. 알킬의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소-펜틸, t-펜틸, neo-펜틸, 1-메틸부틸 [즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-메틸부틸 [즉, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<68> 용어 " C_1-C_8 알킬카르복스아미드" 또는 " C_1-C_8 알킬카르복스아미드"는 아미드기의 탄소 또는 질소 중 하나에 부착된 단일 C_1-C_8 알킬기를 의미하려고 하며, 여기서 알킬은 본원에서 알려진 것과 동일한 정의를 갖는다. C_1-C_8 알킬카르복스아미드는 아래와 같이 나타낼 수 있다.



<70> 예에는 N-메틸카르복스아미드, N-에틸카르복스아미드, N-n-프로필카르복스아미드, N-이소-프로필카르복스아미드, N-n-부틸카르복스아미드, N-sec-부틸카르복스아미드, N-이소-부틸카르복스아미드, N-t-부틸카르복스아미드 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<71> 용어 " C_1-C_4 -알킬렌"은 1개 내지 4개 탄소를 함유하는 C_1-C_4 2가 직쇄 탄소기를 의미하려고 하며, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 2개 탄소이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 예를 들

어 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 및/또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 의미한다.

<72> 용어 " C_2 - C_4 -알케닐렌"은 1개 내지 4개 탄소 및 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 C_2 - C_4 2가 직쇄 탄소기를 의미하려고 하며, 일부 실시양태는 2개 내지 3개 탄소이고, 일부 실시양태는 2개 탄소이다. 일부 실시양태에서, 알케닐렌은 예를 들어 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ 등을 의미한다.

<73> 용어 "아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐"은 각각 본원에 정의된 것과 같은 아릴기에 결합된 C_1 - C_4 알킬렌기를 의미하려고 한다. 일부 실시양태에서, 아릴- C_1 - C_4 알킬레닐은 예를 들어 벤질 ($-\text{CH}_2$ -페닐), 페닐에틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -페닐) 등을 의미한다.

<74> 용어 "헤테로아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐"은 각각 본원에 정의된 것과 같은 헤테로아릴기에 결합된 C_1 - C_4 알킬렌기를 의미하려고 한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐은 예를 들어 피리디닐메틸 ($-\text{CH}_2$ -피리디닐) 등을 의미한다.

<75> 용어 " C_1 - C_8 알킬술피닐"은 화학식 $-\text{S}(\text{O})-$ 를 갖는 술피드 라디칼의 황에 부착된 C_1 - C_8 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 메틸술피닐, 에틸술피닐, n-프로필술피닐, 이소-프로필술피닐, n-부틸술피닐, sec-부틸술피닐, 이소-부틸술피닐, t-부틸술피닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<76> 용어 " C_1 - C_8 알킬술폰아미드"는 아래 나타낸 기를 의미하려고 한다.



<77> 여기서, C_1 - C_8 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

<79> 용어 " C_1 - C_8 알킬술폰"은 화학식 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 를 갖는 술폰 라디칼의 황에 부착된 C_1 - C_8 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 메틸술폰, 에틸술폰, n-프로필술폰, 이소-프로필술폰, n-부틸술폰, sec-부틸술폰, 이소-부틸술폰, t-부틸술폰 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<80> 용어 " C_1 - C_8 알킬티오"는 황 원자 (즉, $-\text{S}-$)에 부착된 C_1 - C_8 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 메틸술파닐 (즉, $\text{CH}_3\text{S}-$), 에틸술파닐, n-프로필술파닐, 이소-프로필술파닐, n-부틸술파닐, sec-부틸술파닐, 이소-부틸술파닐, t-부틸술파닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<81> 용어 " C_1 - C_8 알킬우레일"은 화학식 $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ 의 기를 의미하려고 하며, 여기서 두 질소 중 하나는 동일하거나 또는 상이한 C_1 - C_8 알킬기로 치환되고, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 알킬우레일의 예에는 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$ 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<82> 용어 " C_2 - C_8 알킬닐"은 2개 내지 8개 탄소 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 라디칼을 의미하려고 하며, 일부 실시양태는 2개 내지 4개 탄소이고, 일부 실시양태는 2개 내지 3개 탄소이며, 일부 실시양태는 2개 탄소를 갖는다. 알킬닐의 예에는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "알킬닐"에는 디- 및 트리-인이 포함된다.

<83> 용어 "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 의미하려고 한다.

<84> 용어 " C_1 - C_8 알킬아미노"는 $-\text{NH}-$ 라디칼에 부착된 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 몇몇 예에는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소-프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, 이소-부틸아미노, t-부틸아미노 등이 포함되나, 이에 제한

되지는 않는다. 일부 실시양태는 " C_1-C_2 알킬아미노"이다.

<85> 용어 "아릴"은 6개 내지 10개 고리 탄소를 함유하는 방향족 고리 라디칼을 의미하려고 한다. 예에는 페닐 및 나프틸이 포함된다.

<86> 용어 "카르보- C_1-C_6 -알콕시"는 카르복실산의 C_1-C_6 알킬 에스테르를 의미하려고 하며, 여기서 상기 알킬기는 본원에서 정의된 것과 같다. 예에는 카르보메톡시 [$-C(=O)OCH_3$], 카르보에톡시, 카르보프로폭시, 카르보-이소-프로폭시, 카르보부톡시, 카르보-sec-부톡시, 카르보-이소-부톡시, 카르보-t-부톡시, 카르보-n-펜톡시, 카르보-이소-펜톡시, 카르보-t-펜톡시, 카르보-neo-펜톡시, 카르보-n-헥실옥시 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<87> 용어 "카르복사미드"는 $-CONH_2$ 기를 의미하려고 한다.

<88> 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 $-CO_2H$ 기를 의미하려고 하며, 카르복실산기로도 불린다.

<89> 용어 "시아노"는 $-CN$ 기를 의미하려고 한다.

<90> 용어 " C_3-C_7 시클로알킬"은 3개 내지 7개 탄소를 함유하는 포화 고리 라디칼을 의미하려고 하며, 일부 실시양태는 3개 내지 6개 탄소를 함유하고, 일부 실시양태는 3개 내지 5개 탄소를 함유하며, 일부 실시양태는 5개 내지 7개 탄소를 함유하고, 일부 실시양태는 3개 내지 4개 탄소를 함유한다. 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등이 포함된다.

<91> 용어 " C_3-C_7 시클로알킬렌"은 3개 내지 7개 탄소를 함유하는 포화 고리 디-라디칼을 의미하려고 하며, 일부 실시양태는 3개 내지 6개 탄소를 함유하고, 일부 실시양태는 3개 내지 5개 탄소를 함유하며, 일부 실시양태는 5개 내지 7개 탄소를 함유하고, 일부 실시양태는 3개 내지 4개 탄소를 함유한다. 예에는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헵틸렌 등이 포함된다. 일부 실시양태에서, C_3-C_7 시클로알킬렌 디-라디칼은 1,2 이치환될 수 있으며, 예를 들어 1,2-시클로프로필, 1,2-시클로부틸, 1,2-시클로펜틸, 1,2-시클로헥실, 1,2-시클로헵틸 등이 있다.

<92> 용어 " C_2-C_8 디알킬아미노"는 동일하거나 또는 상이한 C_1-C_4 알킬 라디칼 중 2개로 치환된 아미노를 의미하려고 하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 몇몇 예에는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸이소프로필아미노, 에틸프로필아미노, 에틸이소프로필아미노, 디프로필아미노, 프로필이소프로필아미노 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태는 " C_2-C_4 디알킬아미노"이다.

<93> 용어 " C_2-C_8 디알킬카르복사미드" 또는 " C_2-C_8 디알킬카르복사미드"는 아미드기에 부착된 동일하거나 또는 상이한 2개 알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_2-C_8 디알킬카르복사미드는 하기 기로 표시할 수 있다.



<94>

<95> 식 중, C_1-C_4 는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 디알킬카르복사미드의 예에는 N,N-디메틸카르복사미드, N-메틸-N-에틸카르복사미드, N,N-디에틸카르복사미드, N-메틸-N-이소프로필카르복사미드 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<96> 용어 " C_2-C_8 디알킬술폰아미드"는 아래 나타낸 기 중 하나를 의미하려고 한다.



<97>

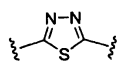
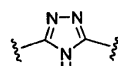
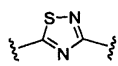
<98> 식 중, C_1-C_4 는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 가지며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 등이 되, 이에 제한되지는 않는다.

- <99> 용어 " C_1-C_6 할로알콕시"는 산소 원자에 바로 부착된 본원에서 정의된 것과 같은 C_1-C_6 할로알킬을 의미하려고 한다. 예에는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <100> 용어 " C_1-C_6 할로알킬"은 본원에서 정의된 C_1-C_6 알킬기를 의미하려고 하며, 여기서 알킬은 1개 할로겐으로 치환되거나 또는 완전히 치환되고, 완전히 치환된 C_1-C_6 할로알킬은 화학식 C_nL_{2n+1} 로 나타낼 수 있으며, 여기서 L은 할로겐이고, "n"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며, 하나 이상의 할로겐이 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 F이고, 일부 실시양태는 1개 내지 5개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 내지 4개 탄소이고, 일부 실시양태는 1개 내지 3개 탄소이며, 일부 실시양태는 1개 또는 2개 탄소이다. 할로알킬기의 예에는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <101> 용어 " C_1-C_6 할로알킬술피닐"은 화학식 $-S(O)-$ 를 갖는 술폭시드기의 황 원자에 부착된 C_1-C_6 할로알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 상기 할로알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 트리플루오로메틸술피닐, 2,2,2-트리플루오로에틸술피닐, 2,2-디플루오로에틸술피닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <102> 용어 " C_1-C_6 할로알킬술포닐"은 화학식 $-S(O)_2-$ 를 갖는 술포기의 황 원자에 부착된 C_1-C_6 할로알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 할로알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 트리플루오로메틸술포닐, 2,2,2-트리플루오로에틸술포닐, 2,2-디플루오로에틸술포닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <103> 용어 " C_1-C_6 할로알킬티오"는 황에 직접 부착된 C_1-C_6 할로알킬 라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 할로알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 예에는 트리플루오로메틸티오 (즉, CF_3S- , 트리플루오로메틸술파닐로도 지칭됨), 1,1-디플루오로에틸티오, 2,2,2-트리플루오로에틸티오 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <104> 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도기를 의미하려고 한다.
- <105> 용어 "헤테로아릴"은 단일 고리, 2개 융합된 고리 또는 3개 융합된 고리일 수 있는 방향족 고리계를 의미하려고 하고, 여기서 하나 이상의 고리 탄소는 O, S 및 N으로 이루어진 군 (이에 제한되지는 않음)으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되며, 여기서 N은 H, C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 6원 헤테로아릴 (예컨대, 피리딜, 피라지닐 등)이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5원 헤테로아릴 (예컨대, 피롤릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴 등)이다. 헤테로아릴기의 예에는 피리딜, 벤조푸라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤조이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로원자는 O, S 및 N으로 이루어진 군 (이에 제한되지는 않음)으로부터 선택되며, 여기서 N은 H로 치환되고 (즉, NH), 예에는 피롤릴, 인돌릴, 1H-벤조이미다졸-2-일 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <106> 용어 "헤테로아릴렌"은 헤테로아릴 고리의 디-라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 헤테로아릴렌은 본원에서 정의된 것과 같다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴렌은 6원 헤테로아릴렌, 예를 들어 각각 아래 나타낸 것과 같은 피리다진, 피리딘, 및 피리미딘을 의미한다.



<107>

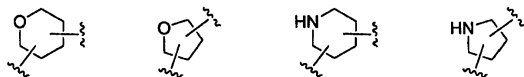
- <108> 일부 실시양태에서, 헤테로아릴렌은 5원 헤테로아릴렌, 예를 들어 각각 아래 나타낸 것과 같은 [1,2,4]티아디아졸, 4H-[1,2,4]트리아졸 및 [1,3,4]티아디아졸을 의미한다.



<109>

- <110> 용어 " C_3-C_7 헤테로시클릴렌"은 헤테로시클릭 고리의 디-라디칼을 의미하려고 하며, 여기서 헤테로시클릭 고리는 본원에서 정의된 것과 같다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴렌은 예를 들어 테트라히드로피란, 테트라히드로

푸란, 피페리딘, 피롤리딘 등을 의미하며, 이들은 각각 아래와 같이 표시할 수 있다.



<111>

<112>

용어 " C_3-C_7 헤테로시클릭" 또는 " C_3-C_7 헤테로시클릴"은 비-방향족 탄소 고리 (즉, 본원에서 정의된 것과 같은 C_3-C_7 시클로알킬 또는 C_4-C_7 시클로알케닐)를 의미하려고 하며, 여기서 1개 또는 2개 고리 탄소는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NH로 이루어진 군 (이에 제한되지는 않음)으로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 대체되고, 여기서 N은 C_1-C_4 알킬 또는 본원에서 기재된 것과 같이 임의로 치환될 수 있으며, 일부 실시양태에서 질소는 C_1-C_4 아실 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고, 고리 탄소 원자는 옥소 또는 티오옥소로 임의로 치환되어, 이에 따라 카르보닐 또는 티오카르보닐기를 형성한다. 헤테로시클릭기는 임의의 가능한 고리 원자, 예를 들어 고리 탄소, 고리 질소 등에 부착/결합될 수 있다. 헤테로시클릭기는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리이다. 헤테로시클릭기의 예에는 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2-일, 모르폴린-3-일, 모르폴린-4-일, 피페르진-1-일, 피페르진-2-일, 피페르진-3-일, 피페르진-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, [1,3]-디옥솔란-2-일, 티오모르폴린-4-일, [1,4]옥사제판-4-일, 1,1-디옥소-1λ⁶-티오모르폴린-4-일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 아제판-4-일, 테트라히드로-푸란-2-일, 테트라히드로-푸란-3-일, 테트라히드로-피란-2-일, 테트라히드로-피란-3-일, 테트라히드로-피란-4-일 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

<113>

용어 "히드록실"은 -OH기를 의미하려고 한다.

<114>

용어 "니트로"는 -NO₂기를 의미하려고 한다.

<115>

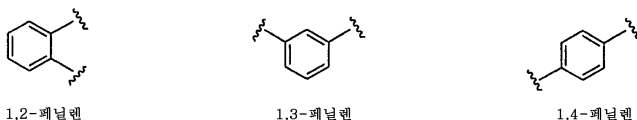
용어 "옥소"는 치환체 =O를 의미하려고 하며, 따라서, 결과로서 탄소가 "옥소"기에 의해 치환되는 경우, 탄소 및 옥소로부터 함께 얻어진 새로운 기는 카르보닐기이다.

<116>

용어 "페닐"은 C₆H₅-기를 의미하려고 한다.

<117>

용어 "페닐렌"은 벤젠의 디-라디칼을 의미하려고 한다. 일부 실시양태에서 페닐렌은 1,2-페닐렌을 의미하려고 하며, 일부 실시양태에서 페닐렌은 1,3-페닐렌을 의미하려고 하고, 일부 실시양태에서 페닐렌은 1,4-페닐렌을 의미하려고 하며, 이들은 아래와 같이 표시할 수 있다.



<118>

용어 "술폰아미드"는 -SO₂NH₂기를 의미하려고 한다.

<120>

용어 "티올"은 -SH기를 의미하려고 한다.

<121>

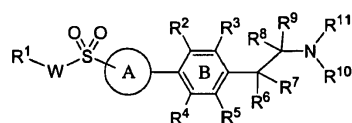
본 발명의 화합물

<122>

본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<123>

<화학식 Ia>



<124>

<125>

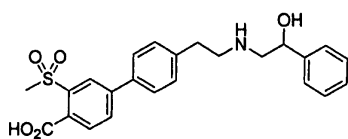
식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, W 및 고리 A는 본원의 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

<126> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 것과 같되, 단, 고리 B 및 $R^1-W-S(O)_2$ -기의 황은 고리 A의 인접 고리 원자에 결합되지 않는 화합물에 관한 것이다.

<127> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 것과 같되, 단, 고리 A가 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이고, W가 C_3-C_7 헤테로시클릴렌인 경우, $R^1-W-S(O)_2$ -기의 황에 직접 결합되는 W의 고리 원자는 질소가 아닌 화합물에 관한 것이다.

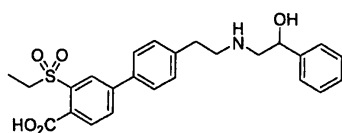
<128> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 것과 같되, 단, W가 C_3-C_7 헤테로시클릴렌인 경우, $-S(O)_2$ -의 황에 직접 결합되는 W의 고리 원자는 질소가 아닌 화합물에 관한 것이다.

<129> 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물명 4'-[2-(2-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-에틸]-3-메탄술포닐-비페닐-4-카르복실산이 아닌 본원에서 기재된 것과 같은 화합물에 관한 것이다.



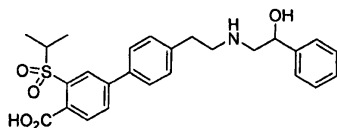
<130>

<131> 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물명 3-에탄술포닐-4'-[2-(2-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-에틸]-비페닐-4-카르복실산이 아닌 본원에서 기재된 것과 같은 화합물에 관한 것이다.



<132>

<133> 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물명 4'-[2-(2-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-에틸]-3-(프로판-2-술포닐)-비페닐-4-카르복실산이 아닌 본원에서 기재된 것과 같은 화합물에 관한 것이다.



<134>

<135> 일부 실시양태에서, 본 발명은 단리된 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

<136> 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체의 체외에서 단리된 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

<137> 일부 실시양태에서, 화학식 Ia의 단리된 화합물은 약 0.1%, 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 99% 이상의 순도를 갖는다.

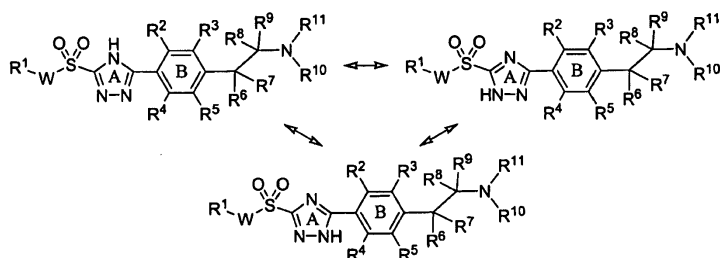
<138> 명확성을 위하여 별도의 실시양태에 따라 기재되는 본 발명의 특정 특징은 단일 실시양태로 조합하여 제공할 수도 있다는 것이 명백하다. 역으로, 간결함을 위하여 단일 실시양태에 따라 기재되는 본 발명의 여러 특징 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공할 수도 있다. 본원에 기재된 일반 화학식 [예를 들어, 화학식 Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ik, Im, Io, Iq, Is 등]에 포함되는 변수 (예를 들어, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , W, 고리 A 등)로 표시되는 화학기에 대한 실시양태의 모든 조합은 이들이 명백히 개시되어 있는 한 이러한 조합이 적합한 화합물 (즉, 생물학적 활성에 대해 단리되고 특성화되고 시험될 수 있는 화합물)인 화합물을 포함하는 정도로 본 발명에 구체적으로 포함된다. 추가적으로, 상기 변수를 기재하는 실시양태에서 열거된 화학기의 모든 하위조합, 및 또한 본원에서 기재된 용도 및 의학 적응증의 모든 하위조합 또한 각각의 화학기의 하위조합, 및 용도 및 의학 적응증의 하위조합의 각각이 본원에서 명백히 개시되어 있는 정도로 본 발명에 구체적으로 포함된다.

<139> 본원에서 사용되는 것과 같은, "치환된"은 화학기의 하나 이상의 수소 원자가 수소가 아닌 치환체 또는 기에 의해 대체되는 것을 나타내며, 수소가 아닌 치환체 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 치환체 또는 기가 2가인

경우, 상기 기는 또 다른 치환체 또는 기로 더 치환될 수 있다고 이해된다. 본원 화학기가 "치환되는" 경우, 이는 완전 치환 원자가 이하를 가질 수 있으며, 예를 들어 메틸기는 1개, 2개 또는 3개 치환체에 의해 치환될 수 있고, 메틸렌기는 1개 또는 2개 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 페닐기는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체에 의해 치환될 수 있고, 나프틸기는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 치환체에 의해 치환될 수 있다. 유사하게, "하나 이상의 치환체로 치환된"은 1개 치환체 내지 기에 의해 물리적으로 허용되는 치환체의 총 개수 이하를 갖는 기의 치환을 의미한다. 추가적으로, 기가 하나 이상의 기로 치환되는 경우, 이들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

<140>

또한, 본 발명의 화합물에는 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등이 포함될 수 있다. 호변이성질체 형태는 평형상태에 있을 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 여러 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범주 내에 있다고 이해된다. 예로서, W가 3,5-이치환-1,2,4-트리아졸린인 경우, 이들은 3개 가능한 호변이성질체일 수 있으며, 비록 한 화학식만을 나타낼 수 있지만, 모든 가능한 호변이성질체가 화학식에 포함되는 것으로 이해되며, 가능한 호변이성질체는 아래 나타난다.



<141>

<142>

또한, 호변이성질체는 각각의 호변이성질체에 대한 상응하는 명칭을 가질 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명에는 모든 호변이성질체 및 모든 호변이성질체에 대한 여러 명칭 표시가 포함된다.

<143>

또한, 본 발명의 화합물에는 중간체 및/또는 최종 화합물에서 존재하는 원자의 모든 동위원소가 포함될 수 있다. 동위원소에는 동일한 원자번호를 갖되 상이한 질량수를 갖는 원자가 포함된다. 예를 들어, 수소의 동위원소에는 중수소 및 삼중수소가 포함된다.

<144>

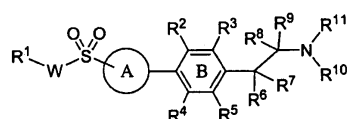
본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다는 것이 이해되며 알 것이다. 본 발명은 모든 상기 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미체를 비제한적으로 비롯한 그의 혼합물로 확장하며 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태는 R 거울상이성질체인 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 추가적으로, 본 발명의 일부 실시양태는 S 거울상이성질체인 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 하나 이상의 키랄 중심이 존재하는 경우의 예에서, 본 발명의 일부 실시양태에는 RS 또는 SR 거울상이성질체인 화합물이 포함된다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 RR 또는 SS 거울상이성질체이다. 달리 명시하거나 또는 나타내지 않는다면, 본 발명의 화합물은 각각이 제공된 구조식으로 개별적으로 명명되는 정도로 모든 가능한 개개 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 나타내려고 하는 것으로 이해된다.

<145>

본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<146>

<화학식 Ia>



<147>

<148>

식 중,

<149>

R¹은 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할

로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술폰닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, C₃-C₇ 헤테로시클릴, 히드록실, 티올, 니트로, 페닐 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술폰닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술폰닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

<150> R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술폰닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술폰닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로, 옥소 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개 치환체로 임의로 치환되고;

<151> W는 C₁-C₄ 알킬렌, C₁-C₄ 알케닐렌, C₃-C₇ 시클로알킬렌, C₃-C₇ 헤테로시클릴렌 또는 페닐렌이며, 각각은 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시, 시아노, C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 치환체로 임의로 치환되고;

<152> 고리 A는 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이며, 각각은 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵로 치환되고, 여기서 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술폰닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술폰닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

<153> 고리 A는 6원 헤테로아릴렌 또는 5원 헤테로아릴렌이고, 각각은 R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸로 임의로 치환되며, 여기서 R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술폰닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술폰닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<154> R², R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 H, C₁-C₆ 아실, C₁-C₆ 아실옥시, C₂-C₈ 알케닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 알키닐, C₁-C₈ 알킬술폰아미드, C₁-C₈ 알킬술피닐, C₁-C₈ 알킬술폰닐, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬우레일, 아미노, C₁-C₈ 알킬아미노, C₂-C₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃-C₇ 시클로알킬, C₂-C₈ 디알킬카르복스아미드, C₂-C₈ 디알킬술폰아미드, 할로젠, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술폰닐, C₁-C₆ 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아

미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<155> R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_4 알콕시, 카르복시, 시아노, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<156> R^{10} 및 R^{11} 은 각각 H, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 -알킬레닐 및 헤테로아릴- C_1-C_4 -알킬레닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 아실옥시, C_2-C_8 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬카르복스아미드, C_2-C_8 알키닐, C_1-C_8 알킬술폰아미드, C_1-C_8 알킬술피닐, C_1-C_8 알킬술폰, C_1-C_8 알킬티오, C_1-C_8 알킬우레일, 아미노, C_1-C_8 알킬아미노, C_2-C_8 디알킬아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, 할로젠, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술폰, C_1-C_6 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

<157> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_6 아실, C_1-C_6 아실옥시, C_2-C_8 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알킬카르복스아미드, C_2-C_8 알키닐, C_1-C_8 알킬술폰아미드, C_1-C_8 알킬술피닐, C_1-C_8 알킬술폰, C_1-C_8 알킬티오, C_1-C_8 알킬우레일, 아미노, C_1-C_8 알킬아미노, C_2-C_8 디알킬아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_3-C_7 시클로알킬, C_2-C_8 디알킬카르복스아미드, C_2-C_8 디알킬술폰아미드, 할로젠, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술폰, C_1-C_6 할로알킬티오, 히드록실, 티올, 니트로, 옥소 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_7 헤테로시클릴을 형성하고, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알콕시 또는 히드록실로 임의로 치환되되; 단,

<158> 1) 고리 B 및 $R^1-W-S(O)_2$ -기의 황은 고리 A의 인접 고리 원자에 결합되지 않고;

<159> 2) 고리 A가 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌이며, W가 C_3-C_7 헤테로시클릴렌인 경우, $R^1-W-S(O)_2$ -기의 황에 직접 결합되는 W의 고리 원자는 질소가 아니고;

<160> 3) 상기 화합물은

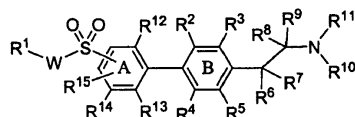
<161> 4'-[2-(2-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-에틸]-3-메탄술폰닐-비페닐-4-카르복실산;

<162> 3-에탄술폰닐-4'-[2-(2-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-에틸]-비페닐-4-카르복실산; 또는

<163> 4'-[2-(2-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-에틸]-3-(프로판-2-술폰)-비페닐-4-카르복실산이 아니다.

<164> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ic로 나타낸 것과 같은 특정 화합물에 관한 것이다.

화학식 Ic



<165>

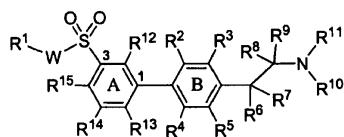
<166> 식 중, 화학식 Ic에서의 각각의 변수는 본원 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

<167> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, R^{12} , R^{13} , R^{14} 는 모두 H인 경우, R^{15} 는 카르복시가 아닌 화합물에 관한 것이다.

<168> 본 발명의 일부 실시양태는 고리 A가 1,3-페닐렌인 특정 화합물에 관한 것이다.

<169> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ie로 나타낸 것과 같은 특정 화합물에 관한 것이다.

화학식 Ie



<170>

<171> 식 중, 화학식 Ie에서의 각각의 변수는 본원 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

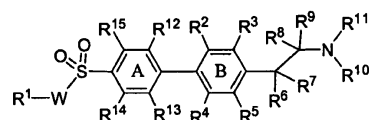
<172> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, R¹-W-S(O)₂-기 및 고리 B가 예를 들어 화학식 Ie에서 나타낸 것과 같이 고리 A에서 고리 원자 1 및 고리 원자 3에 결합하며, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵ 중 3개가 모두 수소인 경우, 제4의 R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵기는 카르복시가 아닌 화합물에 관한 것이다. 고리 원자 1 및 고리 원자 3에 대한 숫자 표시는 고리 A의 1,3-치환 패턴을 의미하며, 화학명에서의 실제 숫자 표시에 해당하거나 해당하지 않을 수 있다는 것이 이해된다.

<173> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, R¹⁵는 카르복시가 아닌 화합물에 관한 것이다.

<174> 본 발명의 일부 실시양태는 특정 화합물에 관한 것이며, 여기서 고리 A는 1,4-페닐렌이다.

<175> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ig로 나타낸 것과 같은 특정 화합물에 관한 것이다.

화학식 Ig



<176>

<177> 식 중, 화학식 Ig에서의 여러 변수는 본원 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

<178> 일부 실시양태에서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, C₁-C₈ 알킬, 카르복시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

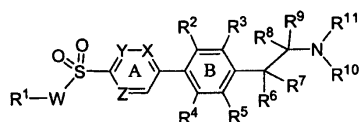
<179> 일부 실시양태에서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, -CH₃, 카르복시, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

<180> 일부 실시양태에서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H이다.

<181> 본 발명의 일부 실시양태는 특정 화합물에 관한 것이며, 여기서 고리 A는 6원 헤테로아릴렌이다.

<182> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ii로 나타낸 것과 같은 특정 화합물에 관한 것이다.

화학식 Ii



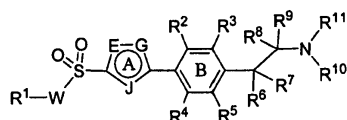
<183>

<184> 식 중, X는 N 또는 CH이고, Y는 N 또는 CH이고, Z는 N 또는 CH이되, 단, 하나 이상의 X, Y 및 Z는 N이고, 화학식 Ii에서의 각각의 나머지 변수는 본원 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

<185> 본 발명의 일부 실시양태는 특정 화합물에 관한 것이며, 여기서 고리 A는 5원 헤테로아릴렌이다.

<186> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Ik에서 나타낸 것과 같은 특정 화합물에 관한 것이다.

화학식 Ik



<187>

<188>

식 중,

<189>

J는 N 또는 NH이고;

<190>

E 및 G는 각각 N 또는 S로부터 독립적으로 선택되며, 단, 하나 이상의 E 및 G는 N이고, 화학식 Ik에서의 각각의 나머지 변수는 본원 상기 및 하기에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

<191>

일부 실시양태에서, R¹은 H, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 카르복시아미드, 카르복시, C₃-C₇ 헤테로시클릴, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 시아노 또는 C₃-C₇ 시클로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

<192>

R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환된다.

<193>

일부 실시양태에서, R¹은 H, C₁-C₆ 알콕시, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

<194>

R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환된다.

<195>

일부 실시양태에서, R¹은 H, C₁-C₆ 알콕시, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<196>

일부 실시양태에서, R¹은 H 또는 C₁-C₆ 알콕시이다.

<197>

일부 실시양태에서, R¹은 H이다.

<198>

일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₆ 알콕시이다.

<199>

일부 실시양태에서, R¹은 H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<200>

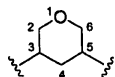
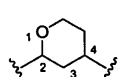
일부 실시양태에서, W는 각각 C₁-C₃ 알킬로 임의로 치환되는 C₁-C₄ 알킬렌, C₁-C₄ 알케닐렌, C₃-C₇ 시클로알킬렌 또는 페닐렌이다.

<201>

일부 실시양태에서, W는 각각 C₁-C₃ 알킬로 임의로 치환되는 C₁-C₄ 알킬렌 또는 C₂-C₄ 알케닐렌이다.

<202>

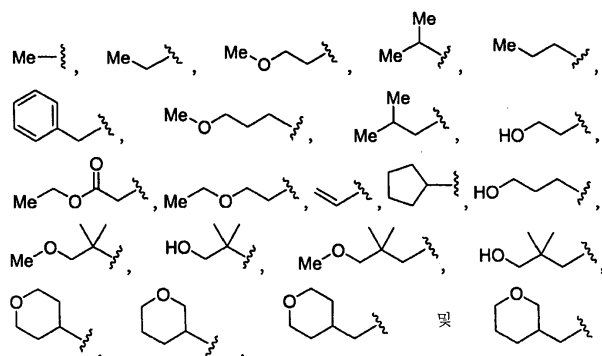
일부 실시양태에서, W는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -HC=CH-, 1,3-시클로펜틸렌, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 4-테트라히드로피란-2-일 및 3-테트라히드로피란-5-일은 하기 화학식을 의미한다.



<203>

<204> 일부 실시양태에서, W는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ 및 1,3-시클로펜틸렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<205> 일부 실시양태에서, R^1 및 W는 함께 하기 화학식 또는 그의 임의의 하위조합으로부터 선택된 기를 형성한다:



<206>

<207> 일부 실시양태에서, W는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{HC}=\text{CH}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<208> 일부 실시양태에서, W는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

<209> 일부 실시양태에서, W는 $-\text{HC}=\text{CH}-$ 이다.

<210> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, R^1 및 W는 함께 $-\text{CH}_3$ 이 아닌 기를 형성하는 (즉, R^1 및 W는 함께 메틸이 아님) 화합물에 관한 것이다.

<211> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, R^1 및 W는 함께 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이 아닌 기를 형성하는 (즉, R^1 및 W는 함께 에틸이 아님) 화합물에 관한 것이다.

<212> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, R^1 및 W는 함께 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이 아닌 기를 형성하는 (즉, R^1 및 W는 함께 이소프로필이 아님) 화합물에 관한 것이다.

<213> 일부 실시양태에서, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H이다.

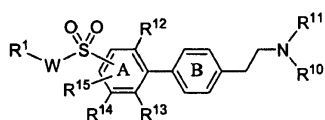
<214> 일부 실시양태에서, R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 H이다.

<215> 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기재된 것과 같되, 단, 하나의 R^{10} 및 R^{11} 기가 아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐인 경우, 아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐기는 히드록실이 아닌 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물에 관한 것이다.

<216> 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물에 관한 것이며, 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 각각 H, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_7 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐 및 헤테로아릴- C_1 - C_4 -알킬레닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 C_1 - C_6 아실, C_1 - C_6 아실옥시, C_2 - C_8 알케닐, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 알킬카르복사미드, C_2 - C_8 알키닐, C_1 - C_8 알킬술폰아미드, C_1 - C_8 알킬술폰피닐, C_1 - C_8 알킬술폰, C_1 - C_8 알킬티오, C_1 - C_8 알킬우레일, 아미노, C_1 - C_8 알킬아미노, C_2 - C_8 디알킬아미노, 카르보- C_1 - C_6 -알콕시, 카르복사미드, 카르복시, 시아노, C_3 - C_7 시클로알킬, C_2 - C_8 디알킬카르복사미드, C_2 - C_8 디알킬술폰아미드, 할로젠, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알킬술폰피닐, C_1 - C_6 할로알킬술폰, C_1 - C_6 할로알킬티오, 티올, 니트로 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 치환체로 임의로 치환된다.

- <217> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 H, C_1-C_8 알킬, 아릴- C_1-C_4 -알킬레닐 및 헤테로아릴- C_1-C_4 -알킬레닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- <218> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_8 알킬, 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_7 헤테로시클릴을 형성하며, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알콕시 또는 히드록실로 임의로 치환된다.
- <219> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 H, C_1-C_8 알킬, 아릴- C_1-C_4 -알킬레닐 및 헤테로아릴- C_1-C_4 -알킬레닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- <220> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_8 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_7 헤테로시클릴을 형성한다.
- <221> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ 및 $-CH_2$ -페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- <222> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 2-메틸-피롤리딘-1-일, 2,5-디메틸-피롤리딘-1-일, 3-히드록시-피롤리딘-1-일, 3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일, 3-히드록시메틸-피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_3-C_7 헤테로시클릴을 형성한다.
- <223> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.
- <224> 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 (R)-2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.
- <225> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im으로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 Im

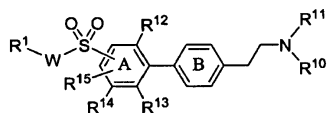


- <226>
- <227> 식 중,
- <228> R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H, C_1-C_8 알킬, 카르복시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- <229> R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복시아미드, 카르복시, C_3-C_7 헤테로시클릴, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 시아노 또는 C_3-C_7 시클로알킬로 임의로 치환되거나; 또는
- <230> R^1 은 $W-SO_2$ 기 및 $W-SO_2$ 기가 연결된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, C_5-C_7 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되고;
- <231> W는 각각 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 C_1-C_4 알킬렌, C_2-C_4 알케닐렌, C_3-C_7 시클로알킬렌 또는 페닐렌이고;
- <232> R^{10} 및 R^{11} 은 각각 H, C_1-C_8 알킬, 아릴- C_1-C_4 -알킬레닐 및 헤테로아릴- C_1-C_4 -알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

<233> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_8 알킬, 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_7 헤테로시클릴을 형성하며, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알콕시 또는 히드록실로 임의로 치환된다.

<234> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im으로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<235> <화학식 Im>



<236>

<237> 식 중,

<238> R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H, C_1-C_8 알킬, 카르복시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<239> R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 카르복사미드, 카르복시, C_3-C_7 헤테로시클릴, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각은 시아노 또는 C_3-C_7 시클로알킬로 임의로 치환되거나; 또는

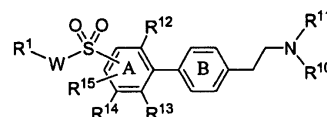
<240> R^1 은 $W-SO_2$ 기 및 $W-SO_2$ 기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

<241> W는 각각 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환되는 C_1-C_4 알킬렌, C_2-C_4 알케닐렌, C_3-C_7 시클로알킬렌 또는 페닐렌이고;

<242> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

<243> 본 발명의 일부 실시양태는 화학식 Im으로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<244> <화학식 Im>



<245>

<246> 식 중,

<247> R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H, $-CH_3$, 카르복시, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<248> R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

<249> R^1 은 $W-SO_2$ 기 및 $W-SO_2$ 기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, C_5-C_7 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

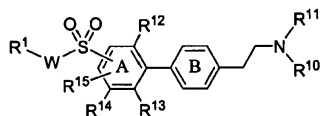
<250> W는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-HC=CH-$, 1,3-시클로헥틸렌, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<251> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 2-메틸-피롤리딘-1-일, 2,5-디메틸-피롤리딘-1-일, 3-히드록시-피롤리딘-1-일, 3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일, 3-히드록시메틸-피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-

일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 C₃-C₇ 헤테로시클릴을 형성한다.

<252> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im으로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<253> <화학식 Im>



<254>

<255> 식 중,

<256> R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H, -CH₃, 카르복시, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<257> R¹은 H, C₁-C₆ 알콕시, 카르보-C₁-C₆-알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

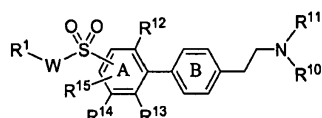
<258> R¹은 W-SO₂기 및 W-SO₂기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 이에 의해 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고, 상기 C₅-C₇ 헤테로시클릭 고리는 옥소로 임의로 치환되고;

<259> W는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -HC=CH-, 1,3-시클로펜틸렌, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<260> R¹⁰ 및 R¹¹은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

<261> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Im으로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<262> <화학식 Im>



<263>

<264> 식 중,

<265> R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 H이고;

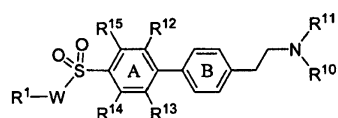
<266> R¹은 H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<267> W는 -CH₂CH₂- 및 -HC=CH-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<268> R¹⁰ 및 R¹¹은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

<269> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Io로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

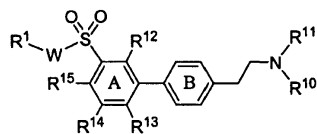
화학식 Io



<270>

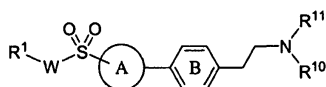
- <271> 식 중,
- <272> R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H이고;
- <273> R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <274> W는 $-CH_2CH_2-$ 및 $-HC=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <275> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.
- <276> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Iq로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 Iq



- <277>
- <278> 식 중,
- <279> R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 H이고;
- <280> R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <281> W는 $-CH_2CH_2-$ 및 $-HC=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- <282> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.
- <283> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Is로 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 Is

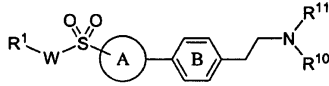


- <284>
- <285> 식 중,
- <286> 고리 A는 또는 으로부터 선택되고;
- <287> X는 N 또는 CH이고; Y는 N 또는 CH이고; Z는 N 또는 CH이되; 단, 하나 이상의 X, Y 및 Z는 N이고;
- <288> J는 N 또는 NH이고; E 및 G는 각각 N 또는 S로부터 독립적으로 선택되되, 단, 하나 이상의 E 및 G는 N이고;
- <289> R^1 은 H, C_1-C_6 알콕시, 카르보- C_1-C_6 -알콕시, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- <290> R^1 은 $W-SO_2$ 기 및 $W-SO_2$ 기가 결합된 고리 원자와 함께 고리 A를 갖는 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이에 의해 C_5-C_7 헤테로시클릭 고리 및 고리 A는 2개 인접 고리 원자를 공유하고;
- <291> W는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-HC=CH-$, 1,3-시클로펜틸렌, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 4-테트라히드로피란-2-일, 3-테트라히드로피란-5-일 및 1,4-페닐렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<292> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일, 2-메틸-피롤리딘-1-일, 2,5-디메틸-피롤리딘-1-일, 3-히드록시-피롤리딘-1-일, 3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일, 3-히드록시메틸-피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_3-C_7 헤테로시클릴을 형성한다.

<293> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Is에서 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<294> <화학식 Is>



<295>

<296> 식 중,

<297> 고리 A는 또는 로부터 선택되고;

<298> X는 N 또는 CH이고; Y는 N 또는 CH이고; Z는 N 또는 CH이되; 단, 하나 이상의 X, Y 및 Z는 N이고;

<299> J는 N 또는 NH이고; E 및 G는 각각 N 또는 S로부터 독립적으로 선택되되, 단, 하나 이상의 E 및 G는 N이고;

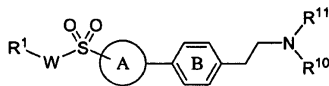
<300> R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<301> W는 $-CH_2CH_2-$ 및 $-HC=CH-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<302> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

<303> 본 발명의 일부 실시양태는 하기 화학식 Is에서 나타낸 것과 같은 특정 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<304> <화학식 Is>



<305>

<306> 식 중,

<307> 고리 A는 1,4-페닐렌, 1,3-페닐렌, 4-카르복시-1,3-페닐렌, 4-메틸-1,3-페닐렌, 피리딘-2,5-일렌, 피리미딘-2,5-일렌 및 1,2,4-티아디아졸-3,5-일렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

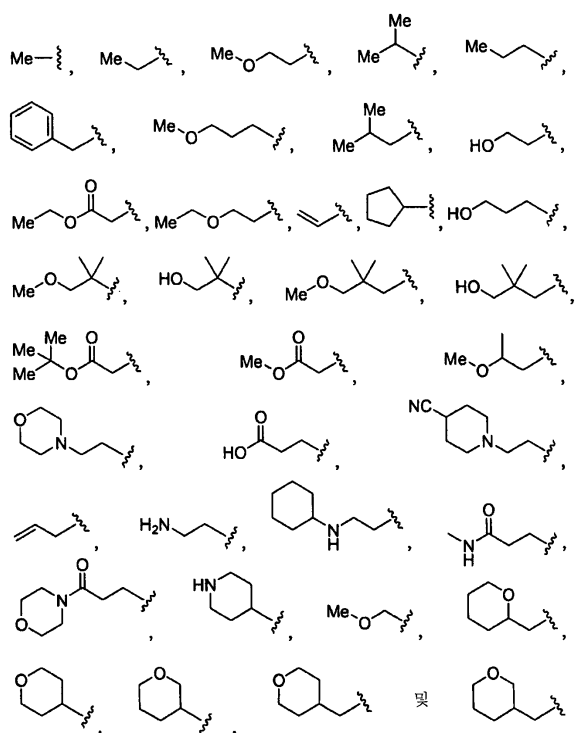
<308> R^1 은 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 히드록실, 페닐, 모르폴린-4-일, 테트라히드로-피란-4-일, 카르복시, 4-시아노피페리딘-1-일, 아미노, 시클로헥실아미노, 메틸아미노, 테트라히드로-피란-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

<309> W는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-HC=CH-$, 1,3-시클로헥틸렌, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, 4-테트라히드로 피란-2-일, $-CH_2HC=CH-$, $-CH_2CH_2C(=O)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ 및 피페리딘-2,4-일렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<310> R^{10} 및 R^{11} 은 이들 모두가 결합된 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

<311>

일부 실시양태에서, R^1 및 W 는 함께 아래 화학식 및 그의 임의의 하위조합으로부터 선택된 기를 형성한다:



$\langle 312 \rangle$

<313>

본 발명의 일부 실시양태에는 하기 표 A에서 나타낸 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물의 모든 조합이 포함된다.

표 A

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
1		(R)-1-[2-(4'-메탄술포닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘
2		(R)-1-[2-(4'-에탄술포닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘
3		(R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘
4		(R)-2-메틸-1-{2-[4'-(프로판-2-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘
5		(R)-2-메틸-1-{2-[4'-(프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘
6		(R)-2-메틸-1-[2-(4'-페닐메탄술포닐-비페닐-4-일)-에틸]-피롤리딘
7		6-{4-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1λ ⁶ -티오크로만-4-온
8		(R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘
9		(R)-2-메틸-1-{2-[4'-(2-메틸-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘

<314>

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
10		2-{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-에탄올
11		{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-아세트산 에틸 에스테르
12		(R)-1-{2-[4'-(2-에톡시- 에탄술포닐)-비페닐-4-일]- 에틸}-2-메틸-피롤리딘
13		(R)-1-[2-(4'-에탄술포닐- 비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸- 피롤리딘
14		(R)-1-[2-(4'- 시클로펜탄술포닐-비페닐-4-일)- 에틸]-2-메틸-피롤리딘
15		3-{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-프로판-1-올
16		(R)-1-{2-[3'-(2-메톡시- 에탄술포닐)-비페닐-4-일]- 에틸}-2-메틸-피롤리딘
17		2-{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 3-술포닐}-에탄올
18		{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-아세트산 tert- 부틸 에스테르
19		{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘- 1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}- 아세트산 메틸 에스테르

<315>

<316>

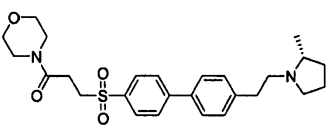
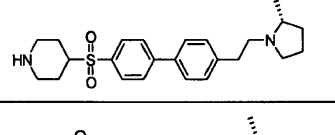
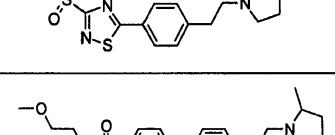
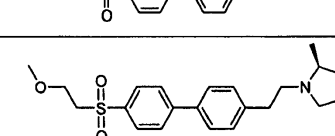
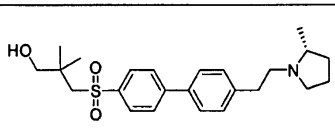
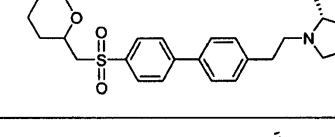
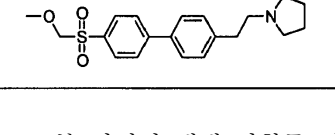
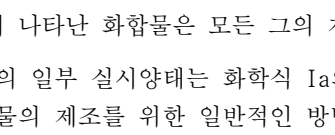
본 발명의 일부 실시양태에는 하기 표 B에서 나타낸 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물의 모든 조합이 포함된다.

표 B

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
20		3-메탄술포닐-4'-[2-((R)-2- 메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]- 비페닐-4-카르복실산
21		(R)-2-메틸-1-{2-[4'- (테트라하이드로-피란-4-술포닐)- 비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘
22		2-메탄술포닐-5-{4-[2-((R)-2- 메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]- 페닐}-피리딘
23		(R)-1-{2-[4'-(2-메톡시- 프로판-1-술포닐)-비페닐-4- 일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘
24		2-메탄술포닐-5-{4-[2-((R)-2- 메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]- 페닐}-피리미딘
25		4-(2-{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-에틸)-모르폴린

<317>

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
26		(R)-2-메틸-1-({2-[4'-(테트라 히드로-피란-4-일메탄술포닐)- 비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 3-일)-프로판산
27		(R)-1-({2-[3'-(메탄술포닐-4'- 메틸-비페닐-4-일)-에틸]-2- 메틸-피롤리딘
28		3-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘- 1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}- 프로판산
29		1-(2-{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-에틸)-피롤리딘-4- 카르보니트릴
30		(R)-2-메틸-1-({2-[4'-(프로프- 2-엔-1-술포닐)-비페닐-4-일]- 에틸}-피롤리딘
31		2-{4'-[2-((R)-2-메틸- 피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐- 4-술포닐}-에틸아민
32		시클로헥실-(2-{4'-[2-((R)-2- 메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]- 비페닐-4-술포닐}-에틸)-아민
33		5-메탄술포닐-2-{4-[2-((R)- 2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]- 페닐}-피리딘
34		(R)-N-메틸-3-(4'-(2-(2- 메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐- 4-일술포닐)프로판아미드

화합물 번호	화학 구조식	화학 명칭
35		(R)-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)-1-모르폴린프로판-1-온
36		(R)-4-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)피페리딘
37		(R)-5-(4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐)-3-(메틸술포닐)-1,2,4-티아디아졸
38		1-(2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸)-2-메틸-피롤리딘
39		(S)-1-(2-(4'-(2-메톡시에틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘
40		(R)-2,2-디메틸-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)프로판-1-올
41		(2R)-2-메틸-1-(2-(4'-(테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)피롤리딘
42		(R)-1-(2-(4'-(메톡시메틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘

<319>

<320>

추가적으로, 본 발명의 개개 화합물 및 화학 중, 예를 들어 그의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 비롯한 표 A에서 나타난 화합물은 모든 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 특히 수화물을 포함한다.

<321>

본 발명의 일부 실시양태는 화학식 Ia의 신규 화합물의 제조에 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 도 1 내지 7에 나타내며, 이들 반응에 대한 예시적인 시약 및 절차는 이후 작업 실시예에서 나타낸다. 보호 및 탈보호는 당업계에 일반적으로 알려진 절차에 의해 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]]을 참조하며, 그의 전문은 본원에 참고로 포함됨).

<322>

본 발명은 각 키랄 탄소에 대한 구체적인 입체화학 표시로 각각 개별적으로 개시되는 정도로 본원에 개시된 각각의 화합물 및 일반 화학식의 각각의 부분입체이성질체, 각각의 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 여러 방법의 적용에 의해 개개 이성질체의 분리 (예컨대, 키랄 HPLC, 부분입체이성질체 혼합물의 재결정화 등) 또는 개개 이성질체의 선택적 합성 (예컨대, 거울상이성질체 선택적 합성 등)을 수행하며, 이는 당업계 실시자들에게 잘 알려져 있다. 대표적인 실시예를 본원에 기재한다.

<323>

적응증, 및 예방 및/또는 치료 방법

<324>

히스타민 [2-(이미다졸-4-일)에틸아민]은 4종의 구분되는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR) (H1, H2, H3 및 H4로 명명됨)를 통해 이의 생리학적 효과를 발휘한다. 먼저, 히스타민 H3-수용체는 H3-수용체가 히스타민의 합성 및 방출 둘다를 제어하는 자가수용체로서 작용한다는 것이 밝혀진 1983년에 확인되었다 (문헌 [Arrang et al. Nature 1983, 302, 832-7] 참조). 4종 이상의 인간 스플라이싱 변이체 및 3종 이상의 래트 스플라이싱 변이체는 약리학적 분석에서 입증 기능적 활성을 갖는다 (문헌 [Passani et al., Trends in Pharmacol. Sci. 2004,

25, 618-625]). 래트 및 인간 히스타민 H3-수용체는 또한 구성적 활성 (상기 수용체가 리간드의 부재하에서도 신호를 전달할 수 있는 것을 의미함)을 나타낸다. 히스타민 H3-수용체는 또한 세로토닌, 아세틸콜린, 도파민 및 노르아드레날린를 비롯한 다수의 기타 전달 성분의 방출을 조절하는 이형수용체로서 작용한다 (문헌 [Brown et al. Prog. Neurobiol. 2001, 63, 637-672] 참조). 따라서, 히스타민 H3-수용체를 표적으로 하는 리간드에 대한 다수의 치료 용도가 존재하며, 여기서 상기 리간드는 길항제 또는 역효능제로서 작용한다 (검토를 위해 문헌 [Leurs et al. Nat. Rev. Drug. Discov. 2005, 4, 107-120; Passani et al. Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 618-625] 참조).

<325> 따라서, 전-임상 연구는 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제, 예컨대 본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 다수의 적응증을 확인한 바 있다. 본원에 개시된 화합물은 여러 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방, 및 이의 증상 완화에 유용한 것으로 여겨진다. 이들 화합물은 단독으로, 또는 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 기타 화합물과 조합하여 사용할 수 있다. 이에 제한되지는 않지만, 상기 질환 및 장애에는 하기가 포함된다.

<326> 히스타민 H3-수용체 길항제는 각성을 증가시키는 것으로 밝혀진 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Lin J. S. et al. Brain Research 1990, 523, 325-330]). 이러한 효과는 H3-수용체 길항제가 수면 및 각성 장애에 유용할 수 있다는 것을 입증한다 (문헌 [Parmentier et al. J. Neurosci. 2002, 22, 7695-7711; Ligneau et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 287, 658-666]). 예를 들어, 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 상이한 병리학적 상태와 연관된 기면 증후군, 예를 들어, 수면 무호흡증 및 파킨슨병, 또는 생활양식과 연관된 환경, 예를 들어, 야간 작업, 파로 또는 비행 시차 증후군의 결과로서의 수면 방해로 인한 주간 기면을 치료하기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Passani et al., Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 618-625]). 기면은 이의 높은 발병률 (일반적인 집단 중 19 내지 37%), 및 산업 재해 및 교통 사고를 야기한다는 위험 때문에 공중 보건을 주요 문제점 중 하나이다.

<327> 수면 무호흡증은 수면 동안 호흡이 일시적으로 중단되는 것을 특징으로 하는 일반 수면 장애이다. 무호흡증으로 불리는 이들 에피소드는 10초 이상 동안 지속되고, 밤 동안 반복적으로 발생한다. 수면 무호흡증에 걸린 사람들은 이들이 호흡하기 위해 노력할 때는 부분적으로 깨어있지만, 오전에는 이들의 수면에서의 혼란을 의식할 수 없다. 가장 일반적인 유형의 수면 무호흡증은 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)으로서, 이것은 공기 통로를 차단하는 인후 후면에서의 연조직 이완에 의해 야기된다. 중추 수면 무호흡증 (CSA)은 호흡을 위한 뇌의 정상 신호의 불규칙성에 의해 야기된다. 상기 장애의 특징적인 증상은 주간 과다 수면이다. 수면 무호흡증의 추가적인 증상에는, 수면 불안, 소리가 큰 코골이 (수면 기간 후 혈떡거림을 수반함), 하루 종일 잠에 빠짐, 조조 두통, 근심 집중, 과민성, 망각, 기분 또는 거동 변화, 체중 증가, 심박수 증가, 불안증 및 우울증이 포함된다.

<328> 폐쇄성 수면 무호흡증의 약물-기준의 치료는 20년에 걸친 조사 및 시험에도 불구하고 알려지지 않았다. 메틸코산틴 테오필린 (카페인과 화학적으로 유사함)의 경구 투여는 다수의 무호흡 에피소드를 감소시킬 수 있지만, 심계항진 및 불면증과 같은 부작용을 생성할 수도 있다. 테오필린은 일반적으로 OSA를 앓는 성인에서는 비효과적이지만, 때때로 CSA, 및 불면증에 걸린 유아 및 어린이를 치료하기 위해 사용된다. 2003년 및 2004년에는, 일부 신경활성 약물, 특히 미르타자핀을 비롯한 현대의 항우울제가 폐쇄성 수면 무호흡증의 발병률을 감소시키는 것으로 보고되었다. 다른 치료법이 OSA를 완전히 치료하지 못하는 경우, 상기 약물은 환자의 주간 수면 또는 기면을 치료하기 위해 때때로 처방된다. 이들은 자극제, 예컨대 암페타민부터 현행 항-기면발작약까지 포함한다. 약물 모다피닐은 2004년 현재 이러한 역할로 인해 사용이 증가되고 있다.

<329> 추가로, 예를 들어 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 기면발작증을 치료하기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Tedford et al. Soc. Neurosci. Abstr. 1999, 25, 460.3]). 기면발작증은 주간 과다 수면 (EDS), 수면 에피소드 및 REM 장애 또는 신속 안구 운동 수면을 가장 흔한 특징으로 하는 신경학상 상태이다. 기면발작증의 주요 특징은 적절한 야간 수면 후에도 주간 과다 수면 (EDS)이 압도적이라는 것이다. 기면발작증을 앓는 사람은 종종 부적절한 시간 및 장소에서도 졸리거나 잠에 빠지기 쉽다. 추가로, 야간 수면은 잦은 각성에 의해 끊길 수 있다. 기면발작증의 전통적인 증상에는, 예를 들어, 약간의 유약 (예컨대, 목 또는 무릎에서의 절뚝거림, 안면 근육 늘어짐, 또는 명확하게 말하는 것에 대한 무력화) 내지는 몸이 완전히 쓰러지는 것에까지 포함하는 탈력발작 (갑작스러운 근기능 손실 에피소드)이 포함된다. 에피소드는 갑작스러운 감정 반응, 예컨대 웃음, 화, 놀람 또는 공포에 의해 촉발될 수 있고, 몇초 내지 수분 동안 지속될 수 있다. 기면발작증의 또다른 증상은 수면 마비로서, 이것은 깨어났을 때 말하거나 움직이는 능력이 일시적으로 무력화되는 것이다. 기타 증상에는, 예를 들어, 생생한 입면기 환각, 종종 두려움, 꿈과 같은 경험 (꾸벅꾸벅 졸고 잠에 빠지는 동안 및/또는 잠에서 깨는 동안 발생함), 및 자동 거동 (사람이 수면 에피소드 동안 기능 (잠꼬대, 물건 이동 등)을 계속

하지만 이러한 활동을 수행한 기억이 없이 깨어나는 경우 발생함)이 포함된다. 주간 수면, 수면 마비 및 입면 기 환각은 또한 기면발작증에 걸리지 않은 사람들, 예컨대 과도한 수면 부족으로부터 고통받는 사람들에서 발생한다. 탈력발작은 일반적으로 기면발작증에 대해 유일한 것으로 간주된다.

- <330> 현재 기면발작증에 사용가능한 치료는 선행 원인이 아니라 증상만을 치료한다. 탈력발작 및 REM-수면 증상에 대해, 항우울성 의약, 및 REM 수면을 저해하는 기타 약물을 처방한다. 졸립은 보통 자극제, 예컨대 메틸페니데이트 (리탈린(Ritalin)), 암페타민 (아데랄(Adderall)), 텍스트로암페타민 (텍세드린(Dexedrine)), 메탐페타민 (데소신(Desoxyn)), 모다피닐 (프로비길(Provigil)) 등을 사용하여 치료된다. 사용된 기타 의약은 코데인 및 셀레길린이다. 탈력발작은 클로미프라민, 이미프라민 또는 프로트리프틸린을 사용하여 치료되지만, 이것은 단지 심각한 경우에만 사용될 필요가 있다. 약물 감마-히드록시부티레이트 (GHB) (크시렘(Xyrem))는 기면발작증과 관련된 탈력발작 및 주간 과다 수면 둘다를 치료하기 위해 FDA (Food and Drug Administration)에 의해 미국에서 승인되어 있다.
- <331> 흥미롭게도, 모다피닐 (프로비길)은 최근 시상하부 히스타민 방출을 증가시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Ishizuka et al. Neurosci. Lett. 2003, 339, 143-146]).
- <332> 추가로, 비-이미다졸 히스타민 H3-수용체 길항제를 사용한 기면발작증의 전통적인 도베르만 모델을 사용하는 최근 연구는 히스타민 H3-수용체 길항제가 여러가지 탈력발작 공격 및 공격 지속기간을 감소시킬 수 있음을 나타냈다 (문헌 [Carruthers Ann. Meet. Eur. Histamine Res. Soc. 2004, Abs. p31]).
- <333> 간단하게, 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 주간 과다 수면과 연관된 상태, 예컨대 수면과다, 기면발작증, 수면 무호흡증, 시간대 변화 장애, 및 섬유근육통 및 다발성 경화증과 같은 주간 과다 수면과 연관된 기타 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Parmentier et al., J. Neurosci. 2002, 22, 7695-7711; Ligneau et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 287, 658-666]). 기타 상태에는, 교대 노동, 의료 장애, 정신병 장애, 기면발작증, 1차 수면과다 등으로 인한 과다 수면이 포함된다. 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 또한 교대 노동자, 수면 방해, 마취 후 그로기상태(grogginess), 약물처리로 인한 부작용으로서의 졸립, 군사 용도 등에서 각성 또는 불면증을 때때로 촉진하기 위해 사용될 수 있다.
- <334> 추가로, 각성은 주의력, 학습 및 기억을 비롯한 몇몇 뇌 기능을 위한 필요 조건이고, 환경적 도전에 반응하는 적절한 거동에 요구된다. 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 다양한 동물 모델에서 인지 성능을 증진시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Hancock and Fox in Milestones in Drug Therapy, ed. Buccafusco, 2003]). 이들 화합물은 전-인지체로서 사용될 수 있고, 불면증을 증가시킬 수 있다. 따라서, 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 노화 또는 퇴행성 장애 (여기서, 불면증, 주의력 및 기억은, 예를 들어, 알츠하이머병 또는 다른 치매에서와 같이 손상되어 있음)에 사용될 수 있다.
- <335> 알츠하이머병 (AD) (신경퇴행성 장애)은 치매의 가장 일반적인 원인이다. 이것은 신경정신과적 증상 및 행동 변화와 함께 진행성 인지 악화를 임상학적으로 특징으로 한다. 가장 두드러진 초기 증상은 기억 손실이고, 이는 보통 더 오래된 기억을 상대적으로 보존하면서 질병 진행을 꾸준히 더 진행시키는 부수적 망각으로서 나타난다. 장애가 진행됨에 따라, 인지 (지력) 손상은 언어 영역, 숙련된 운동기능 영역, 인식 영역, 및 뇌의 전두엽 및 측두엽과 밀접하게 관련된 기능 영역, 예컨대 의사-결정 및 계획 영역으로 확장된다. 증상적 이점, 특히 단기 기억 손상과 관련된 증상적 이점을 제공하는 약물이 존재하지만, AD에 대한 현행 치유가 존재하지 않는다. 이러한 약물에는 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질 (아리셉트(Aricept)), 갈란타민 (라자다인(Razadyne)) 및 리바스티그민 (엑셀론(Exelon)) 및 NMDA 길항제, 예컨대 메만틴이 포함된다.
- <336> 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 인지 장애 (문헌 [Passani et al. Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 618-625]), 간질 (문헌 [Vohora et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 2001, 68, 735-741]), 우울증 (문헌 [Perez-Garcia et al. Psychopharmacol. 1999, 142, 215-220]), 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD), (문헌 [Fox et al. Behav. Brain Res. 2002, 131, 151-61]) 및 정신분열증 (문헌 [Fox et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 313, 176-190])을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 적응증은 하기에 간단하게 기재되어 있다. 추가의 정보를 위해, 문헌 [Leurs et al., Nat. Rev. Drug. Discov. 2005, 4, 107-120], 및 [Vohora Investigational Drugs 2004, 7, 667-673]의 검토를 참조한다. 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 혼수 상태의 환자 또는 뇌-외상 환자에서 피질 활성화를 복구하기 위해 신규한 치료 접근법으로서 사용될 수 있다 (문헌 [Passani et al., Trends in Pharmacol. Sci. 2004, 25, 618-625]).
- <337> 상기 언급된 바와 같이, 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 간질을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수

있다. 간질 (중증 발작 장애로서 지칭됨)은 도발되지 않은 재발 발작을 특징으로 하는 만성 신경학상 상태이다. 이들의 활성 패턴의 관점에서, 발작은 부분성 발작 (초점성 발작) 또는 전신 발작으로서 기재될 수 있다. 부분성 발작은 뇌의 국부 부분만 포함하지만, 전신 발작은 전체 피질을 포함한다. 다수의 상이한 간질 증후군이 존재하고, 각각은 발작 유형, 정형적 발병 연령, EEG 발견, 치료 및 예후의 독특한 이 자신의 조합을 나타낸다. 일부의 일반적인 발작 증후군에는, 예를 들어, 영아 연속 (웨스트(West) 증후군), 소아기 결신 간질, 및 소아기 양성 초점성 간질 (양성 로날딕(Rolandic) 간질), 아동 간대성 간질, 측두엽 간질, 전두엽 간질 및 레녹스-가스토(Lennox-Gastaut) 증후군이 포함된다.

<338> 본 발명의 화합물은 다양한 공지된 약물과 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 발작을 예방하거나 또는 발작 빈도를 감소시키는 하나 이상의 약물과 함께 사용될 수 있으며, 여기에는 카르바마제핀 (일반 상표명 테그레톨(Tegretol)), 클로바잠 (프리슘(Frisium)), 클로나제팜 (클로노핀(Klonopin)), 에토숙시미드 (자론틴(Zarontin)), 펠바메이트 (펠바톨(Felbatol)), 포스페니토인 (세레빅스(Cerebyx)), 플루라제팜 (달만(Dalmane)), 가바펜틴 (뉴론틴(Neurontin)), 라모트리진 (라믹탈(Lamictal)), 레벤티라세탐 (케프라(Keppra)), 옥스카르바제핀 (트리렙탈(Trileptal)), 메페니토인 (메산토인(Mesantoin)), 페노바르비탈 (루미날(Luminal)), 페니토인 (딜란틴(Dilantin)), 프레가발린 (라이리카(Lyrica)), 프리미돈 (미솔린(Mysoline)), 나트륨 발프로에이트 (엠피림(Epilim)), 티아가빈 (가비트릴(Gabitril)), 토피라메이트 (토파막스(Topamax)), 발프로에이트 세미나트륨 (데파코트(Depakote)), 발프로산 (데파켄(Depakene), 콘볼렉스(Convulex)) 및 비가바트린 (사브릴(Sabril))이 포함된다. 다른 약물은 활성 발작을 중단시키거나 또는 발작 동요를 저지하기 위해 보통 사용되며, 여기에는 디아제팜 (발륨(Valium)) 및 로라제팜 (아티반(Ativan))이 포함된다. 난치성 간질 중첩 증의 치료에만 사용되는 약물에는 파르알데히드 (파랄(Paral)) 및 펜토바르비탈 (넵탈(Nembutal))이 포함된다.

<339> 상기 언급된 바와 같이, 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 치료의 단독 작용제로서 사용될 수 있거나, 또는 다른 작용제와 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 보호라 등(Vohora et al.)은, 히스타민 H3-수용체 길항제가 항간질성 약물, 항발작성 약물로서 작용하고, 또한 유효량 미만의 공지된 항간질성 약물과의 조합으로 유효량 미만의 H3-수용체 길항제의 효과를 나타낼 수 있음을 밝혀냈다 (문헌 [Vohora et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 2001, 68, 735-741]).

<340> 문헌 [Perez-Garcia et al., Psychopharmacol. 1999, 142, 215-220]에서는 불안증 (상승된 십자-미로) 및 우울증 (강제 수영 시험)의 실험 마우스 모델에 대한 히스타민 H3-수용체 효능제 및 길항제의 능력을 시험하였다. 상기 문헌에서 상기 화합물이 불안증 모델에 대해 유의한 효과를 갖지 않지만, H3-수용체 길항제가 우울증 모델에서는 유의한 용량-의존성 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 항우울 효과를 가질 수 있다.

<341> 임상학적 우울증은 개인의 사회적 기능 및/또는 일상 생활의 활동을 파괴하는 시점까지 진전된 슬픔 또는 울병의 상태이다. 임상학적 우울증은 집단의 약 16%에 대해 이들의 생활에 있어서 하나 이상의 원인에 따라 영향을 미친다. 임상학적 우울증은 현재 미국 뿐만 아니라 다른 나라에서의 무력감의 유도성 원인이고, WHO (World Health Organization)에 따르면 2020년까지 (심장 질환 후) 세계적인 무력감의 제2 유도성 원인이 되는 것으로 여겨진다.

<342> 본 발명의 화합물은 다양한 공지된 약물과 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 우울증 증상을 완화시킬 수 있는 현재 구입가능한 하나 이상의 약물과 함께 사용될 수 있다. 여기에는, 예를 들어 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI), 예컨대 나르딜(Nardil) 또는 모클로베미드 (마네릭스(Manerix)), 트리스클릭 항우울제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 예컨대 플루옥세틴 (프로작(Prozac)), 파록세틴 (팍실(Paxil)), 에스시탈로프람 (렉사프로(Lexapro)) 및 세르트랄린 (몰로프트(Zoloft)), 노르에피네프린 재흡수 억제제, 예컨대 레복세틴 (에드로낙스(Edronax)), 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 예컨대 벤라팍신 (에펙소르(Effexor)) 및 둘록세틴 (심발타(Cymbalta))가 포함된다.

<343> 상기 언급된 바와 같이, 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD)를 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 정신병-IV-TR의 진단 및 통계 입문서에 따르면, ADHD는 대부분 7세 이전의 경우인 유년시절에 발생하는 발달 장애로서, 발달학적으로 부적절한 수준의 부주의 및/또는 과활성-충동적 거동을 특징으로 하고, 하나 이상의 주요 생활 활동, 예컨대 가족, 동년배, 교육적, 직업적, 사회적 또는 적응적 기능을 손상시킨다. ADHD는 또한 성인에서도 진단될 수 있다.

<344> ADHD를 치료하기 위해 사용된 1차 의약은 대부분 자극제이고, 집중, 주의 및 충동 조절에 책임이 있는 뇌의 영역을 자극함으로써 작용한다. 종종 과활성을 특징으로 하는 증후군을 치료하기 위한 자극제의 사용은, 때때로

역설적 효과로서 나타나지만, 자극제가 개체가 더 큰 자가-조절을 갖도록 허용하는 뇌 억제 메카니즘 및 자가-조직화 메카니즘을 활성화시킨다는 점에서 실제 역설이 존재하지 않는다. 사용된 자극제에는, 예를 들어, 메틸페니데이트 (리탈린, 리탈린 SR 및 리탈린 LA로서 판매됨), 메타데이트(Metadate), 메타데이트 ER, 메타데이트 CD, 콘서트타(Concerta), 포칼린(Focalin), 포칼린 XR 또는 메틸린이 포함된다. 자극제에는 또한, 예를 들어, 암페타민, 예컨대 텍스트로암페타민 (텍세드린(Dexedrine), 텍세드린 스팅스(Levamisul)), 아데랄(Adderall) 및 아데랄 XR (텍스트로암페타민과 라에보암페타민 염의 혼합물)에 대한 상표명)로서 판매됨), 메탐페타민 (데소신(Desoxyn)으로서 판매됨), 부프로피온, 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (상표명 웰부트린(Wellbutrin)으로 시판됨)가 포함된다. ADHD를 투여하기 위한 비-자극제 의약품은 아토목세틴 (스트라테라(Strattera)로서 판매됨) (노르에피네프린 재흡수 억제제)이다. 때때로 ADHD를 위해 사용되는 기타 약물에는, 예를 들어, 벤즈페타민, 프로비길/알레르텍/모다피닐(Provigil/Alertec/modafinil) 및 클로니딘이 포함된다. 최근, ADHD에 대한 래트 퍼프(pup) 모델에서, 히스타민 H3-수용체 길항제가 적어도 메틸페니데이트 (리탈린)만큼 효과적이었다고 보고된 바 있다 (문헌 [Hancock and Fox in Milestones in Drug Therapy, ed. Buccafusco, 2003]). 본 발명의 화합물은 다양한 공지된 약물과 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 ADHD 및 관련 장애를 치료하기 위해 사용된 하나 이상의 약물과 함께 사용될 수 있다.

<345> 상기 언급된 바와 같이, 히스타민 H3-수용체 길항제 및 역효능제는 정신분열증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 정신분열증은 지각력 또는 사실 표현에서의 손상, 및 유의한 사회적 또는 직업적 기능장애를 특징으로 하는 정신병을 설명한 정신의학적 진단이다. 치료되지 않은 정신분열증을 경험한 사람은 전형적으로 와해된 사고의 증명 및 망상 또는 환청의 경험을 특징으로 한다. 상기 장애가 주로 인지에 영향을 미치는 것으로 생각되지만, 이것은 또한 만성적인 거동 및 감정 문제점에 기여할 수 있다. 정신분열증은 종종 "양성" 및 "음성" 증상으로 설명된다. 양성 증상에는, 망상, 환청 및 사고 장애가 포함되고, 전형적으로 정신병 징후로서 언급된다. 음성 증상은, 이들이 정상적인 특성 또는 능력이 부족하거나 또는 부재하고 단조롭거나 둔화되거나 또는 위축된 정서 및 감정, 언어 빈곤 및 동기 부족과 같은 특징을 포함하는 것으로 여겨지기 때문에 이와 같이 명명된다. 정신분열증의 일부 모델에는, 제3 그룹에서의 형태적 사고 장애 및 계획 난점인 "혼돈 증후군"이 포함된다.

<346> 정신분열증을 위한 약리학적 1차 요법은 보통 항정신병 약의 용도이다. 항정신병 약은 정신병의 양성 증상으로부터의 증상 완화를 제공하는 것으로만 생각된다. 더욱 새로운 부정형 항정신병 약 (예컨대, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 지프라시돈 및 아리피프라졸)은 보통 이들의 유리한 부작용 프로파일로 인해 더 오래된 정형 항정신병 약 (예컨대, 할로페리돌, 할로페리돌) 보다 바람직하다. 부정형 항정신병제가 종래의 항정신병제보다 추체외로 부작용 및 자발성 운동장애와 덜 연관된 경우, 이러한 부류의 일부 작용제 (특히, 올란자핀 및 클로자핀)는 적절한 약리요법을 선택하는 경우 고려되어야만 하는 대사적 부작용, 예컨대 체중 증가, 고혈당증 및 고트리글리세리드혈증과 연관된 것으로 나타난다.

<347> 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 비만증을 치료하기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Hancock, Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 1190-1197]). 음식 흡수에서 뉴런 히스타민의 역할은 수년동안 수립되었고, 뉴런 히스타민 방출 및/또는 신호전달은 공급 순환에서 공지된 조절제, 예컨대 랩틴, 아밀린 및 볼베신의 식욕 감퇴 작용과 관련되어 있다. 뇌에서, H3-수용체는 시상하부에서 히스타민 방출의 조절과 관련된다. 추가로, 동일계내 혼성화 연구는 래트 갈색 지방세포 조직에서 히스타민 H3-수용체 mRNA 발현을 나타내고, 열발생 조절에서 작용하는 것으로 나타난다 (문헌 [Karlstedt et al., Mol. Cell. Neurosci. 2003, 24, 614-622]). 추가로, 히스타민 H3-수용체 길항제는 비만증의 다양한 전임상적 모델에서 관찰되고, 마우스에서 음식 흡수 감소, 체중 감소 및 전체 체지방 감소에 효과적인 것으로 나타났다 (문헌 [Hancock, et al. Eur. J. Pharmacol. 2004, 487, 183-197]). 비만증 치료를 위해 사용되는 가장 일반적인 약물은 시부트라민 (메리디아(Meridia)) 및 오를리스타트 (엑세니칼(Xenical))이며, 둘다 제한된 효과 및 유의한 부작용을 갖는다. 따라서, 신규 항비만제, 예컨대 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제가 필요하다.

<348> 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 알레르기성 비염 및 비충혈을 비롯한 상위 기도 알레르기 반응을 치료하기 위해 사용될 수 있다 (미국 특허 제5,217,986호; 제5,352,707호 및 제5,869,479호). 알레르기성 비염은 다수의 사람들에게 영향을 미치는 빈번하게 발생하는 만성 질환이다. 정량 PCR에 의한 말초에서의 히스타민 H3-수용체 발현에 대한 최근 분석은 H3-수용체 mRNA가 인간 비내 점막에서 풍부하게 발현되는 것으로 나타났다 (문헌 [Varty et al. Eur. J. Pharmacol. 2004, 484, 83-89]). 추가로, 비충혈 제거 고양이 모델에서, 히스타민 H3-수용체 길항제와 H1 수용체 길항제 클로르페니라민의 조합물은 아드레날린성 효능제에 대해 보여지는 고혈압 효과 없이 유의한 비충혈 제거를 나타낸다. (문헌 [McLeod et al. Am. J. Rhinol. 1999, 13, 391-399]).

따라서, 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 단독으로, 또는 알레르기성 비염 및 비출혈의 치료를 위한 H1 수용체 차단제와 조합하여 사용할 수 있다.

<349> 히스타민 H3-수용체 길항제 또는 역효능제는 통증의 치료를 위한 치료 잠재성을 갖는다 (문헌 [Medhurst et al. Biochemical Pharmacology (2007), 73(8), 1182-1194]).

<350> 제약 조성물

<351> 본 발명의 추가 측면은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<352> 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합한 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 포함한다.

<353> 제제는 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 필요한 비율로 균일하게 혼합하고, 이어서 생성된 혼합물을 필요에 따라 원하는 형태로 형성함으로써 제조될 수 있다.

<354> 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용가능한 습윤제, 정제화 활제 및 봉해제는 경구 투여용 정제 및 캡슐제로 사용될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 용액제, 유액제, 수성 또는 오일성 현탁액제, 및 시럽제의 형태일 수 있다. 다르게는, 경구 제제는 사용 전에 물 또는 또다른 적합한 액상 비히클과 재구성될 수 있는 건식 분말의 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일 포함), 보존제, 및 향미제 및 착색제는 액상 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는, 본 발명의 화합물을 적합한 액상 비히클 중에 용해시키고 상기 용액을 여과 멸균시킨 후에 적절한 바이알 또는 앰플을 채우고 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 투여 형태를 제조하기 위해 당업계에서 공지된 많은 적절한 방법의 몇몇 예만이 존재한다.

<355> 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 기술을 이용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 언급된 것 이외의 적합한 제약상 허용가능한 담체가 당업계에 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)]를 참조한다.

<356> 예방 또는 치료에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물이 별법의 용도에서 원료 화합물질 또는 순수한 화합물질로서 투여될 수 있는 것이 가능하지만, 그러나 본 발명의 화합물 또는 활성 성분이 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다.

<357> 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 하나 이상의 이의 제약상 허용되는 담체 및/또는 예방 성분을 포함하는 제약 제제를 제공한다. 담체(들)는, 제제의 다른 성분과 용화성이고 이의 수용자에게 과도하게 유해하지 않아야 한다는 관점에서 "허용가능"해야만 한다.

<358> 제약 제제는 경구, 직장, 비내, 국소 (구강 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나, 또는 흡입, 취입에 의한 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태로 포함한다. 경피 패치는 약물을 최소 분해시켜 효과적인 방식으로 흡수되는 약물을 제공함으로써 약물을 제어된 속도로 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 불침투성 후면층, 단일 압력 민감성 점착제, 및 방출 라이너를 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업계의 일반적인 기술자는 당업자의 필요에 따라 목적하는 효율적인 경피 패치를 제조하기 위한 적합한 기술을 이해하고 인정할 것이다.

<359> 따라서, 본 발명의 화합물은 종래의 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 제약 제제 및 이의 단위 투여 형태로 놓일 수 있고, 이러한 형태에서 고체, 예컨대 정제 또는 충전 캡슐제, 또는 액체, 예컨대 용액제, 현탁액제, 유액제, 엘릭시르, 젤제 또는 이를 충전시킨 캡슐제로서, 경구 사용을 위한 모든 형태, 직장 투여를 위한 좌약제의 형태, 또는 비경구 (피하 포함) 사용을 위한 멸균 주사가능한 용액의 형태로 사용될 수 있다. 상기 제약 조성물 및 이의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분을 함유한 또는 함유하지 않은 통상의 비율의 통상의 성분을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 의도된 일일 투여량 범위에 해당하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.

<360> 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 현탁액제 또는 액제의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 특정량의 활성 성분을 함유한 투여 단위의 형태로 제조된다. 상기 투여 단위의 예에는, 통상의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로

스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시 메틸-셀룰로스; 및 활제, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유한 캡슐제, 정제, 산제, 과립제 또는 현탁액제가 있다. 활성 성분은 또한 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있고, 여기서, 예를 들어 염수, 텍스트 로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다.

<361> 본 발명의 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서, 특히 히스타민 H₃-수용체 조절제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 "제약 조성물" 부분에서 정의되고, 일반적으로 제약상 이점을 제공하지 않는 것으로 인지되는 "불활성 성분"과 반대로 주로 약리학적 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미하는 것으로 의도된다.

<362> 본 발명의 화합물을 사용하는 경우의 용량은 광범위한 한계 내에서 다양할 수 있고, 통상적이고 의사에게 공지되어 있으며, 상기 용량은 각각의 개별적인 경우에 개별 조건에 대해 적합해지도록 한다. 이것은, 예를 들어, 치료하고자 하는 질병의 본질 및 경증도에 따라, 환자의 상태에 따라, 사용되는 화합물에 따라, 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지에 따라, 또는 본 발명의 화합물 이외에도 추가의 활성 화합물이 투여되는지에 따라 좌우된다. 본 발명의 대표적인 용량에는, 이에 제한되지 않지만, 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg, 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg이 포함된다. 다중 용량, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량은, 특히 상대적으로 대량이 필요할 것으로 여겨지는 경우, 하루 동안 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 환자의 주치의 또는 간병인으로부터 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이, 본원에 기재된 용량의 이상 또는 이하로 다양하게 할 필요가 있을 수 있다.

<363> 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분의 양, 또는 이의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 상태의 본질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 다양할 것이고, 궁극적으로 수행 의사 또는 임상학자의 판단에 따를 것이다. 일반적으로, 당업자는, 어떻게 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 얻어진 생체내 데이터를 인간과 같은 또다른 모델에서의 데이터로 추정하는지를 이해한다. 일부 환경에서, 이러한 추정은 단지 포유동물, 바람직하게는 인간과 같은 또다른 모델에 필적하는 동물 모델의 체중을 기준으로 할 수 있지만, 보다 빈번하게는, 이러한 추정은 단순히 체중만을 기준으로 하지 않으며, 다양한 인자를 포함한다. 대표적인 인자에는, 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이상태 및 의료 상태, 질환의 경증도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 사용된 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 프로파일, 약물 전달 시스템이 활용되는지, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지, 또는 예방이 수행되는지, 또는 본 발명의 화합물 이외에 및 약물 조합물의 부분으로서 추가의 활성 화합물이 투여되는지가 포함된다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여량 섭생은 상기 언급된 바와 같은 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 사용된 실제 투여량 섭생은 매우 다양할 수 있고, 이에 따라 바람직한 투여량 섭생으로부터 벗어날 수 있고, 당업자는, 이러한 전형적인 범위를 벗어나는 투여량 또는 투여량 섭생이 시험될 수 있고, 적절한 경우 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 인지할 것이다.

<364> 바람직한 용량은 통상적으로 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 하루 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로서 제공될 수 있다. 하위-용량 자체는 추가로, 예를 들어 다수의 불연속적인 느슨하게 구분되는 투여로 더 분할될 수 있다. 일일 용량은, 특히 비교적 대량을 투여하는 경우, 적절하다면 수회, 예를 들어 2, 3 또는 4회 부분 투여로 분할될 수 있다. 적절하다면, 개체의 거동에 따라, 표시된 일일 용량의 이상 또는 이하를 벗어날 필요가 있을 수 있다.

<365> 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 활성 성분으로서 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있음이 당업자들에게 명백할 것이다.

<366> 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체의 선택은 고체, 액체, 또는 둘다의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제제에는, 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌약제 및 분산성 과립제가 포함된다. 고체 담체는 하나 이상의 성분일 수 있고, 이것은 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다.

<367> 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물 중에 있는 미분된 고체이다.

<368> 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적하는 외형 및 크기로 압축된다.

- <369> 산제 및 정제는 다양한 비율의 활성 화합물의 양을 함유할 수 있다. 산제 또는 정제 중의 대표량은 0.5 내지 약 90%의 활성 화합물을 함유할 수 있지만; 그러나, 당업자는 이들 범위 이외의 양이 필요한 경우도 인지할 것이다. 산제 및 정제를 위한 적합한 담체는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 담체를 함유한 또는 함유하지 않은 활성 성분은 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 담체와 연합되어 있다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지제는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.
- <370> 좌약제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터와의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해 그 안에서 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 통상의 크기 주형에 붓고 냉각시킴으로써 고체화시킨다.
- <371> 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유한 페서리, 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트, 발포제 또는 분무제로서 존재할 수 있다.
- <372> 액체 형태 제제에는 용액제, 현탁액제 및 유액제, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 예를 들어, 비경구 주사 액상 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액제로서 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 현탁액제 수성 또는 유성 현탁액제는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매, 예를 들어, 용액로서의 1,3-부탄디올 중 멸균 주사가 가능한 용액제 또는 현탁액제일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균 고정유는 편리하게는 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 비자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산은 주사가 가능한 제제에서의 용도가 밝혀져 있다.
- <373> 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 애플, 미리 채워진 시린지, 소부피 주입에서의 단위 용량 형태, 또는 첨가된 보존제를 함유한 다중-용량 용기로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액제, 용액제 또는 유액제와 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 형태화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 분리 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 산제 형태일 수 있고, 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열물질-무함유수로 구성한다.
- <374> 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물 중에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.
- <375> 경구 사용에 적합한 수성 현탁액제는 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 레진, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 기타 공지되어 있는 현탁화제와 함께 물 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다.
- <376> 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태에는, 용액제, 현탁액제 및 유액제가 포함된다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산화제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- <377> 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고제, 크림제 또는 로션제로서, 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.
- <378> 연고제 및 크림제는, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있다. 로션제는 수성 또는 유성 기재와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산화제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.
- <379> 입에서의 국소 투여에 적합한 제제에는 향미 기재, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지제; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기재 중에 활성 성분을 포함하는 향정; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함한 구강세정제가 포함된다.
- <380> 용액제 또는 현탁액제는 통상의 수단, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 분무기를 사용하여 비강에 직접 도포된다. 제제는 단일 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 다중 투여 형태에서, 이것은 적절한

용액제 또는 현탁액제의 미리 결정된 부피를 환자에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 분무기의 경우에, 이것은 예를 들어 계량 원자화 분무 펌프의 수단에 의해 달성될 수 있다.

<381> 호흡기로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진체를 함유한 가압 액으로 제공된다. 이들을 포함한 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물이 에어로졸로서, 예를 들어 비내 에어로졸로서 또는 흡입에 의해 투여되는 경우, 이것은 분무기, 네블라이저, 펌프 네블라이저, 흡입기, 계량 흡입기 또는 건분말 흡입기를 이용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서의 본 발명의 화합물의 투여를 위한 제약 형태는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들의 제조를 위해, 예를 들어, 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액 중 본 발명의 화합물 용액제 또는 분산액제는 통상의 첨가제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산화제 등을 사용하여 사용될 수 있고, 적절한 경우, 통상의 추진체, 예를 들어 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로메탄 등이 포함된다. 에어로졸은 통상적으로 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 공급에 의해 제어될 수 있다.

<382> 비내 제제를 비롯한, 호흡기로의 투여를 위해 의도된 제제에서, 화합물은 일반적으로 작은 입도, 예를 들어 10 μm 이하를 가질 것이다. 이러한 입도는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어 미세화에 의해 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적용되는 제제가 사용될 수 있다.

<383> 별법으로, 활성 성분은 건분말, 예를 들어, 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 중의 화합물 분말 혼합물의 형태로 제공될 수 있다. 통상적으로 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지를, 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩으로 제조될 수 있다.

<384> 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유한 단위 용량으로 하위분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 상기 패키지는 분할된 양의 제제, 예컨대 패키징된 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 또는 이것은 적절한 수의 임의의 패키징된 형태일 수 있다.

<385> 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐제, 및 정맥내 투여를 위한 액제가 바람직한 조성물이다.

<386> 본 발명에 따른 화합물은 임의로는 무기산 및 유기산을 비롯한 제약상 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 제약상 허용되는 산 부가염을 비롯한 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 대표적인 산에는, 이에 제한되지 않지만, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 옥살산, 판산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 술피르산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산 등, 예컨대 문헌 [Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)] (전문이 본원에 참고로 포함됨)에 열거된 이러한 제약상 허용되는 염에 대한 것들이 포함된다.

<387> 산 부가염은 화합물 합성의 바람직한 생성물로서 수득될 수 있다. 다르게는, 유리 염기, 및 용매를 증발시키거나 또는 다르게는 염 및 용매를 분리함으로써 단리되는 염은 적절한 산을 함유한 적합한 용매 중에 용해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 문헌 [Polymorphism in Pharmaceutical Solids, edited by Harry G. Brittain, Marcel Dekker, New York, 1999] (이의 전문은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 방법과 같은 당업자들에게 공지된 방법을 이용하여 표준 저분자량 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다.

<388> 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 공지된 특정 화학 기를 갖도록 변형된 화합물을 지칭하며, 개체에 투여되는 경우 이들 기는 생체변환을 경험하여 모 화합물을 제공한다. 따라서, 전구약물은 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 비독성 보호기를 함유하여 화합물의 성질을 변경시키거나 제거하는 본 발명의 화합물로서 여겨질 수 있다. 하나의 일반적인 측면에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 사용된다. 철저한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drug as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series]; 및 [Bioreversible Carrier in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되고, 상기 두 문헌 모두 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

<389> 본 발명의 일부 실시양태는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물을 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 공지된 제약 제제 및 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 "조합-요법"을 위한 제약 조성물을 생성하는 방법을 포함한다.

- <390> 히스타민 H3-수용체 조절제를 제약 조성물 중 활성 성분으로서 사용하는 경우, 인간에서 뿐만 아니라 인간이 아닌 기타 포유동물에서의 사용을 의도함을 주의한다. 사실, 동물 보건 영역에서의 최근 진보는 가축 (예를 들어, 고양이 및 개) 및 기타 가축 (예를 들어, 소, 닭, 어류 등)에서의 H3-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 활성제, 예컨대 히스타민 H3-수용체 조절제의 사용을 위해 제공된 고려사항을 요구한다. 당업자들은 이러한 세팅에서 상기 화합물의 용도에 대해 용이하게 이해하는 것으로 여겨진다.
- <391> **기타 유용성**
- <392> 본 발명의 또다른 목적은, 인간을 비롯한 조직 샘플에서 히스타민 H3-수용체를 국지화시키고 정량화하기 위해, 및 히스타민 H3-수용체를 리간드 방사능-표지된 화합물의 억제 결합에 의해 확인하기 위해, 방사능-이미지화에서 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 분석 둘다에서 유용한 방사능-표지된 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명의 목적은 이러한 방사능-표지된 화합물을 포함한 신규 H3-수용체 분석법을 개발하는 것이다.
- <393> 본 발명은 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. "동위원소적으로" 또는 "방사능-표지된" 화합물은 본원에 개시된 화합물과 동일한 것이지만, 실제로 하나 이상의 원자는 자연에서 가장 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종에는, 이에 제한되지 않지만, ^2H (또한 중수소에 대해 D로 기재됨), ^3H (또한 삼중수소에 대해 T로 기재됨), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 가 포함된다. 본 발명의 방사능-표지된 화합물에 포함된 방사성핵종은 방사능-표지된 화합물의 특정 적용에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 히스타민 H3-수용체 표지화 및 경쟁 분석을 위해, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I 또는 ^{35}S 를 혼입한 화합물은 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사능-이미지화 적용을 위해서는, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 일반적으로 가장 유용할 것이다.
- <394> "방사능-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 1종 이상의 방사성핵종이 혼입된 화학식 Ia의 화합물임이 이해되고; 일부 실시양태에서 방사성핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <395> 특정 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종 ^3H 및/또는 ^{14}C 동위원소는 이러한 연구에서 유용하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소)을 수득할 수 있고, 따라서 일부 환경에서 바람직할 것이다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약에 대해 동위원소 표지된 시약을 치환함으로써 하기 도면 및 실시예에 개시된 절차와 유사한 하기 유사 절차에 의해 제조될 수 있다. 유용한 기타 합성 방법은 하기에 논의된다. 추가로, 본 발명의 화합물에서 나타난 모든 원자가 이러한 원자의 가장 일반적으로 발생하는 동위원소 또는 더 적은 방사성-동위원소 또는 비방사성활성 동위원소일 수 있음을 이해해야 한다.
- <396> 방사성-동위원소를 유기 화합물 내로 혼입하는 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용가능하고 당업계에 공지되어 있다. 이들 합성 방법, 예를 들어, 활성 수준의 삼중 수소를 표적 분자 내로 혼입하는 합성 방법은 하기와 같다:
- <397> A. 삼중수소 기체를 사용한 촉매적 환원 - 이 절차는 보통 높은 특이적 활성 생성물을 수득하고, 할로젠화 또는 불포화 전구체를 요구한다.
- <398> B. 나트륨 보로하이드라이드 [^3H]를 사용한 환원 - 이 절차는 다소 저렴하고, 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 요구한다.
- <399> C. 리튬 알루미늄 수소화물 [^3H]을 사용한 환원 - 이 절차는 거의 이론상의 특이적 활성으로 생성물을 제공한다. 이것은 또한 알데히드, 케톤, 락톤, 에스테르 등과 같은 환원성 관능기를 함유한 전구체를 요구한다.
- <400> D. 삼중수소 기체 노출 표지 - 이 절차는 적합한 촉매의 존재하에 삼중수소 기체에 대해 교환가능한 양성자를 함유한 전구체를 노출시키는 것을 포함한다.
- <401> E. 요오드화메틸 [^3H]를 사용한 N-메틸화 - 이 절차는 보통, 적절한 전구체를 높은 특이적 활성의 요오드화메

틸 (^3H)로 처리함으로써 O-메틸 또는 N-메틸 (^3H) 생성물을 제조하기 위해 사용된다. 이 방법은 일반적으로 더 높은 특이적 활성, 예컨대 예를 들어, 약 70-90 Ci/mmol을 위해 허용된다.

<402> 활성 수준의 ^{125}I 를 표적 분자내로 혼입하기 위한 합성 방법은 하기를 포함한다:

<403> A. 샌드마이어(Sandmeyer) 및 유사 반응 - 이 절차는 아릴 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 테트라플루오로보레이트 염으로 변형한 후, Na^{125}I 를 사용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변형시킨다. 대표적인 절차는 문헌 [Zhu, G-D. and co-workers in J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948]에 보고되어 있다.

<404> B. 페놀의 오르토 ^{125}I 요오드화 - 이 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266]에 기재된 바와 같이 페놀의 오르토 위치에 ^{125}I 의 혼입을 위해 허용된다.

<405> C. ^{125}I 를 사용한 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환 - 이 방법은 일반적으로 2단계 방법이다. 첫번째 단계는, 트리알킬주석할라이드 또는 헥사알킬주석 [예를 들어, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]의 존재하에, 예를 들어, Pd 촉매화 반응 [즉 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]에 의해 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드를 상응하는 트리-알킬 주석 중간체로 전환시키는 것이다. 대표적인 절차는 문헌 [Le Bas, M.-D. and co-workers, J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282]에 보고된 바 있다.

<406> 화학식 Ia의 방사능표지된 히스타민 H3-수용체 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반적인 용어에서, 새로 합성된 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 이의 능력이 "화학식 Ia의 방사능-표지된 화합물"의 H3-수용체로의 결합을 감소시키는 것으로 평가될 수 있다. 따라서, 히스타민 H3-수용체에 결합하는, "화학식 Ia의 방사능-표지된 화합물"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 이의 결합 친화성과 직접 관련된다.

<407> 본 발명의 화합물은 표지된 히스타민 H3-수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 500 μM 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 100 μM 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 10 μM 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 화합물의 IC_{50} 은 약 1 μM 미만이고, 또다른 실시양태에서 표지된 억제제의 IC_{50} 은 약 0.1 μM 미만이다.

<408> 개시된 수용체 및 방법의 기타 용도는 특히 본 개시물의 검토를 기준으로 당업자들에게 명백할 것이다.

<409> 인지될 것과 같이, 본 발명의 방법의 단계는 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행될 필요가 없다. 추가의 목적, 이점 및 본 발명의 신규 특징은 하기 실시예의 실험에 따라 당업자들에게 명백할 것이고, 이것은 설명적인 것으로 의도되지만, 제한을 의도하지는 않는다.

실시예

<410> 실시예 1: 본 발명의 화합물의 합성

<411> 본 발명의 화합물에 대한 설명적인 합성은 도 1 내지 도 7에 나타냈다 (여기서, 기호는 본 개시물 전체에 사용된 바와 동일한 정의를 가짐).

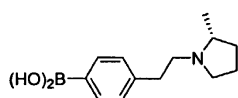
<412> 본 발명의 화합물 및 이들의 합성은 추가로 하기 실시예에 의해 설명된다. 하기 실시예는 본 발명을 추가 정의하기 위해 제공되지만, 본 발명은 이들 실시예의 상세사항에 한정되지 않는다. 본원 (상기 및 하기)에 개시된 화합물은 CS 캠프로우 울트라 버전(ChemDraw Ultra Version) 7.0.1, 오토놈 버전(AutoNom version) 2.2에 따라 명명된다. 특정 예에서는 일반명이 사용되고, 이러한 일반명이 당업자들에게 의해 인지될 것으로 이해된다.

<413> 화학: 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 4개 핵 자동 스위칭가능한(switchable) 프로브 및 z-구배가 장착된 바리안 머큐리(Varian Mercury) Vx-400, 또는 QNP (Quad Nucleus Probe) 또는 BBI (Broad Band Inverse) 및 z-구배가 장착된 브루커 아밴스(Bruker Avance)-400 상에서 기록하였다. 화학 이동은 기준으로서 사용된 진류 용매 신호를 갖는 백만 당 부 (ppm)로 나타냈다. NMR 약어는 하기와 같이 사용된다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, br = 넓음, dt = 삼중선의 이중선, td = 이중선의 삼중선, dd = 이중선의 이중선, ddd = 이중선의 이중선의 이중선. 마이크로파 조사는 스미쓰 신티사이저(Smith Synthesizer)TM 또는 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer)TM (퍼스날 케미스트리(Personal Chemistry))를 사용하여

수행하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 60 F₂₅₄ (머크) 상에서 수행하고, 정제용 박층 크로마토그래피 (정제용 TLC)는 PK6F 실리카 겔 60 Å 1 mm 플레이트 (와트만(Whatman)) 상에서 수행하고, 컬럼 크로마토그래피는 구조토 60, 0.063-0.200 mm (머크)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 수행하였다. 증발을 감압하에 부치(Buchi) 회전 증발기 상에서 수행하였다. 셀라이트 545®는 팔라듐 정제 동안 사용하였다.

<414> LCMS 스펙: HPLC-펌프: LC-10AD VP, 시마즈 인크.(Shimadzu Inc.); HPLC 시스템 제어기: SCL-10A VP, 시마즈 인크.; UV-검출기: SPD-10A VP, 시마즈 인크.; 오토샘플러: CTC HTS, PAL, 립 사이언티픽(Leap Scientific); 질량 분석계: 터보 이온 분무 공급원을 갖는 API 150EX, AB/MDS Sciex; 소프트웨어: 분석자 1.2.

<415> 실시예 1.1: 중간체 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산의 제법



<416>

<417> 단계 A: 중간체 4-브로모펜에틸 메탄술포네이트의 제법

<418> 4-브로모펜에틸 알콜 (38.9 g, 193 mmol)을 DCM (193 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (40.4 mL, 290 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (18 mL, 232 mmol)를 첨가 잘대기를 통해 적가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 용해시키고, 1 M HCl로 2회 (각각 100 mL) 세척한 다음, 염수, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물 (54.0 g)을 정량 수율로 수득하였다.

<419> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.89 (s, 3 H), 3.02 (t, J = 6.82 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 6.82 Hz, 2 H), 7.03 - 7.17 (m, 2 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H).

<420> 단계 B: 중간체 (R)-1-(4-브로모펜에틸)-2-메틸피롤리딘의 제법

<421> 4-브로모펜에틸 메탄술포네이트 (12.2 g, 43.8 mmol)를 아세토니트릴 (88 mL) 중에 용해시켰다. 탄산나트륨 (6.04 g, 57.0 mmol)을 첨가한 다음, (R)-(-)-2-메틸피롤리딘 (4.48 g, 52.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가온시키고 밤새 교반하였다. 탄산나트륨을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조질 잔류물을 에틸 아세테이트 (약 200 mL) 중에 재현탁시키고, 1 M HCl (75 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 1 M HCl로 추가 3회 (각각 30 mL) 추출하였다. HCl 층을 합치고, 탄산나트륨을 첨가하여 염기성 (pH 약 10)으로 만들었다. 염기성 수성층을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 50% 수산화나트륨 1 mL를 수성층에 첨가한 다음, 이것을 DCM으로 3회 (각각 50 mL) 추출하였다. DCM 층을 합치고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일 (10.2 g, 87% 조질 수율)을 수득하였다. 조질 오일을 에틸 아세테이트에 이어 에틸 아세테이트 중 0-10% MeOH로 용출하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 화합물 (8.85 g, 75%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

<422> C₁₃H₁₈BrN에 대한
정확한 질량 계산치: 267.1, 실측치: LCMS m/z = 268.0 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.15 (d, J = 6.06 Hz, 3 H), 1.37 - 1.53 (m, 1 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 1.94 - 2.07 (m, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 2.35 - 2.48 (m, 1 H), 2.68 - 2.91 (m, 2 H), 2.98 - 3.11 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 7.38 - 7.48 (m, 2 H).

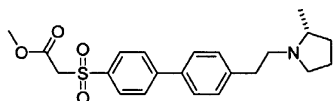
<423> 단계 C: 중간체 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산의 제법

<424> (R)-1-(4-브로모펜에틸)-2-메틸피롤리딘 (2.16 g, 8.04 mmol)을 아르곤하에 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M, 6.53 mL, 10.4 mmol)을 서서히 첨가하였다. 90분 동안 교반한 후에, 트리이소프로필보레이트 (7.42 mL, 32.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 유지하였다. 이것을 실온으로 가온시키고 1.5시간 동안 교반하였다. 흐린 반응 혼합물을 1 M HCl 40 mL로 토크하였다. THF를 감압하에 제거하였다. 50% 수산화나트륨을 사용하여, 남아있는 수용액을 염기성 (pH 약 8)으로 만들고, 에틸 아세테이트로 2회 (각각 50 mL), 추가로 DCM으로 3회 (각각 50 mL) 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 황색 발포체 1.70 g을 수득하였다. 발포체를 Et₂O (2×20 mL)로 연화처리하고, 고진공하에 건조시켜 표제 화합물 (1.19 g, 64% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

$C_{13}H_{20}BNO_2$ 에 대한 정확한 질량 계산치:

233.2, 실측치: LCMS $m/z = 234.2$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.25 (d, $J = 6.32$ Hz, 3 H), 1.49 - 1.61 (m, 1 H), 1.80 - 1.97 (m, 2 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H), 2.61 - 2.74 (m, 2 H), 2.76 - 2.98 (m, 3 H), 3.19 - 3.45 (m, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.48 - 7.62 (m, 2 H).

실시예 1.2: {4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-아세트산 메틸 에스테르 (화합물 19)의 제법



단계 A: 중간체 2-비페닐-4-일-에탄올의 제법

0°C에서 THF (250 mL) 중 4-비페닐아세트산 (20.0 g, 94.2 mmol)을 함유한 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에 보란 THF 착물 (240 mL, 240 mmol)을 첨가 깔대기를 통해 첨가하였다. 이어서, 반응물을 3시간 동안 65°C로 가열한 다음 0°C로 냉각시켰다. 반응물을 MeOH (250 mL)로 서서히 켄칭하고 농축하였다. 생성물을 EtOAc (500 mL)로 희석시키고, 1 M HCl (200 mL), 포화 $NaHCO_3$ (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (18.0 g, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.92 (t,

$J = 6.44$ Hz, 2 H), 3.91 (t, $J = 6.57$ Hz, 2 H), 7.29 - 7.37 (m, 3 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.52 - 7.61 (m, 4 H).

단계 B: 중간체 메탄술포산 2-비페닐-4-일-에틸 에스테르의 제법

DCM (50 mL) 중 2-비페닐-4-일-에탄올 (5.00 g, 25.2 mmol)을 함유한 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸아민 (3.52 mL, 25.2 mmol) 및 메실 클로라이드 (2.16 mL, 27.7 mmol)를 첨가하였다. 이것을 -30°C에서 교반하고 2시간에 걸쳐 25°C로 가온시켰다. 반응물을 여과하고 EtOAc (100 mL)로 희석시켰다. 이것을 물 (50 mL), 1 M HCl (50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (5.93 g, 85% 수율)을 크림색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.89 (s, 3 H), 3.11 (t, $J = 6.82$ Hz, 2 H), 4.46

(t, $J = 6.95$ Hz, 2 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.54 - 7.60 (m, 4 H).

단계 C: 중간체 (R)-1-(2-비페닐-4-일-에틸)-2-메틸-피롤리딘의 제법

컨테서가 장착된 250 mL 3목 둥근 바닥 플라스크에 아세트니트릴 (30 mL) 중 탄산나트륨 (14.6 g, 137.4 mol) 및 (R)-2-메틸-피롤리딘 히드로클로라이드 (5.57 g, 45.8 mmol)를 채웠다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴 (50 mL) 중 메탄술포산 2-비페닐-4-일-에틸 에스테르 (14.5 g, 52.7 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 환류로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축하여 암갈색 오일을 수득하였다. 이것을 EtOAc (125 mL) 중에 용해시키고 1 M HCl (4×25 mL)로 추출하였다. 수성층을 합치고, 50% NaOH (20 mL)를 첨가하여 염기성으로 만들었다. 수성층을 DCM (7×25 mL)으로 추출하고, 유기층을 합치고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 조질 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 (Biotage) 컬럼 65M, 2-20% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물 (10.1 g, 82%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

$C_{19}H_{23}N$ 에 대한 정확한 질량 계산치:

265.2, 실측치: LCMS $m/z = 266.1$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13 (d, $J = 6.06$ Hz, 3 H), 1.40 - 1.51 (m, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.21 (q, $J = 8.84$ Hz, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 2 H), 2.79 - 2.94 (m, 2 H), 3.07 (td, $J = 11.24, 6.06$ Hz, 1 H), 3.27 (dt, $J_1 = 8.65, J_2 = 2.65$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H).

단계 D: 중간체 4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐 클로라이드의 제법

100 mL 둥근 바닥 플라스크 중 (R)-1-(2-비페닐-4-일-에틸)-2-메틸-피롤리딘 (0.703 g, 2.65 mmol)을 DCM (10

mL) 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. DCM (10 mL) 중 클로로술포산 (1.76 mL, 26.5 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 25℃로 서서히 가온시켰다. 반응물을 추가의 얼음을 첨가한 50% 포화 NaHCO₃의 빙냉 용액 (10 mL)에 적가하여 용액을 저온으로 유지함으로써 철회하였다. 이것을 DCM (20 mL)으로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM (2×40 mL)으로 추출하였다. 합친 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (0.74 g, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다.

C₁₉H₂₂NO₂S에 대한 정확한 질량 계산치: 363.1, 실측치: LCMS *m/z* = 364.1 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (d, *J* = 7.07 Hz, 0.3 H), 1.40 (d, *J* = 6.57 Hz, 2.7 H), 1.62 (s, 1 H), 1.96 (s, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 3.14 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 (s, 1 H), 3.49 - 3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 4 H).

단계 E: 중간체 4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포산, 나트륨 염의 제법

20 mL 신틸레이션 바이알에 (R)-4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐 클로라이드 (1.00 g, 2.50 mmol), 아황산나트륨 (0.598 g, 4.75 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.629 g, 7.49 mmol)을 충전시켰다. 이어서, 물 (9 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 물 (3 mL) 및 헥산 (10 mL)으로 세척하였다. 크림색 고체를 밤새 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (0.660 g, 40%)을 수득하였다.

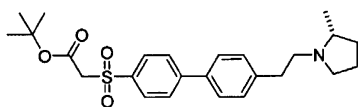
단계 F: {4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-아세트산 메틸 에스테르의 제법

20 mL 신틸레이션 바이알에 (R)-4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포산, 나트륨 염 (125 mg, 356 μmol), DMSO (0.5 mL) 및 메틸 2-브로모아세테이트 (43.9 μL, 462 μmol)를 첨가하였다. 이것을 25℃에서 7일 동안 교반하였다. 여기에 물 (20 mL) 및 DCM (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 층을 분리하고, 수성층을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 물 (5 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 이것을 DCM/Et₂O로부터 재결정화시키고 여과하고 진공하에 건조시켰다. 이것을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, Et₂O 중 1 M HCl (1.0 mL)을 첨가하였다. 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (0.082 g, 50% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

C₂₂H₂₇NO₄S에 대한 정확한 질량 계산치:

401.2, 실측치: LCMS *m/z* = 402.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 1.33 (d, *J* = 6.82 Hz, 1 H), 1.49 (d, *J* = 6.32 Hz, 2 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 2.01 - 2.25 (m, 2 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 3.06 - 3.24 (m, 2 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 3.53 - 3.60 (m, 1 H), 3.61 - 3.72 (m, 4 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 7.88 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H).

실시예 1.3: {4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-아세트산 tert-부틸 에스테르 (화합물 18)의 제법

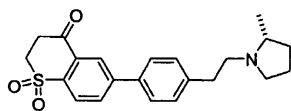


20 mL 신틸레이션 바이알에 (R)-4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포산, 나트륨 염 (200 mg, 569 μmol), DMSO (2.0 mL) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (109 μL, 740 μmol)를 첨가하였다. 이것을 25℃에서 3일 동안 교반하였다. 여기에 물 (20 mL) 및 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 층을 분리하고, 수성층을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 물 (5 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 조질 혼합물을 정제용 HPLC (아세트오니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 상기 분획을 포화 탄산칼륨 (10 mL)으로 중화시키고, DCM (5×20 mL)으로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (326 mg, 40% 수율)을 백색 왁스성 고체로서 수득하였다.

C₂₅H₃₃NO₄S에 대한 정확한 질량 계산치: 443.6, 실측치: LCMS *m/z* = 444.6 (M+H⁺).

실시예 1.4: 6-{4-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-1,1-디옥소-1 λ⁶-티오크로만-4-온 (화합물 7)의

제법



<449>

<450>

THF (4 mL) 중의 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (0.182 g, 0.78 mmol)을 함유한 5 mL 스미쓰 (Smith) 바이알에 6-클로로-1,1-디옥소-1λ⁶-티오펜-4-온 (0.150 g, 0.650 mmol), 칼륨 아세테이트 (0.414 g, 1.95 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필-비페닐 (X-Phos) (0.016 g, 0.033 mmol) 및 팔라듐(II)아세테이트 (0.0029 g, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 이것을 스미쓰 신티사이저 (마이크로파)를 이용하여 45분 동안 120℃로 가열하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL)로 행구면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 조물질을 농축하고 정제용 HPLC (아세토니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 분획을 동결건조시켜 표제 화합물 (0.189 g, 61% 수율)을 오일로서 수득하였다.

C₂₂H₂₅NO₃S에 대한 정확한 질량 계산치: 383.2, 실측치: LCMS *m/z* = 384.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 1.33 (d, *J* = 6.82 Hz, 1 H), 1.49 (d, *J* = 6.57 Hz, 2 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 2.01 - 2.23 (m, 2 H), 2.29 - 2.41 (m, 1 H), 3.05 - 3.23 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.30 - 3.33 (m, 2 H), 3.37 (t, *J* = 3.37 Hz, 2 H), 3.48 - 3.59 (m, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 3.86 (t, *J* = 6.01 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 8.18 Hz, 1 H), 8.08 (dd, *J*₁ = 8.17 Hz, *J*₂ = 1.93 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H).

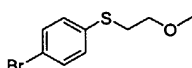
<451>

<452>

실시에 1.5: (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 3)의 제법

<453>

단계 A: 중간체 (4-브로모페닐)(2-메톡시에틸)술폰의 제법



<454>

<455>

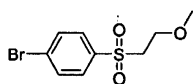
DMF (15 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (2.50 g, 12.6 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액) (0.754 g, 18.8 mmol)에 이어 1-브로모-2-메톡시에탄 (2.62 g, 18.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0-5% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (2.58 g, 83% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 3.11 (t, *J* = 6.44 Hz, 2 H), 3.28 - 3.31 (m, 3 H), 3.56 (t, *J* = 6.44 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H).

<456>

<457>

단계 B: 중간체 1-브로모-4-(2-메톡시에틸술폰닐)벤젠의 제법



<458>

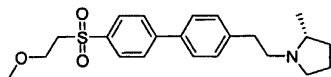
<459>

DCM (25 mL) 중 (4-브로모페닐)(2-메톡시에틸)술폰 (2.58 g, 10.4 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (77% 최대) (4.91 g, 21.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 1 N NaOH로 염기성화시키고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (2.91 g, 100% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 3.17 (s, 3 H), 3.49 (t, *J* = 5.81 Hz, 2 H), 3.71 (t, *J* = 5.81 Hz, 2 H), 7.73 - 7.87 (m, 4 H).

<460>

<461> 단계 C: (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘의 제법



<462>

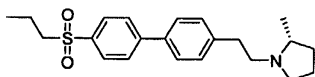
<463> 두꺼운-벽의 바이알에 EtOH (0.75 mL)와 벤젠 (2.25 mL)의 혼합물 중 1-브로모-4-(2-메톡시에틸술폰닐)벤젠 (320 mg, 1.15 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (267 mg, 1.15 mmol), 수성 Na₂CO₃ (2 M 용액, 1.15 mL, 2.29 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (33.1 mg, 0.029 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 유기물을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 농축하고 DMSO 중에 용해시키고 HPLC (아세트니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 합친 분획을 1 N NaOH로 염기성화시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, HCl (Et₂O 중 1 M, 0.72 mL)에 이어 EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염 (303 mg, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

C₂₂H₂₉NO₃S 에 대한 정확한

질량 계산치: 387.2, 실측치: LCMS m/z = 388.4 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.33 (d, J = 6.82 Hz, 0.3 H), 1.50 (d, J = 6.32 Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.86 (m, 1 H), 2.00 - 2.25 (m, 2 H), 2.28 - 2.43 (m, 1 H), 3.04 - 3.29 (m, 7 H), 3.49 - 3.58 (m, 3 H), 3.58 - 3.70 (m, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 7.07 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 7.83 Hz, 2 H).

<464>

<465> 실시예 1.6: (R)-2-메틸-1-[2-[4'-(프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸]-피롤리딘 (화합물 5)의 제법



<466>

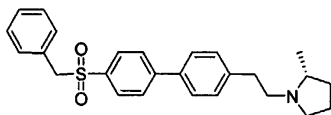
<467> 1-브로모-4-(프로필술폰닐)벤젠 (274 mg, 1.04 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (243 mg, 1.04 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체를 52% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

C₂₂H₂₉NO₂S 에 대한 정확한 질량 계산치: 371.2, 실측치: LCMS

m/z = 372.3 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.01 (t, J = 7.45 Hz, 3 H), 1.33 (d, J = 6.82 Hz, 0.3 H), 1.49 (d, J = 6.57 Hz, 2.7 H), 1.65 - 1.82 (m, 3 H), 2.02 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 - 2.41 (m, 1 H), 3.03 - 3.30 (m, 6 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 1 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 7.38 - 7.54 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.93 - 8.05 (m, 2 H).

<468>

<469> 실시예 1.7: (R)-2-메틸-1-[2-(4'-페닐메탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸]-피롤리딘 (화합물 6)의 제법



<470>

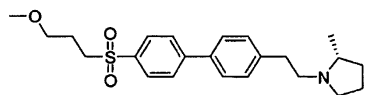
<471> 1-(벤질술폰닐)-4-브로모벤젠 (115 mg, 0.370 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (86.1 mg, 0.370 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 고체를 50% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

C₂₆H₂₉NO₂S 에 대한 정확한 질량 계산치: 419.2, 실측치: LCMS

m/z = 420.4 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.33 (d, J = 7.07 Hz, 0.3 H), 1.48 (d, J = 6.32 Hz, 2.7 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 2.00 - 2.25 (m, 2 H), 2.28 - 2.41 (m, 1 H), 3.04 - 3.28 (m, 4 H), 3.46 - 3.59 (m, 1 H), 3.58 - 3.69 (m, 1 H), 3.70 - 3.82 (m, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 7.07 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H), 7.46 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.59 - 7.82 (m, 6 H).

<472>

<473> 실시예 1.8: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 8)의 제법



<474>

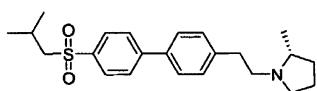
<475> 1-브로모-4-(3-메톡시프로필술포닐)벤젠 (81.0 mg, 0.276 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (64.4 mg, 0.276 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 고체를 53% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{23}H_{31}NO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 401.2,

실측치: LCMS $m/z = 402.2$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.45 (d, $J = 6.32$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.01 - 2.18 (m, 2 H), 2.23 - 2.40 (m, 1 H), 2.99 - 3.29 (m, 9 H), 3.38 - 3.53 (m, 3 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.64 - 3.76 (m, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.89 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.94 - 8.02 (m, 2 H).

<476>

<477> 실시예 1.9: (R)-2-메틸-1-{2-[4'-(2-메틸-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 (화합물 9)의 제법



<478>

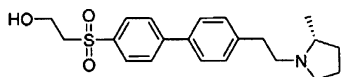
<479> 1-브로모-4-(이소부틸술포닐)벤젠 (189 mg, 0.682 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (159 mg, 0.682 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일을 41% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{23}H_{31}NO_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 385.2, 실측치: LCMS

$m/z = 386.1$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.06 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H), 1.48 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H), 1.70 - 1.86 (m, 1 H), 2.03 - 2.23 (m, 3 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 3.07 - 3.28 (m, 6 H), 3.52 - 3.68 (m, 2 H), 3.67 - 3.81 (m, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.93 - 8.03 (m, 2 H).

<480>

<481> 실시예 1.10: 2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에탄올 (화합물 10)의 제법



<482>

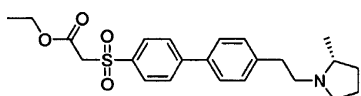
<483> 2-(4-브로모페닐술포닐)에탄올 (238 mg, 0.898 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (209 mg, 0.898 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체를 34% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{21}H_{27}NO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 373.2, 실측치: LCMS

$m/z = 374.2$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, 0.3 H), 1.49 (d, $J = 6.32$ Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 2.02 - 2.20 (m, 2 H), 2.28 - 2.43 (m, 1 H), 3.05 - 3.28 (m, 4 H), 3.45 (t, $J = 6.19$ Hz, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.89 (t, $J = 6.19$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.99 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H).

<484>

<485> 실시예 1.11: {4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-아세트산 에틸 에스테르 (화합물 11)의 제법

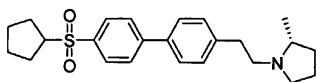


<486>

<487> 에틸 2-(4-브로모페닐술포닐)아세테이트 (207 mg, 0.674 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (157 mg, 0.674 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 고체를 6% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{23}H_{29}NO_4S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 415.2, 실측치: LCMS m/z
 = 416.7 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.15 (m, 3 H), 1.33 (d, J = 6.82 Hz,
 0.3 H), 1.50 (d, J = 6.57 Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 2.00 - 2.23 (m, 2 H), 2.29 - 2.43 (m, 1
 H), 3.05 - 3.28 (m, 4 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 4.11 (q,
 J = 7.07 Hz, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 7.48 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.88 (d, J
 = 8.59 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2 H).

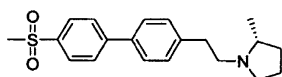
실시예 1.12: (R)-1-[2-(4'-시클로펜탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘 (화합물 14)의 제법



1-브로모-4-(시클로펜틸술폰닐)벤젠 (250 mg, 0.864 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산
 (202 mg, 0.864 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체를 40% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을
 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{24}H_{31}NO_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 397.2, 실측치: LCMS
 m/z = 398.4 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.48 (d, J = 6.57 Hz, 3 H), 1.59 -
 1.80 (m, 5 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 1.96 - 2.20 (m, 4 H), 2.27 - 2.42 (m, 1 H), 2.99 - 3.29 (m, 3
 H), 3.42 - 3.59 (m, 2 H), 3.59 - 3.81 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.34 Hz, 2
 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.93 - 8.04 (m, 2 H).

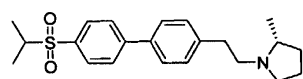
실시예 1.13: (R)-1-[2-(4'-메탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘 (화합물 1)의 제법



두꺼운-벽의 바이알에 EtOH (0.75 mL)와 벤젠 (2.25 mL)의 혼합물 중 (R)-1-[2-(4-브로모-페닐)-에틸]-2-메틸-
 피롤리딘 (200 mg, 0.746 mmol), 4-(메틸술폰닐)페닐보론산 (194 mg, 0.969 mmol), 수성 Na_2CO_3 (0.746 mL,
 1.49 mmol, 2 M 용액) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (21.5 mg, 0.019 mmol)을 첨가하였다. 생성된
 반응 혼합물을 마이크로파 조건 하에 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 유기
 상을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 농축하고 DMSO 중에 용해시키고 HPLC (아세트
 니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 합친 분획을 1 N NaOH로 염기성화시키고, EtOAc로 3회
 추출하였다. 합친 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 MeOH (2 mL) 중에 용해
 시켰다. 이어서, HCl (Et_2O 중 1 M, 0.72 mL)에 이어 EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 농축하여
 표제 화합물의 히드로클로라이드 염 (70.0 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

$C_{20}H_{25}NO_2S$ 에 대한
 정확한 질량 계산치: 343.2, 실측치: LCMS m/z = 344.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz,
 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, J = 6.82 Hz, 0.3 H), 1.48 (d, J = 6.57 Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.82 (m, 1
 H), 2.02 - 2.20 (m, 2 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 4 H), 3.23 - 3.33 (m, 3 H), 3.46 -
 3.57 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 1 H), 3.71 - 3.84 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.70 (d, J =
 8.34 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.01 (d, J = 8.59 Hz, 2 H).

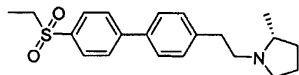
실시예 1.14: (R)-2-메틸-1-[2-[4'-(프로판-2-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸]-피롤리딘 (화합물 4)의 제법



(R)-1-[2-(4-브로모-페닐)-에틸]-2-메틸-피롤리딘 (200 mg, 0.746 mmol) 및 4-(이소프로필술폰닐)페닐보론산
 (170 mg, 0.746 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 고체를 58% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을
 실시예 1.13에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{22}H_{29}NO_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 371.2, 실측치: LCMS m/z = 372.3 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 6 H), 1.48 (d, J = 6.06 Hz, 3 H), 1.70 - 1.87 (m, 1 H), 2.04 - 2.22 (m, 2 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 3.01 - 3.29 (m, 3 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.48 - 3.82 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 7.83 Hz, 2 H), 7.80 - 8.05 (m, 4 H).

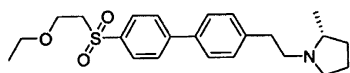
실시예 1.15: (R)-1-[2-(4'-에탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘 (화합물 2)의 제법



1-브로모-4-(에탄술폰닐)벤젠 (365 mg, 1.465 mmol) 및 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (342 mg, 1.465 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 고체를 48% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{21}H_{27}NO_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 357.2, 실측치: LCMS m/z = 358.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.27 (t, J = 7.33 Hz, 3 H), 1.35 (d, J = 7.07 Hz, 0.3 H), 1.50 (d, J = 6.57 Hz, 2.7 H), 1.72 - 1.83 (m, 1 H), 2.03 - 2.23 (m, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 4 H), 3.51 - 3.61 (m, 1 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.75 - 3.83 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.88 - 7.92 (m, 2 H), 7.97 - 8.01 (m, 2 H).

실시예 1.16: (R)-1-{2-[4'-(2-에톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 12)의 제법

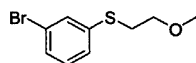


1-브로모-4-(2-에톡시에탄술폰닐)벤젠 (210 mg, 0.716 mmol) 및 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (167 mg, 0.716 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 고체를 13% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{23}H_{31}NO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 401.2, 실측치: LCMS m/z = 402.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 0.95 (t, J = 7.07, 3 H), 1.33 (d, J = 6.57, 0.3 H), 1.49 (d, J = 6.57, 2.7 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 1 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 3 H), 3.49 - 3.60 (m, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.98 (m, 2 H).

실시예 1.17: (R)-1-{2-[3'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 16)의 제법

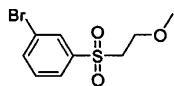
단계 A: 중간체 (3-브로모페닐)(2-메톡시에틸)술폰의 제법



DMF (4.2 mL) 중 수소화나트륨 (96.6 mg, 2.42 mmol)의 현탁액에 3-브로모벤젠티올 (0.22 mL, 2.132 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.22 mL, 2.341 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 17시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물 H_2O 로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 H_2O , 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 15% EtOAc/85% 헥산으로 용출하는 실리카 겔 컬럼을 통해 여과하여 표제 화합물 (425.1 mg, 81%)을 무색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.50 - 7.52 (m, 1 H).

<514> 단계 B: 중간체 1-브로모-3-(2-메톡시에틸술폰)벤젠의 제법

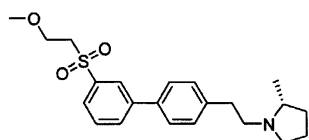


<515>

<516> DCM (8.5 mL) 중 (3-브로모페닐)(2-메톡시에틸)술폰 (425.1 mg, 1.72 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (77% 최대) (1.09 g, 4.88 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 완결에 따라, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 H₂O, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 30% EtOAc/70% 헥산으로 용출하는 실리카 겔 컬럼을 통해 정제하여 생성물 (0.426 g, 89%)을 무색 오일로서 수득하였다.

<517> ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 3.172 (s, 3 H), 3.514 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.719 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 7.540 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 2 H), 8.06 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1 H).

<518> 단계 C: (R)-1-[2-[3'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸]-2-메틸-피롤리딘의 제법

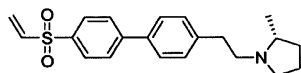


<519>

<520> 반응 바이알에 에탄올 (0.50 mL, 8.563 mmol)과 벤젠 (1.5 mL)의 혼합물 중 중 1-브로모-3-(2-메톡시에틸술폰)벤젠 (200.7 mg, 0.719 mmol), (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (170.1 mg, 0.7297 mmol), 탄산나트륨 (0.716 mL, 1.432 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (20.0 mg, 0.01731 mmol)을 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 마이크로파를 사용하여 가열하였다. 완결에 따라, 유기층을 피페팅해 내고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하고 동결건조시키고 HCl로 처리하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염 (152.3 mg)을 수득하였다.

<521> C₂₂H₂₉NO₃S에 대한 정확한 질량 계산치 : 387.2, 실측치: LCMS m/z = 388.4 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 2.01 - 2.22 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 3.06 - 3.23 (m, 5 H), 3.24 - 3.36 (m, 2 H), 3.51 - 3.58 (m, 3 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 3 H), 7.91 (ddd, J = 1.1, 1.6, 7.9 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J = 1.1, 1.7, 7.8 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1 H).

<522> 실시예 1.18: (R)-1-[2-(4'-에탄술폰닐-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘 (화합물 13)의 제법



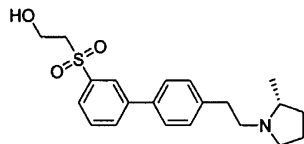
<523>

<524> 반응 바이알에 에탄올 (0.500 mL, 8.56 mmol)과 벤젠 (1.5 mL)의 혼합물 중 중 2-(4-브로모페닐)에틸 이소부티레이트 (120 mg, 0.357 mmol), (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (85.7 mg, 0.368 mmol), 탄산나트륨 (0.357 mL, 0.714 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (11.6 mg, 10.0 μmol)을 채웠다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사를 사용하여 가열하였다. 완결에 따라, 유기층을 피페팅해 내고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하고 동결건조시키고 HCl로 처리하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염 (16.7 mg)을 수득하였다.

$C_{21}H_{23}NO_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치:

355.2, 실측치: LCMS $m/z = 356.3$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 2.02 - 2.21 (m, 2 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.24 - 3.35 (m, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 6.14 (dd, $J = 0.0, 9.9$ Hz, 1 H), 6.43 (dd, $J = 0.0, 16.5$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 9.9, 16.5$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.84 - 7.88 (m, 2 H), 7.93 - 7.97 (m, 2 H).

실시예 1.19: 2-{4'-[2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-3-술포닐}-에탄올 (화합물 17)의 제법

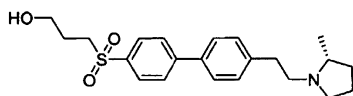


2-(3-브로모페닐술포닐)에탄올 (116.5 mg, 0.439 mmol) 및 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (102.8 mg, 0.4410 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체를 51% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.17, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{21}H_{27}NO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 373.2, 실측치:

LCMS $m/z = 374.2$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.487 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 2.01 - 2.27 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.24 - 3.35 (m, 2 H), 3.474 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.68 - 7.74 (m, 3 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 8.15 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1 H).

실시예 1.20: 3-{4'-[2-((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-프로판-1-올 (화합물 15)의 제법



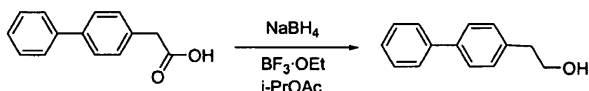
3-(4-브로모페닐술포닐)프로판-1-올 (200 mg, 0.716 mmol) 및 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (167 mg, 0.716 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 고체를 13% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{22}H_{29}NO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 387.2, 실측치: LCMS

$m/z = 388.3$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.49 (d, $J = 6.32$ Hz, 2.7 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 2.01 - 2.21 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 3.06 - 3.23 (m, 2 H), 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 3.32 - 3.36 (m, 2 H), 3.49 - 3.70 (m, 4 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.89 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.97 - 8.01 (m, 2 H).

실시예 1.21: 중간체 나트륨 4'-(2-클로로에틸)-4-비페닐술포네이트의 제법

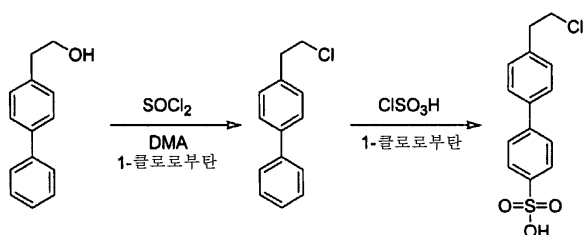
단계 A: 2-비페닐-4-일-에탄올의 제법



반응기로부터 계속 배기되는 수소 기체 부산물을 회색시키기 위해, 수성 수산화나트륨을 사용한 켄칭이 완결될 때까지 반응기를 통한 강력한 질소 흐름을 전체 제법을 동안 유지하였다. 이소프로필 아세테이트 (16.7 L)를 함유한 50 L 반응기에 나트륨 보로하이드라이드 (0.762 Kg, 20.14 mole, 1.60 당량)를 첨가하였다. 나트륨 보로하이드라이드를 추가의 이소프로필 아세테이트 (1 L)를 함유한 반응기 내로 행구었다. 이어서, 4-비페닐아세트산 (2.67 Kg, 12.58 moles, 1.00 당량)을 충분히 서서히 첨가하여 반응기 자켓으로 냉각된 0 내지 8°C에서 교반된 반응기 내용물을 유지하였다. 비페닐아세트산을 추가의 이소프로필 아세테이트 (1 L)를 함유한 반응기 내로 행구었다. 이어서, 반응기 내용물을 1시간 동안 25°C로 가온시킨 다음, -5 내지 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 보로트리플루오라이드 디에틸에테레이트 (3.584 Kg, 25.25 moles, 2.01 당량)를 3시간에 걸쳐 일정한

속도로 첨가하고, 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 0 내지 5℃에서 유지하였다. 반응기 내용물을 20 내지 25℃로 가온시키고, 실질적으로 완전한 4-비페닐아세트산의 전환이 액상 크로마토그래피로 확인될 때까지 상기 온도에서 계속 교반하였다 (실질적으로 완전한 전환은 전형적으로 1 내지 12시간 내에 달성됨). 이어서, 물 (15.0 L) 중 수산화나트륨 (3.355 Kg, 83.9 moles, 6.67 당량)의 용액을 충분히 서서히 첨가하여 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 10 내지 20℃에서 유지하였다. 반응기 내용물을 40℃로 가열하고, 1시간 동안 상기 온도에서 계속 교반하거나, 또는 실질적으로 모든 고체가 용해될 때까지 계속 교반하였다. 이어서, 교반된 혼합물을 15 내지 20℃로 냉각시키고, 상을 분리하였다. 수성상을 배수시키고, 유기상 (상위 상)을 물 (4×5.0 L)로 세척하였다. 상위 유기상을 진공 증류에 의해 60℃를 넘지 않도록 상승하는 온도에서 8 L 부피로 농축하였다. 반응기 내용물을 20℃로 냉각시키고, 헵탄 (20 L)을 첨가하였다. 교반된 반응기 내용물을 진공 증류에 의해 40℃를 넘지 않도록 상승하는 온도에서 16 L 부피로 농축하였다. 교반된 반응기 내용물을 20℃로 냉각시키고, 상기 온도에서 2시간 이상 교반한 다음 여과하였다. 여과된 고체를 헵탄 (5 L)으로 세척하고, 25℃에서 진공 건조시켜 표제 화합물 2-비페닐-4-일-에탄올을 수득하였다. 수율은 약 2.148 Kg (10.83 moles, 86.1%)이었다.

<538> 단계 B: 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰산의 제법

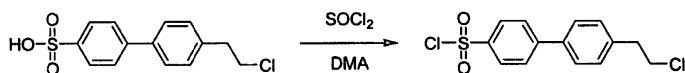


<539>

<540>

질소하에 교반되고 수성 수산화나트륨 집진기로 배기되는 1-클로로부탄 (11.4 L)을 함유한 30 L 반응기에 2-비페닐-4-일-에탄올 (1.9323 Kg, 9.75 moles, 1.00 당량) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (DMA, 84.3 g, 0.968 mole, 0.099 당량)를 첨가하였다. 이어서, 티오닐 클로라이드 (1.468 Kg, 12.34 mole, 1.27 당량)를 충분히 서서히 첨가하여 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 12 내지 20℃에서 유지하였다. 티오닐 클로라이드를 추가의 1-클로로부탄 (50 mL)으로 반응기 내로 행구었다. 반응기 내용물을 55℃로 가열하고, 2-비페닐-4-일-에탄올에서 4-(2-클로로-에틸)-비페닐로의 전환이 액상 크로마토그래피에 의해 충분히 완결되었음이 확인될 때까지 상기 온도에서 11시간 동안 계속 교반하였다. 추가의 1-클로로부탄 (3.9 L)을 첨가하고, 반응기 내용물을 -5℃로 냉각시켰다. 이어서, 클로로술폰산 (1.648 Kg, 14.14 moles, 1.45 당량)을 충분히 서서히 첨가하여, 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 -5 내지 1℃에서 유지하였다. 클로로술폰산을 추가의 1-클로로부탄 (50 mL)으로 반응기 내로 행구었다. 반응기 내용물을 20 내지 23℃로 가온시키고, 4-(2-클로로-에틸)-비페닐에서 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰산으로의 전환이 액상 크로마토그래피에 의해 충분히 완결되었음이 확인될 때까지 상기 온도에서 17시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과된 고체를 1-클로로부탄 (11.5 L)으로 세척하고, 55℃에서 일정 중량으로 진공 건조시켜 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰산 (2.674 Kg, 9.01 moles, 92.4% 수율)을 수득하고, 공기와 접촉하도록 남아있다면, 이것은 상당량의 물을 흡수할 것이다.

<541> 단계 C: 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰일 클로라이드의 제법



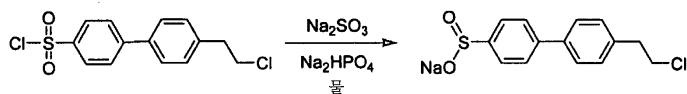
<542>

<543>

질소하에 교반되고 수성 수산화나트륨 집진기로 배기되는 티오닐 클로라이드 (3.82 Kg, 32.1 moles, 11.5 당량)를 함유한 반응기에 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰산 (12.5 wt% 물 함량을 위한 보정 후 0.831 Kg, 2.80 moles, 1.00 당량)을 충분히 서서히 첨가하여 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 5 내지 20℃에서 유지하였다. 이어서, N,N-디메틸아세트아미드 (28.1 g, 0.323 moles, 0.115 당량)를 충분히 서서히 첨가하여 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 -1 내지 5℃에서 유지하였다. 반응기 내용물을 65℃로 가열하고, 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰산의 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술폰일 클로라이드로의 전환이 액상 크로마토그래피에 의해 충분히 완결되었음이 확인될 때까지 상기 온도에서 6.5시간 동안 계속 교반하였다. 반응기 내용물을 23℃로 냉각시킨 후에, 헵탄 (4.75 L)을 첨가하고, 23℃에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과된 고체를 헵탄 (1 L 및 이어서 3 L) 및 이어서 물 (5.4 L)로 세척하

고, 40℃에서 일정 중량으로 진공 건조시켜 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 클로라이드 (0.6955 Kg, 2.21 moles, 78.8% 수율)를 수득하였다.

<544> 단계 D: 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐술포네이트의 제법



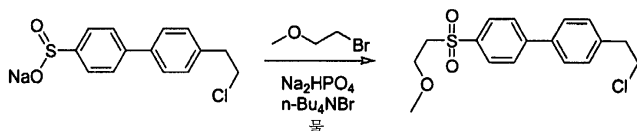
<545>

<546> 아황산나트륨 (600.3 g, 4.76 moles, 5.00 당량), Na₂HPO₄ (135.0 g, 0.951 mol, 1.00 당량), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (11.71 g, 47.6 mmol, 0.0500 당량) 및 물 (2500 mL)의 혼합물을 교반하고 질소하에 37℃로 가열하였다. 생성된 용액에 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 클로라이드 (300.2 g, 0.952 mole, 1.00 당량)를 첨가하면서, 질소하에 교반을 유지하였다. 갈색 반응 슬러리의 온도는 첨가 종결시 48℃였고, 이어서 60℃로 상승시켰다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 13.5시간 동안 교반한 후에, LC/MS 분석은 출발 물질의 완전한 전환을 나타내고, 교반된 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성물 혼합물을 24 내지 29℃에서 2시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 여과된 고체를 물 (600 mL, 이어서 400 mL) 및 아세토니트릴 (2×600 mL)로 세척한 다음, 진공하에 60℃에서 건조시켜 술포산 (8.8 LC/MS 영역%) 및 아황산나트륨을 불순물로서 함유한 조질의 백색 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐술포네이트 (243.8 g, 0.805 mole, 84.6% 수율)를 수득하였다.

<547> 아황산나트륨 불순물을 제거하지 않았다면, 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐술포네이트의 후속 알킬화는 완전한 전환까지는 진행되지 않았다. 따라서, 아황산나트륨 불순물을 물 (2.0 L) 중 조질 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐술포네이트 (231.17 g)을 질소하에 40℃에서 15분 동안 교반한 다음, 정제된 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐술포네이트를 진공 정제에 의해 회수하고, 물 (2×1.0 L) 및 아세토니트릴 (2×500 mL)로 세척하고, 60℃에서 진공 건조시킴으로써 제거하였다.

<548> 실시예 1.22: (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 히드로클로라이드 (화합물 3, HCl 염으로서)의 제법

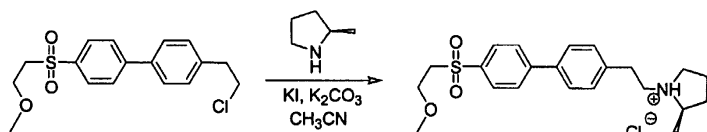
<549> 단계 A: 4-(2-클로로-에틸)-4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐의 제법



<550>

<551> 질소하에 교반된 Na₂HPO₄ (468.9 mg, 3.303 mmol, 1.00 당량), 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 (106.5 mg, 0.3303 mmol, 0.100 당량), 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐 술포네이트 (1.00 g, 3.303 mmol, 1.00 당량) 및 물 (5.0 mL)의 혼합물에 2-메톡시에틸 브로마이드 (0.326 mL, 3.468 mmole, 1.05 당량)를 첨가하였다. 나트륨 4'-(2-클로로-에틸)-4-비페닐 술포네이트의 4-(2-클로로-에틸)-4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐로의 전환이 LC/MS에 의해 실질적으로 완결되었음이 확인될 때까지 생성된 혼합물을 80℃ 오일조에서 3.5시간 동안 교반하였다. 가열을 중단하고, 반응기 내용물이 55 내지 60℃에 있을 때 메탄올 (10.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반한 후에, 이것을 여과하였다. 여과된 백색 고체를 물로 세척하고, 45℃에서 진공 건조시켜 4-(2-클로로-에틸)-4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐 (0.989 g, 2.92 mmole, 88.4% 수율)을 수득하였다.

<552> 단계 B: (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 히드로클로라이드 (화합물 3, HCl 염으로서)의 제법



<553>

<554> 질소하에 교반된 4-(2-클로로-에틸)-4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐 (98 mg, 0.289 mmole, 1.00 당량) 및 아세토니트릴 (1.0 mL)의 혼합물에 탄산칼륨 (47.9 mg, 0.347 mmole, 1.20 당량) 및 요오드화칼륨 (48 mg, 0.289 mmole, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후에, (R)-(-)-2-메틸피롤리딘

(24.6 mg, 0.289 mmole, 1.00 당량)을 첨가하였다. 4-(2-클로로-에틸)-4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐의 (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘의 유리 염기로의 전환은 60℃에서 16 시간 교반한 후에 약 50%였다. 추가의 (R)-(-)-2-메틸피롤리딘 (9.8 mg, 0.115 mmole, 0.40 당량)의 첨가 및 80℃에서 40시간 동안의 연속 교반 후에, 4-(2-클로로-에틸)-4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐의 (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘의 유리 염기로의 전환은 LC/MS 분석에 의해 실질적으로 완결되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하여 칼륨 염을 제거하였다. 여액을 증발시키고 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 5 wt.% 수성 HCl로 추출하였다. 탄산나트륨을 수성 추출물에 첨가하여 상기 생성물을 이의 유리 염기로 전환시키고, 이를 에틸 아세테이트 내로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 HCl 기체로 처리하여 (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘을 HCl 염으로서 수득하였다.

<555> 실시예 1.23: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 8)의 제법

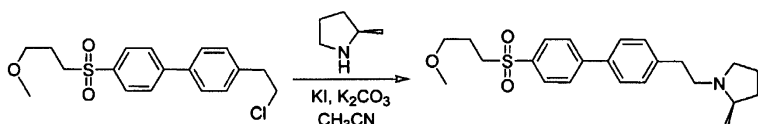
<556> 단계 A: 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐의 제법



<557>

<558> 질소하에 교반된 Na_2HPO_4 (15.84 g, 111.6 mmol, 1.00 당량), 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 (3.60 g, 11.2 mmol, 0.100 당량), 칼륨 브로마이드 (13.28 g, 111.6 mmole, 1.00 당량), 나트륨 4'-(2-클로로에틸)-4-비페닐 술포네이트 (33.78 g, 111.6 mmol, 1.00 당량) 및 물 (169 mL)의 혼합물에 2-메톡시프로필 브로마이드 (18.78 g, 122.7 mmole, 1.10 당량)를 첨가하였다. 나트륨 4'-(2-클로로에틸)-4-비페닐 술포네이트의 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐의 전환이 크로마토그래피 분석에 의해 실질적으로 완결되었음이 확인될 때까지 생성된 혼합물을 80℃ 오일조에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 실리카 겔 플러그를 통해 여과하여 잔류 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드를 제거한 다음, 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐의 잔류물로 증발시키고, 이것을 방지하여 고체화시켰다.

<559> 단계 B: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘의 제법

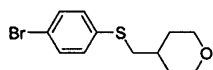


<560>

<561> 질소하에 교반된 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐 (101.9 mg, 0.289 mmole, 1.00 당량) 및 아세트니트릴 (1.0 mL)의 혼합물에 탄산칼륨 (47.9 mg, 0.347 mmole, 1.20 당량) 및 요오드화칼륨 (48 mg, 0.289 mmole, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후에, (R)-(-)-2-메틸피롤리딘 (24.6 mg, 0.289 mmole, 1.00 당량)을 첨가하였다. 60℃에서 16시간 교반한 후에, 추가의 (R)-(-)-2-메틸피롤리딘 (9.8 mg, 0.115 mmole, 0.40 당량)을 첨가하고, 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐의 (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘으로의 전환이 크로마토그래피 분석에 의해 실질적으로 완결될 때까지 80℃에서 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하여 칼륨 염을 제거하였다. 여액을 증발시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 5 wt.% 수성 HCl로 추출하였다. 탄산나트륨을 수성 추출물에 첨가하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 유리 염기로 전환시키고, 이것을 에틸 아세테이트 내로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 증발시켜 (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘을 수득하였다.

<562> 실시예 1.24: (R)-2-메틸-1-{2-[4'-(테트라히드로-피란-4-일메탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 (화합물 26)의 제법

<563> 단계 A: 중간체 4-((4-브로모페닐티오)메틸)-테트라히드로-2H-피란의 제법

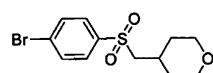


<564>

<565> 4-(브로모메틸)-테트라히드로-2H-피란 (0.663 g, 3.702 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 A에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.467 g, 87.8%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

<566>

<567> 단계 B: 중간체 4-((4-브로모페닐술포닐)메틸)-테트라히드로-2H-피란의 제법

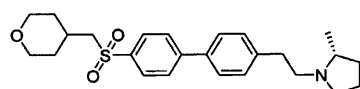


<568>

<569> THF (2 mL) 중 4-((4-브로모페닐티오)메틸)-테트라히드로-2H-피란 (0.465 g, 1.619 mmol)의 용액에 물 (3 mL) 중 옥손® (2.19 g, 3.562 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (0.432 g, 83.5%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

<570>

<571> 단계 C: (R)-2-메틸-1-{2-[4'-(테트라히드로-피란-4-일메탄술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 (화합물 26)의 제법

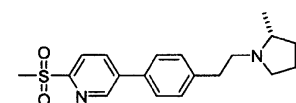


<572>

<573> 4-((4-브로모페닐술포닐)메틸)-테트라히드로-2H-피란 (385 mg, 1.206 mmol) 및 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산 (385 mg, 1.206 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체를 60% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

<574>

<575> 실시예 1.25: 2-메탄술포닐-5-{4-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-피리딘 (화합물 22)의 제법



<576>

<577> 5-브로모-2-(메탄술포닐)피리딘 (150 mg, 0.635 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (163 mg, 0.699 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체 (HCl 염)를 16% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

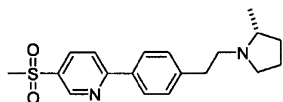
$C_{19}H_{24}N_2O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 344.2,

실측치: LCMS $m/z = 345.2$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.44 - 1.54 (m, 2.7 H), 1.80 (s, 1 H), 2.12 (d, $J = 13.89$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 2 H), 3.22 - 3.35 (m, 5 H), 3.49 - 3.71 (m, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 8.15 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J = 8.21, 2.15$ Hz, 1 H), 9.00 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H).

<578>

<579>

실시예 1.26: 5-메탄술포닐-2-{4-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-피리딘 (화합물 33)의 제법



<580>

<581>

2-브로모-5-(메틸술포닐)피리딘 (150 mg, 0.635 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (163 mg, 0.699 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (HCl 염)을 14% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

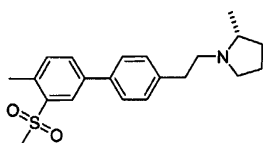
$C_{19}H_{24}N_2O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 344.2,

실측치: LCMS $m/z = 345.1$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.57$ Hz, 0.3 H), 1.50 (d, $J = 6.32$ Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 2.01 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 - 2.42 (m, 1 H), 3.11 - 3.38 (m, 7 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 3.72 - 3.84 (m, 1 H), 7.55 (d, $J = 7.83$ Hz, 2 H), 8.12 (d, $J = 7.83$ Hz, 2 H), 8.19 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H), 8.47 (dd, $J = 8.34, 2.02$ Hz, 1 H), 9.14 (d, $J = 2.02$ Hz, 1 H).

<582>

<583>

실시예 1.27: (R)-1-[2-(3'-메탄술포닐-4'-메틸-비페닐-4-일)-에틸]-2-메틸-피롤리딘 (화합물 27)의 제법



<584>

<585>

4-브로모-1-메틸-2-(메틸술포닐)벤젠 (200 mg, 0.803 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (206 mg, 0.883 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (HCl 염)을 67% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.5, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

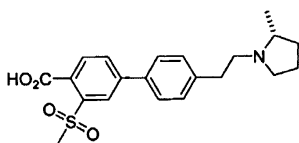
$C_{21}H_{27}NO_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치 :

357.2, 실측치: LCMS $m/z = 358.4$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.32 (dd, $J = 6.82, 1.77$ Hz, 0.3 H), 1.49 (dd, $J = 6.44, 1.89$ Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 1.99 - 2.23 (m, 2 H), 2.33 (d, $J = 6.82$ Hz, 1 H), 2.69 - 2.77 (m, 3 H), 3.07 - 3.37 (m, 7 H), 3.48 - 3.70 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 7.42 - 7.55 (m, 3 H), 7.64 (d, $J = 6.32$ Hz, 2 H), 7.84 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H).

<586>

<587>

실시예 1.28: 3-메탄술포닐-4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-카르복실산 (화합물 20)의 제법



<588>

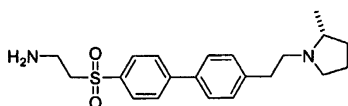
<589>

마이크로에 EtOH (1 mL)와 벤젠 (3 mL)의 혼합물 중 4-브로모-2-(메틸술포닐)벤조산 (200 mg, 0.717 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (184 mg, 0.788 mmol), 수성 Na_2CO_3 (2 M 용액, 0.717 mL, 1.43 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (25 mg, 0.022 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100 °C에서 마이크로파 조사 하에 60분 동안 가열하였다. 그 다음, 유기층을 피페팅해 내고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 조질 혼합물을 농축하고 HPLC (아세트오닐트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 분획을 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (TFA 염)로서 9% 수율로 수득하였다.

$C_{21}H_{25}NO_4S$ 에

대한 정확한 질량 계산치: 387.2, 실측치: LCMS $m/z = 388.3$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.32 (d, $J = 5.81$ Hz, 0.3 H), 1.48 (d, $J = 5.81$ Hz, 2.7 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 1.99 - 2.24 (m, 2 H), 2.28 - 2.41 (m, 1 H), 3.02 - 3.35 (m, 4 H), 3.42 - 3.48 (m, 3 H), 3.48 - 3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.89 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J = 7.96, 1.89$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H).

실시예 1.29: 2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸아민 (화합물 31)의 제법

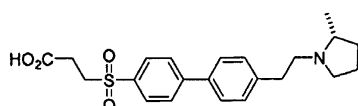


2-(4-클로로페닐술포닐)에탄아민 (125 mg, 0.569 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (146 mg, 0.626 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체 (TFA 염)를 25% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{21}H_{28}N_2O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 372.2,

실측치: LCMS $m/z = 373.1$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, Me₂SO- d_6) δ ppm 1.26 - 1.35 (m, 0.3 H), 1.42 - 1.50 (m, 2.7 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H), 1.97 - 2.20 (m, 2 H), 2.27 - 2.40 (m, 1 H), 2.95 - 3.38 (m, 4 H), 3.44 - 3.67 (m, 6 H), 3.68 - 3.82 (m, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 3 H), 7.69 - 7.75 (m, 4 H), 7.95 - 8.01 (m, 4 H).

실시예 1.30: 3-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-프로피온산 (화합물 28)의 제법

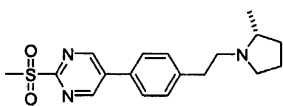


3-(4-클로로페닐술포닐)프로판산 (200 mg, 0.804 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (206 mg, 0.885 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (TFA 염)을 6% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{22}H_{27}NO_4S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 401.2, 실측치:

LCMS $m/z = 402.2$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.47 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.81 (m, 1 H), 1.98 - 2.25 (m, 2 H), 2.36 (m, 1 H), 2.69 (t, $J = 7.45$ Hz, 2 H), 3.03 - 3.37 (m, 4 H), 3.53 (t, $J = 7.33$ Hz, 3 H), 3.60 - 3.82 (m, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.90 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 8.00 (d, $J = 8.33$ Hz, 2 H).

실시예 1.31: 2-메탄술포닐-5-{4-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-페닐}-피리미딘 (화합물 24)의 제법

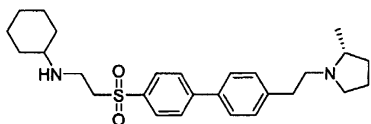


5-클로로-2-(메틸술포닐)피리미딘 (100 mg, 0.519 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (133 mg, 0.571 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (TFA 염)을 5% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{18}H_{23}N_3O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치 : 345.2, 실측치:

LCMS $m/z = 346.4$ ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.24 - 1.35 (m, 0.3 H), 1.40 - 1.53 (m, 2.7 H), 1.68 - 1.83 (m, 1 H), 1.98 - 2.23 (m, 2 H), 2.25 - 2.42 (m, 1 H), 2.93 - 3.35 (m, 5 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.45 - 3.83 (m, 3 H), 7.24 - 7.44 (m, 3 H), 7.51 - 7.64 (m, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H).

실시예 1.32: 시클로헥실-(2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸)-아민 (화합물 32)의 제법



<604>

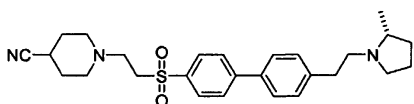
<605> N-(2-(4-클로로페닐술포닐)에틸)시클로헥산아민 (100 mg, 0.331 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (85 mg, 0.364 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 갈색 오일 (TFA 염)을 71% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{27}H_{38}N_2O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 454.3,

실측치: LCMS $m/z = 455.4 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.14 - 1.43 (m, 6 H), 1.48 (d, $J = 6.32$ Hz, 3 H), 1.60 - 1.94 (m, 4 H), 1.99 - 2.22 (m, 4 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 3.04 - 3.35 (m, 5 H), 3.36 - 3.48 (m, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 3.58 - 3.71 (m, 3 H), 3.72 - 3.84 (m, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 8.02 - 8.10 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H).

<606>

<607> 실시예 1.33: 1-(2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸)-피페리딘-4-카르보니트릴 (화합물 29)의 제법



<608>

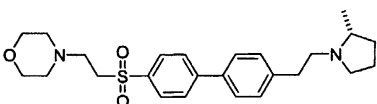
<609> 1-(2-(4-클로로페닐술포닐)에틸)피페리딘-4-카르보니트릴 (100 mg, 0.320 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (82 mg, 0.352 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (TFA 염)을 73% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{27}H_{33}N_3O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치 :

465.2, 실측치: LCMS $m/z = 466.4 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.48 (d, $J = 6.57$ Hz, 2.7 H), 1.67 - 1.85 (m, 1 H), 1.99 - 2.42 (m, 7 H), 3.02 - 3.36 (m, 7 H), 3.36 - 3.72 (m, 6 H), 3.72 - 3.91 (m, 3 H), 7.48 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.93 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H).

<610>

<611> 실시예 1.34: 4-(2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에틸)-모르폴린 (화합물 25)의 제법



<612>

<613> 4-(2-(4-클로로페닐술포닐)에틸)모르폴린 (100 mg, 0.345 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (89 mg, 0.380 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (TFA 염)을 83% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

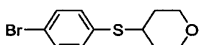
$C_{25}H_{34}N_2O_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치 : 442.2,

실측치: LCMS $m/z = 443.3 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.83$ Hz, 0.3 H), 1.47 (d, $J = 6.57$ Hz, 2.7 H), 1.68 - 1.84 (m, 1 H), 1.98 - 2.24 (m, 2 H), 2.27 - 2.42 (m, 1 H), 3.04 - 3.45 (m, 7 H), 3.45 - 3.71 (m, 5 H), 3.70 - 4.08 (m, 7 H), 7.48 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.93 (d, $J = 8.84$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $J = 8.58$ Hz, 2 H).

<614>

<615> 실시예 1.35: (R)-2-메틸-1-{2-[4'-(테트라히드로-피란-4-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 (화합물 21)의 제법

<616> 단계 A: 중간체 4-(4-브로모페닐티오)-테트라히드로-2H-피란의 제법

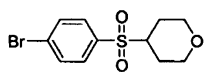


<617>

<618> DMF (3 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (300 mg, 1.60 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액) (95 mg, 2.38 mmol) 및 4-브로모-테트라히드로-2H-피란 (458 mg, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 0-5% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (340 mg, 78%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.60 - 1.76 (m, 2 H), 1.92 (dd, *J* = 11.87, 1.52 Hz, 2 H), 3.20 - 3.33 (m, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 - 4.05 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H).

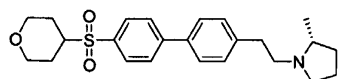
<619>
<620> 단계 B: 중간체 4-(4-브로모페닐술포닐)-테트라히드로-2H-피란의 제법



<621>
<622> THF/물 (10 mL/5 mL) 중 4-(4-브로모페닐티오)-테트라히드로-2H-피란 (580 mg, 2.12 mmol)의 용액에 옥손® (1.57 g, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (620 mg, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다.

C₁₁H₁₃BrO₃S에 대한 정확한 질량 계산치: 304.0, 실측치: LCMS *m/z* (%) = 305.1 (M+H⁺ ⁷⁹Br, 100%), 307.1 (M+H⁺ ⁸¹Br, 97%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.73 - 1.88 (m, 2 H), 1.89 - 1.98 (m, 2 H), 3.10 - 3.23 (m, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 4.04 - 4.16 (m, 2 H), 7.77 (s, 4 H).

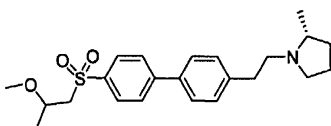
<623>
<624> 단계 C: (R)-2-메틸-1-{2-[4'-(테트라히드로-피란-4-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 (화합물 21)의 제법



<625>
<626> 바이알에 EtOH (1 mL)와 벤젠 (3 mL)의 혼합물 중 4-(4-브로모페닐술포닐)-테트라히드로-2H-피란 (500 mg, 1.64 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (420 mg, 1.80 mmol), 수성 Na₂CO₃ (2 M 용액, 1.64 mL, 3.28 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (57 mg, 0.049 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 60분 동안 마이크로파 조사하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 유기상을 제거하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 농축하고, ACN/H₂O (AcOH 함유) 중에 용해시키고, HPLC (아세토니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 분획을 합치고 2 M Na₂CO₃으로 염기성화시키고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, HCl (Et₂O 중 1 M, 1.65 mL)에 이어 EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염 (408 mg, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

C₂₄H₃₁NO₃S에 대한 정확한 질량 계산치: 413.2, 실측치: LCMS *m/z* = 414.3 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, *J* = 6.57 Hz, 0.4 H), 1.62 (d, *J* = 5.56 Hz, 2.6 H), 1.67 - 2.10 (m, 6 H), 2.11 - 2.31 (m, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 3.04 - 3.22 (m, 3 H), 3.22 - 3.35 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.00 (dd, *J* = 11.49, 3.92 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 7.58 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 7.58 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 8.08 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H).

<627>
<628> 실시예 1.36: (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 23)의 제법



<629>
<630> 4 mL 바이알에 (R)-2-메틸-1-{2-[4'-(프로프-2-엔-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-피롤리딘 트리플루오로아세테

이트 (10 mg, 21.43 μmol), 메탄올 (0.5 mL) 및 나트륨 메톡시드 (MeOH 중 25%) (19.60 μL , 85.74 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 상온에서 대략 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 트리플루오로아세트산 (8.3 μL , 107 μmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 농축하여 표제 화합물을 두꺼운 점성 오일로서 수득하였다.

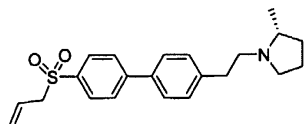
$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 401.2, 실측치: LCMS $m/z = 402.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H

NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.22 (d, $J = 6.32$ Hz, 3 H), 1.32 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.48 (d, $J = 6.57$ Hz, 2.7 H), 1.68 - 1.85 (m, 1 H), 1.98 - 2.20 (m, 2 H), 2.28 - 2.41 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 3.19 - 3.29 (m, 2 H), 3.33 - 3.37 (m, 1 H), 3.49 (d, $J = 7.58$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J = 7.58$ Hz, 1 H), 3.58 - 3.71 (m, 1 H), 3.72 - 3.90 (m, 2 H), 7.47 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H).

<631>

<632>

실시예 1.37: (R)-2-메틸-1-(2-(4'-(프로프-2-엔-1-술포닐)-비페닐-4-일)-에틸)-피롤리딘 (화합물 30)의 제법



<633>

<634>

4 mL 바이알에 (R)-4'-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐, 나트륨 염 ((200 mg, 569 μmol), DMSO (2.0 mL) 및 알릴 브로마이드 (89.5 mg, 64.0 μL , 740 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하고, 이 시점에서 DCM (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 물 (10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하였다. 조질 혼합물을 정제용 HPLC (아세트니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 분획을 합치고 동결건조시켜 표제 화합물 (77.6 mg, 29%)을 두꺼운 점성 오일로서 수득하였다.

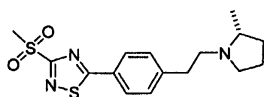
$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 369.2,

실측치: LCMS $m/z = 370.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.56 (d, $J = 6.57$ Hz, 2.7 H), 1.90 - 2.10 (m, 2 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.85 - 3.03 (m, 2 H), 3.04 - 3.16 (m, 1 H), 3.16 - 3.36 (m, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 1 H), 3.85 (d, $J = 7.33$ Hz, 2 H), 4.00 - 4.18 (m, 1 H), 5.20 (dd, $J = 16.93$, 1.01 Hz, 1 H), 5.37 (d, $J = 10.11$ Hz, 1 H), 5.76 - 5.90 (m, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H).

<635>

<636>

실시예 1.38: (R)-5-(4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐)-3-(메틸술포닐)-1,2,4-티아디아졸 (화합물 37)의 제법



<637>

<638>

바이알에 EtOH (1 mL)와 벤젠 (3 mL)의 혼합물 중 5-클로로-3-(메틸술포닐)-1,2,4-티아디아졸 (125 mg, 0.629 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (161 mg, 0.692 mmol), K_2CO_3 (174 mg, 1.26 mmol) 및 이수소 디클로로비스(디-tert-부틸포스포니토- κP)팔라데이트 (6 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100°C에서 60분 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 완결에 따라, 유기층을 피페팅해 내고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 조질 혼합물을 농축하고 HPLC (아세트니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제 하였다. 합친 순수한 분획을 동결건조시켜 표제 화합물의 TFA 염 (7.6 mg, 5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

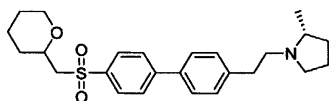
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 351.1, 실측치: LCMS

$m/z = 352.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25 - 1.40 (m, 3 H), 1.64 (d, $J = 6.32$ Hz, 3 H), 1.91 - 2.43 (m, 4 H), 2.93 - 3.53 (m, 5 H), 3.70 (s, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 7.37 - 7.54 (m, 2 H), 8.00 (d, $J = 7.83$ Hz, 2 H).

<639>

<640>

실시예 1.39: (R)-2-메틸-1-(2-(4'-((테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)피롤리딘 (화합물 41)의 제법



<641>

<642>

2-((4-브로모페닐술포닐)메틸)테트라히드로-2H-피란 (185 mg, 0.580 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (149 mg, 0.638 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 오일 (HCl 염)을 35% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.35, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

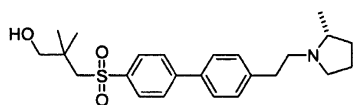
$C_{25}H_{33}NO_3S$ 에 대한 정확한

질량 계산치: 427.2, 실측치: LCMS $m/z = 428.3 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 - 1.53 (m, 7 H), 1.55 - 1.80 (m, 3 H), 1.85 - 2.06 (m, 2 H), 2.12 - 2.26 (m, 1 H), 3.04 - 3.31 (m, 5 H), 3.34 - 3.58 (m, 4 H), 3.57 - 3.79 (m, 3 H), 7.47 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.88 - 7.99 (m, 4 H).

<643>

<644>

실시예 1.40: (R)-2,2-디메틸-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)프로판-1-올 (화합물 40)의 제법



<645>

<646>

3-(4-브로모페닐술포닐)-2,2-디메틸프로판-1-올 (149 mg, 0.485 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (124 mg, 0.534 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 투명한 오일 (HCl 염)을 56% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.35, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

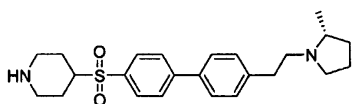
$C_{24}H_{33}NO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치:

415.2, 실측치: LCMS $m/z = 416.4 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 1.27 (m, 4 H), 1.28 - 1.40 (m, 2 H), 1.69 (d, $J = 6.57$ Hz, 3 H), 2.00 - 2.18 (m, 2 H), 2.23 - 2.42 (m, 2 H), 2.89 - 3.10 (m, 2 H), 3.11 - 3.39 (m, 4 H), 3.47 (dd, $J = 12.63, 3.79$ Hz, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.74 (s, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 8.00 (t, $J = 9.09$ Hz, 2 H).

<647>

<648>

실시예 1.41: (R)-4-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)피페리딘 (화합물 36)의 제법



<649>

<650>

4-((4-브로모페닐)술포닐)피페리딘 히드로클로라이드 (150 mg, 0.440 mmol) 및 (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (113 mg, 0.484 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 황색 오일 (TFA 염)을 70% 수율로 수득함으로써, 상기 표제 화합물을 실시예 1.28에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{24}H_{32}N_2O_2S$ 에 대한 정확한 질량 계산치:

412.2, 실측치: LCMS $m/z = 413.2 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.32 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.48 (d, $J = 6.32$ Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 2.00 - 2.19 (m, 2 H), 2.23 (d, $J = 11.87$ Hz, 2 H), 2.29 - 2.41 (m, 1 H), 2.95 - 3.36 (m, 7 H), 3.45 - 3.71 (m, 5 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 7.89 - 8.01 (m, 4 H).

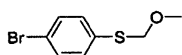
<651>

<652>

실시예 1.42: (R)-1-(2-(4'-(메톡시메틸술포닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘 (화합물 42)의 제법

<653>

단계 A: (4-브로모페닐)(메톡시메틸)술포의 제법

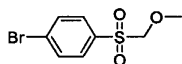


<654>

<655> THF (5 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (500 mg, 2.64 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.737 mL, 5.29 mmol), 클로로 메틸 메틸 에테르 (0.301 mL, 3.97 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 밀봉된 신틸레이션 바이알에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 합치고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (585 mg, 95% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

<656> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.47 (s, 3 H), 4.98 (s, 2 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H).

<657> 단계 B: 1-브로모-4-(메톡시메틸술폰닐)벤젠의 제법

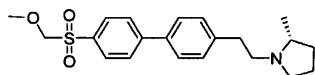


<658>

<659> THF/물 (10 mL/5 mL) 중 (4-브로모페닐)(메톡시메틸)술폰 (585 mg, 2.51 mmol)의 용액에 옥손® (1.85 g, 3.01 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (610 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

<660> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.70 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.67 - 7.90 (m, 4 H).

<661> 단계 C: (R)-1-(2-(4'-(메톡시메틸술폰닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘 (화합물 42)의 제법



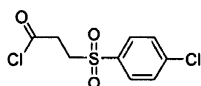
<662>

<663> 바이알에 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 1-브로모-4-(메톡시메틸술폰닐)벤젠 (100 mg, 0.377 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (88 mg, 0.377 mmol), 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀 (9.0 mg, 0.019 mmol), 디아세톡시팔라듐 (1.7 mg, 7.54 μmol) 및 인산칼륨 (240 mg, 1.132 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 60분 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 유기상을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 농축하고 ACN/H₂O (AcOH 함유) 중에 용해시키고 HPLC (아세트니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 분획을 합치고 2 M Na₂CO₃으로 염기성화시키고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, HCl (Et₂O 중 1 M, 1.65 mL)에 이어 EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 농축하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염 (45.1 mg, 29% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

<664> C₂₁H₂₇NO₃S 에 대한 정확한 질량 계산치: 373.2, 실측치: LCMS m/z = 374.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.29 (brs, 0.3 H), 1.53 (brs, 2.7 H), 1.80 (brs, 1 H), 2.13 (brs, 2 H), 2.37 (brs, 1 H), 3.08 - 3.42 (m, 5 H), 3.50 - 3.70 (m, 5 H), 3.80 (brs, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 7.50 (brs, 2 H), 7.70 (brs, 2 H), 7.88 (d, J = 6.57 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 6.82 Hz, 2 H).

<665> 실시예 1.43: (R)-N-메틸-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술폰닐)프로판아미드 (화합물 34)의 제법

<666> 단계 A: 3-(4-클로로페닐술폰닐)프로판노일 클로라이드의 제법

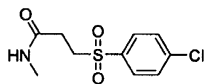


<667>

<668> DCM (3 mL) 중 3-(4-클로로페닐술폰닐)프로판산 (431 mg, 1.73 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (330 mg, 0.228 mmol)의 용액에 DMF (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 추가 45분 동안 교반하였다. 45분 후에, 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물 (463 mg, 100%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.36 - 3.44 (m, 2 H),
3.45 - 3.54 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8.84 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 8.84 Hz, 2 H).

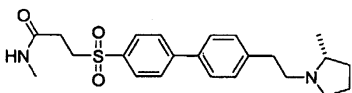
단계 B: 3-(4-클로로페닐술포닐)-N-메틸프로판아미드의 제법



물 (1 mL) 중에 용해된, 메틸아민 히드록로라이드 (38 mg, 0.562 mmol), 칼륨 아세테이트 (331 mg, 3.37 mmol)의 용액에 THF (1 mL) 중에 용해된 3-(4-클로로페닐술포닐)프로판노일 클로라이드 (100 mg, 0.374 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후에, LCMS는 반응이 완결되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 유기상을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 농축하고 ACN/H₂O (AcOH 함유) 중에 용해시키고 HPLC (아세토니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 합친 분획을 2 M Na₂CO₃으로 염기성화시키고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 (26 mg, 27%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.68 (d, J = 4.80 Hz, 3 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 5.92 (brs, 1 H),
7.49 (d, J = 8.85 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.59 Hz, 2 H).

단계 C: (R)-N-메틸-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)프로판아미드 (화합물 34)의 제법

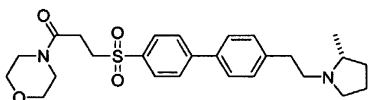


바이알에 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 3-(4-클로로페닐술포닐)-N-메틸프로판아미드 (26 mg, 0.099 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (23 mg, 0.099 mmol), 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀 (2.4 mg, 4.97 μmol), 디아세톡시팔라듐 (0.446 mg, 1.987 μmol) 및 인산칼륨 (63 mg, 0.298 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 120°C에서 60분 동안 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 그 다음, 유기층을 피페딩해 내고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 조질 혼합물을 농축하고 HPLC (아세토니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 합친 순수한 분획을 동결건조시켜 표제 화합물의 TFA 염 (29 mg, 55% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

C₂₃H₃₀N₂O₃S에 대한 정확한

질량 계산치: 414.2, 실측치: LCMS m/z = 415.1 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ
ppm 1.34 (d, J = 6.82 Hz, 0.3 H), 1.49 (d, J = 6.57 Hz, 2.7 H), 1.69 - 1.85 (m, 1 H), 2.01 - 2.25
(m, 2 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 2.53 - 2.68 (m, 6 H), 2.99 - 3.37 (m, 3 H), 3.47 - 3.61 (m, 4 H),
3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.86 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.08 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.34 Hz, 2 H),
7.89 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 8.33 Hz, 2 H).

실시예 1.44: (R)-3-(4'-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)비페닐-4-일술포닐)-1-모르폴리노프로판-1-온 (화합물 35)의 제법



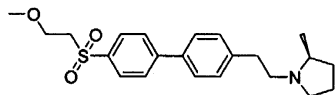
표제 화합물을 3-(4-클로로페닐술포닐)-1-모르폴리노프로판-1-온 (20 mg, 0.063 mmol), (R)-4-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸]페닐보론산 (15 mg, 0.063 mmol)을 출발 물질로서 사용하여 백색 고체 (TFA 염)를 51% 수율로 수득함으로써 실시예 1.43, 단계 C에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

$C_{26}H_{34}N_2O_4S$ 에 대한 정확한 질량 계산치 :

470.2, 실측치: LCMS $m/z = 471.6 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.34 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.49 (d, $J = 6.56$ Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 2.00 - 2.25 (m, 2 H), 2.30 - 2.44 (m, 1 H), 2.85 (t, $J = 7.33$ Hz, 2 H), 3.04 - 3.38 (m, 4 H), 3.45 - 3.74 (m, 12 H), 3.73 - 3.85 (m, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.91 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 8.02 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H).

<681>

<682> 실시예 1.45: (S)-1-(2-(4'-(2-메톡시에틸술폰닐)비페닐-4-일)에틸)-2-메틸피롤리딘 (화합물 39)의 제법



<683>

<684> 반응 용기에 아세트니트릴 (1 mL) 중 4-(2-클로로에틸)-4'-(2-메톡시에틸술폰닐)비페닐 (75 mg, 0.221 mmol), 탄산나트륨 (70 mg, 0.664 mmol) 및 (S)-2-메틸피롤리딘 (57 mg, 0.664 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류시킨 다음 여과하였다. 여액을 농축하고 DMSO 중에 용해시키고 HPLC (아세트니트릴 중 0.1% TFA/물 중 0.1% TFA)로 정제하였다. 합친 분획을 동결건조시켜 표제 화합물의 TFA 염 (9.5 mg, 8.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

$C_{22}H_{29}NO_3S$ 에 대한 정확한

질량 계산치 : 387.19, 실측치: LCMS $m/z = 388.2 (M+H^+)$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.82$ Hz, 0.3 H), 1.48 (d, $J = 6.57$ Hz, 2.7 H), 1.70 - 1.81 (m, 1 H), 2.02 - 2.19 (m, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 1 H), 3.04 - 3.21 (m, 5 H), 3.23 - 3.29 (m, 2 H), 3.49 - 3.57 (m, 3 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 3 H), 7.47 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H).

<685>

<686> 실시예 1.46: 중간체 2-비페닐-4-일-에탄올의 제법

<687> 방법 1: 수소 기체 부산물을 회색시키고 배기시키기 위해, 수성 수산화나트륨을 사용한 켄칭이 완결될 때까지 전체 제법에 걸쳐 반응기를 질소로 퍼징시켰다. 이소프로필 아세테이트 (16.7 L)를 함유한 50 L 반응기에 나트륨 보로하이드라이드 (0.762 kg, 20.14 mol)를 첨가하였다. 나트륨 보로하이드라이드를 추가의 이소프로필 아세테이트 (1 L)를 사용하여 반응기 내로 행구고, 교반된 반응기 내용물을 2°C로 냉각시켰다. 이어서, 4-비페닐아세트산 (2.67 kg, 12.58 mol)을 충분히 서서히 첨가하여 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 2 내지 13°C에서 유지하였다. 비페닐아세트산을 이소프로필 아세테이트 (1 L)를 사용하여 반응기 내로 행구고, 교반된 반응기 내용물을 -4°C로 냉각시켰다. 이어서, 보론트리플루오라이드 디에틸에테레이트 (3.2 L, 3.584 kg, 25.25 mol)를 일정 속도로 2시간에 걸쳐 첨가하고, 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 -4°C 내지 6°C에서 유지하였다. 반응기 내용물을 20°C로 가온시키고, LC/MS 분석은 4-비페닐아세트산 전환이 19분 후에 95%가 되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 15 내지 22°C에서 16.6시간 동안 교반한 후에, 이것을 1°C로 냉각시켰다. 물 중 50 wt% 수산화나트륨 용액 6리터를 탈이온수 9리터와 혼합하였다. 생성된 회색된 수산화나트륨 수용액 11리터를 교반된 반응 혼합물에 충분히 서서히 첨가하여 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 1 내지 12°C에서 유지하였다. 생성된 혼합물을 12 내지 20°C에서 30분 동안 교반한 다음 40°C로 가열하였다. 40 내지 48°C에서 31분 동안 계속 교반한 다음, 혼합물을 22°C로 냉각시켰다. 염화나트륨 (0.50 kg), 탈이온수 (2.0 L) 및 메탄올 (500 mL)을 교반된 혼합물에 첨가하여 상 분리를 용이하게 하였다. 이어서, 상을 분리하였다. 수성상을 배수시키고, 유기상 (상위상)을 탈이온수 (4×5.0 L)로 세척하였다. 상위 유기상을 진공 증류에 의해 59°C로 상승하는 온도에서 11 L 부피로 농축하였다. 반응기 내용물을 20°C로 냉각시키고, 헵탄 (20 L)을 첨가하였다. 교반된 반응기 내용물을 진공 증류에 의해 36°C로 상승하는 온도에서 16 L 부피로 농축하였다. 교반된 반응기 내용물을 20°C로 냉각시키고, 상기 온도에서 21.4시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 여과된 고체를 헵탄 (5 L)으로 세척하고 상온에서 진공 건조시켜 표제 화합물 (2.148 kg, 86.1%)을 수득하였다.

<688>

방법 2: 나트륨 보로하이드라이드 (1.2 g, 31.7 mmol)를 질소하에 교반된 테트라히드로푸란 (THF) (40 mL) 함유 플라스크에 첨가하였다. 이어서, 4-비페닐아세트산 (5.0 g, 23.6 mmol)을 20분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 교반된 반응 혼합물을 20 내지 30°C에서 교반하였다. 이어서 THF 행굼액 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (10 mL) 중 요오드 (2.9 g, 11.4 mmol)의 용액을 약 1시간에 걸쳐 서서히 첨가하고, 교반된 반응 혼합물을 20-30°C에서 유지하였다. 상기 온도에서 약 1시간 동안 계속 교반하고, 이 시간에

크로마토그래피 분석은 4-비페닐아세트산의 완전한 전환을 나타냈다. 이어서, 반응 혼합물을 5 wt% 수성 수산화나트륨 (26 mL)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 잘 혼합한 후에, 상을 분리하고, 하위층을 상위층으로부터 배수시켰다. 하위상 (수성상)을 이소프로필 아세테이트 (2×25 mL)로 추출하였다. 상위상 (유기상)을 합치고 탈이온수 (4×20 mL)로 세척하고 감압하에 증발시켜 2-(비페닐-4'-일)에탄올을 연황색 결정질 잔류물 (4.6 g, 98.5%)로서 수득하였다. 별법으로, 생성물은, 상기 방법 1에 기재된 바와 같이, 이소프로필 아세테이트를 헵탄으로 교환함으로써 결정화시킬 수 있다.

<689> 실시예 1.47: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 8)의 제법

<690> 단계 A: 중간체 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 클로라이드의 제법

<691> 수성 수산화나트륨 집진기로 배기되는 질소-퍼징된 반응기에 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 (3.7 wt% 물 함량에 대해 보정한 후 2.101 kg, 7.08 mol)에 이어 티오닐 클로라이드 (5.358 L, 8.74 kg, 73.5 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 -2.5℃로 냉각시켰다. 이어서, N,N-디메틸아세트아미드 (68 mL, 63.7 g, 0.731 mol)를 충분히 서서히 첨가하여 교반된 반응기 내용물을 반응기 자켓으로 냉각된 -3 내지 0℃에서 유지하였다. 반응기 내용물을 63℃로 가열하고, 출발 물질의 생성물로의 전환이 LC/MS 분석에 의해 실질적으로 완결되었음이 확인될 때까지 63 내지 66℃에서 6.4시간 동안 계속 교반하였다. 반응기 내용물을 19℃로 냉각시킨 후에, 헵탄 (7.62 L)을 2.5시간에 걸쳐 6개의 동량 부분으로 첨가하였다. 이어서, 대부분의 티오닐 클로라이드로 이루어진 휘발물질을 생성물 혼합물로부터 30 내지 32℃에서 및 109 torr로 하강한 압력하에 증발시켰다. 응축액 부피는 4 L였다. 농축된 생성물 혼합물을 22℃로 냉각시키고, 20 내지 22℃에서 15.4시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 생성물 혼합물을 여과하였다. 여과된 고체를 헵탄 (11 L) 및 이어서 탈이온수 (11 L)로 둘다 실온에서 세척하고, 40℃에서 일정 중량으로 진공 건조시켜 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 클로라이드 (1.664 kg, 74.6% 수율, HPLC 피크 영역에 의해 97.9% 순도)를 수득하였다.

<692> 단계 B: 중간체 나트륨 4'-(2-클로로에틸)-4-비페닐술포네이트의 제법

<693> 29℃에서 교반된 탈이온수 (14.1 L) 함유 질소-퍼징된 반응기에 아황산나트륨 (3.3145 kg, 26.3 mol), Na₂HPO₄ (0.7459 kg, 5.25 mol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (65.1 g, 0.265 mol)를 첨가하였다. 벤질트리에틸암모늄 클로라이드를 첨가하면 반응기 내용물의 온도가 37℃로 상승하였다. 35 내지 37℃에서 16분 동안 계속 교반하여 모든 시약을 용해시키고, 이후 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 클로라이드 (1.6584 g, 5.26 mol) 및 탈이온수 행굼액 (2.5 L)을 첨가하였다. 이어서, 교반된 반응기 내용물의 온도를 57℃로 상승시키고, LC/MS 분석이 출발 물질의 완전한 전환을 나타낼 때까지 질소하에 57 내지 60℃에서 6시간 동안 계속 교반하였다. 교반된 혼합물을 42℃로 냉각시킨 다음 여과하였다. 탈이온수 (8.3 L)를 반응기에 첨가하고 36℃로 교반하면서 가열하였다. 이어서, 여과된 고체를 반응기에 역첨가하고, 생성된 혼합물을 38℃에서 밤새 교반하고, 그후 여과하였다. 여과된 고체를 상온에서 먼저 탈이온수 (3.3 L)로 및 이어서 아세트니트릴로 2회 (3.3 L 및 이어서 2.8 L) 세척하였다. 세척된 고체를 60℃에서 진공 건조시켜 4'-(2-클로로-에틸)-비페닐-4-술포닐 (7.4 HPLC 영역%)을 함유한 조질의 백색 나트륨 4'-(2-클로로에틸)-4-비페닐술포네이트 (1.2282 kg, 77.1% 수율, HPLC 피크 영역에 의해 92.6% 순도)를 수득하였다.

<694> 단계 C: 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 및 4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐의 제법

<695> 나트륨 4'-(2-클로로에틸)-4-비페닐술포네이트 (217.9 g, 719.7 mmol), 이염기성 인산나트륨 (102.2 g, 719.7 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (TBAB) (232.0 g, 719.7 mmol), 칼륨 브로마이드 (85.65 g, 719.7 mmol) 및 탈이온수 (809 mL)의 교반된 혼합물에 1-브로모-3-메톡시프로판 (137.7 g, 899.9 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 질소하에 80℃로 가열하면, 생성된 혼합물은 투명한 용액이 되었다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 추가의 1-브로모-3-메톡시프로판 (12.11 g, 79.1 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 추가 4시간 후에, 추가의 1-브로모-3-메톡시프로판 (6.0 g, 39.2 mmol)을 첨가하였다. 추가 2시간 동안 (총 22 h 동안) 80℃에서 계속 가열한 다음 중단하였다. 혼합물이 약 65℃로 냉각되었을 때 메탄올 (1.09 L)을 첨가한 다음, 교반된 혼합물을 밤새 상온으로 냉각시켰다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, 탈이온수 (2×500 mL)로 슬러리-세척하고, 공기 건조시킨 다음, 에틸 아세테이트 (1.0 L) 중에서 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 플러그를 통해 여과하여 TBAB를 제거하여, 투명한 황색 여액을 생성하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 황색빛-백색 고체를 생성하였다. 고체를 상온에서 헵탄 (2×500 mL) 중에서 슬러리-세척하고 여과하고 공기 건조시켜 매우 약간 정제하였다. 헵탄-세척된 고체 (294.8 g)를 무수 에탄올 (1.0 L) 중

73.4℃에서 용해시켰다. 교반된 용액을 상온으로 냉각시킨 다음, 빙수조에서 30분 동안 두었다. 백색 고체를 여과하고, 에탄올 (2×500 mL) 중에서 슬러리-세척한 다음, 먼저 40℃에서 15시간 동안 및 이어서 60℃에서 9시간 동안 진공 건조시켰다. 생성된 고체 (178.9 g, 66.0%)는, HPLC 피크 영역에 의해 43.5% 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 및 50.6% 4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐인 것으로 측정되었다.

$C_{18}H_{21}ClO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 352.09, 실측치: LCMS m/z = 353.1 ($M+H^+$); $C_{18}H_{21}BrO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 396.04, 실측치: LCMS m/z (%) = 397.2 ($M+H^+ ^{78}Br$, 100), 399.0 ($M+H^+ ^{80}Br$, 97); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72-1.83 (m, 2H), 3.07-3.13 (Cl, t, J = 7.00 Hz, 2 H), 3.12-3.19 (s, 3 H), 3.16-3.24 (Br, t, J = 7.18, 2 H), 3.31-3.39 (m, 4 H), 3.25-3.33 (Br, t, J = 7.15 Hz, 2 H), 3.88-3.95 (Cl, t, J = 6.99 Hz, 2 H), 7.41-7.48 (d, J = 7.09 Hz, 2 H), 7.69-7.74 (d, J = 8.13 Hz, 2 H), 7.93-7.97 (m, 4 H).

<696>

<697>

단계 D: 중간체 4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐의 제법

<698>

상기 실시예에서 제조된 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 및 4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 (HPLC 피크 영역에 의해 각각 43.5% 및 50.6%)의 혼합물 총 161.8 g을 상온에서 아세토니트릴 (1.0 L) 중에 용해시켰다. TBAB (88.71 g, 275.2 mmol) 및 LiBr (95.84 g, 1104 mmol)을 첨가하고, 추가의 아세토니트릴 (총 1.6 L를 위해 600 mL)을 함유한 반응 플라스크 내로 행구었다. 생성된 혼합물을 교반하고 60-65℃에서 질소하에 44시간 동안 가열하면서, 하기와 같은 추가의 LiBr을 첨가하였다: 5.5시간 후 94.75 g (1091 mmol); 20시간 후에 99.82 g (1149 mmol); 및 28시간 후에 64.49 g (743 mmol). 이어서, 반응 혼합물을 33℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물의 액체상을 고체로부터 따라버리고, 이것을 아세토니트릴로 행구었다. 행구액을 상청액에 첨가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 탈이온수 (1.5 L)를 증발 잔류물에 첨가하였다. 백색 고체를 침전시키고, 생성된 혼합물을 1.0시간 동안 상온에서 가열하였다. 고체를 여과하고 탈이온수 (3×500 mL)로 세척하고 40 내지 45℃에서 4일 동안 진공 건조시켰다. 건조된 고체를 에틸 아세테이트 (3.4 L)와 아세토니트릴 (3.1 L)의 혼합물 중에 용해시키고, 생성된 용액을 실리카 겔 플러그를 통해 여과하고, 이후 이것을 아세토니트릴 (2×500 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 합치고, 용매를 감압하에 제거하였다. 증발 잔류물을 45℃에서 진공 건조시켜, HPLC 피크 영역에 의해 10.7% 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 및 85.6% 4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐로 밝혀진 백색 고체 (160.2 g, 99.0% 회수)를 수득하였다.

<699>

$C_{18}H_{21}BrO_3S$ 에 대한 정확한 질량 계산치: 396.04, 실측치: LCMS m/z (%) = 397.2 ($M+H^+ ^{78}Br$, 100), 399.0 ($M+H^+ ^{80}Br$, 97); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72-1.83 (m, 2 H), 3.12-3.19 (s, 3 H), 3.16-3.24 (t, J = 7.18 Hz, 2 H), 3.31-3.39 (m, 4 H), 3.25-3.33 (t, J = 7.15 Hz, 2 H), 7.41-7.48 (d, J = 7.09 Hz, 2 H), 7.69-7.74 (d, J = 8.13 Hz, 2 H), 7.93-7.97 (m, 4 H).

<700>

단계 E: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 8)의 제법

<701>

4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 및 4-(2-클로로-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐 (HPLC 피크 영역에 의해 각각 5.55% 및 9.31%) (198.4 g, 0.499 mol, 주요 출발 물질을 기준으로 함)을 기계식 교반기, 온도 탐침, 컨덴서 및 질소 유입구가 고정된 5 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. (R)-2-메틸피롤리딘-L-타르트레이트 (95.9 g)를 반응 플라스크에 첨가한 다음, 아세토니트릴 (2 L)을 첨가하였다. 질소하에 교반된 이 혼합물에, 탄산칼륨 (213.9 g, 1.548 mol)에 이어 아세토니트릴 (380 mL, 세척액 함유)을 옮겼다. 슬러리를 60℃로 가온시키고, 물 (119 mL)을 서서히 첨가하였다. 밤새 60℃에서 계속 가열하였다. 출발 4-(2-브로모-에틸)-4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐이 LC/MS에 의해 관찰되지 않을 때 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 아세토니트릴의 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 물 (1.2 L)로 희석시키고 에틸 아세테이트 (2×600 mL에 이어 500 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 2 N HCl (2×600 mL에 이어 500 mL)로 세척하였다. 합친 수성층을 빙조에 의해 냉각시키고, 50% 수성 NaOH (25℃ 내에서 내부 온도를 유지함)로 서서히 중성화시키고, pH 12 내지 14로 더 염기성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×600 mL에 이어 500 mL)로 추출하였다. 세척액이 중성 pH를 가질 때까지, 합친 에틸 아세테이트 층을 물 (2×600 mL에 이어 500 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 헵탄 (300 mL)을 첨가하고 증발시켜 잔류 에틸 아세테이트를 제거하였다. 오일성 잔류물을 밤새 진공하에 건조시켜 조질 생성물 (126 g)을 수득하였다. 생성물을 헵탄 (1.6 L) 중에 용해시키고 80℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 고온 헵탄 중에 용해시키고, 불순물은

점성 고체로서 남아있었다. 용액을 고온 여과하고, 헵탄을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 밤새 진공하에 건조시켜 생성물을 담황색 왁스성 고체 (113.2 g)로서 수득하였다. 생성물의 HPLC는 97.63% 순도 (피크 영역에 의해)를 나타냈다. 이것을 에틸 아세테이트 (700 mL) 중에 용해시키고, 2 N HCl (500 mL, 15% NaCl을 함유함)로 세척하였다. 추가의 2 N HCl (300 mL) 및 물 (200 mL에 이어 100 mL)이 층 분리를 위해 필요하였다. 유기층을 추가의 2 N HCl (400 mL)로 세척하였다. 합친 수성층을 에틸 아세테이트 (3×600 mL)로 세척하였다. 산성 수성상의 HPLC는 생성물 순도를 99.09% (피크 영역에 의해)로서 나타냈다. 수성층을 에틸 아세테이트 (600 mL)로 추출한 다음, 50% 수성 NaOH를 서서히 첨가하여 중성화시키고, 빙조에 의해 냉각시키면서 온도를 25℃ 미만으로 유지하였다. 이어서, 수성층을 pH 12 내지 14로 더 염기성화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×600 mL)로 추출하고, 에틸 아세테이트 추출물을 물 (700 mL)에 이어 5% NaCl 용액 (700 mL)으로 세척하였다. 합친 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 최소 부피의 헵탄 중에 현탁시키고, 이것을 감압하에 증발시켰다. 목적 생성물을 진공하에 건조시켜 담황색 왁스성 고체 (96.7g, 48.2%)를 수득하였다. HPLC 순도: 99.04% (피크 영역에 의해); 키랄 분석, 99.3% ee.

C₂₃H₃₁NO₃S에 대한 정확한 질량 계산치: 401.20, 실측치: LCMS *m/z* = 401.8 (M+H)⁺, 316.8, 285.2, 207.1, 179.8. NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.02 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1.27 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 1.81 (m, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.28 (broad m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 3.00 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 3.35 (m, 4 H), 7.38 (d, *J* = 8.18 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.24 Hz, 2 H), 7.94 (s, 4 H).

<702>

<703>

단계 F: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 디-시트레이트 (화합물 8)의 제법

<704>

(R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 유리 염기 (58.7 g, 0.146 mol)를 기계식 교반기 및 질소 유입구가 고정된 1 L 3-목 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 아세토니트릴 (600 mL)을 첨가하고, 투명한 용액이 수득될 때까지 혼합물을 질소하에 교반하였다. 시트르산 (59 g, 0.307 mol)을 함유한 250 mL 엘렌마이어(Erlenmeyer) 플라스크에 물 (29.5 mL)을 첨가하고, 슬러리를 60℃에서 가열하여 투명한 용액을 수득하였다. 시트르산의 따뜻한 용액을 (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 유리 염기의 아세토니트릴 용액에 서서히 첨가하였다. 추가의 물 (5 mL)을 사용하여 엘렌마이어 플라스크를 세척하고, 반응 혼합물에 첨가하였다. 5분 후에, 용액이 흐려졌고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 아세토니트릴 (300 mL)로 세척하고, 진공 오븐 내 40℃에서 하우스 진공(house vacuum) (~15 Torr) 하에 건조시켜 (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 디-시트레이트 (104.6 g, 91%)를 수득하였다. HPLC 순도, 99.15% (피크 영역에 의해). 키랄 분석, 99.5% ee.

C₂₃H₃₁NO₃S에 대한 정확한 질량 계산치: 401.20, 실측치: LCMS *m/z* = 402.0 (M+H)⁺, 316.8, 285.0, 242.5, 207.1, 179.9, 137.0. NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (d, *J* = 6.48 Hz, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 2.61 (m, 8 H), 3.05 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.2 (m, 2 H), 3.35 (m, 4 H), 3.5 (m, 3 H), 7.48 (d, *J* = 8.24 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 8.24 Hz, 2 H), 7.96 (s, 4 H).

<705>

<706>

실시예 2: 염 스크리닝

<707>

유리 염기의 원액 용액은 화합물을 적절한 용매 중에 용해시키고 개별 바이알에 분취함으로써 준비하였다. 화합물의 유일한 염 형태를 제조하기 위해 개별 바이알 내의 유리 염기 원액 용액에 몰 과량의 카운터 이온을 첨가하였다. 가능하다면 임의의 침전된 물질을 수집하고, PXRD 및 DSC (전형적인 제1 역가 스크리닝임)로 특징화하였다.

<708>

실시예 2.1: 2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에탄올 (화합물 10)의 염 스크리닝

<709>

2-{4'-[2-((R)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-에틸]-비페닐-4-술포닐}-에탄올을 하기의 카운터 이온을 사용하여 에틸 아세테이트, THF, 메탄올 및 아세톤 중에서 상기와 같이 스크리닝하였다: 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술포산, D-글루콘산, DL-락트산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말론산 및 말산. 시트르산 염을 분리하고 PXRD & DSC로 특징화하였다.

<710>

실시예 2.2: (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술포닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 히드로클로라이드 염 (화합물 3)의 특징화

<711> (R)-1-{2-[4'-(2-메톡시-에탄술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 히드로클로라이드 염을 PXRD, DSC 및 TGA로 특징화하였다.

<712> 실시예 2.3: (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘 (화합물 8)의 염 스크리닝

<713> (R)-1-{2-[4'-(3-메톡시-프로판-1-술폰닐)-비페닐-4-일]-에틸}-2-메틸-피롤리딘을 하기의 카운터 이온을 사용하여 에탄올, 메탄올, 아세톤, 이소프로필 알콜, 에틸 아세테이트, THF, MTBE, 아세토니트릴, 톨루엔 및 이소프로필 아세테이트 중에서 상기와 같이 스크리닝하였다: 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, D-글루콘산, DL-락트산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산 및 말론산. 모노시트르산 및 디시트르산 염을 분리하고 PXRD, DSC, 증기 흡착, NMR, FTIR 및 HPLC로 특징화하였다.

<714> 실시예 3: [³H] N-알파-메틸-히스타민 경쟁 히스타민 H3-수용체 결합 분석

<715> 히스타민 수용체 결합 분석을 하기 기재된 바와 같은 표준 실험실 절차에 따라 수행하였다. 조직 막 분획을 폴리트론을 이용하여 전체 래트 뇌 피질로부터 준비하고, 프로테아제 억제제를 함유한 HEPES-기체의 완충액 중에 조직을 균질화시킨 다음 차동 원심분리하였다. 필요할 때까지 상기 막을 -80℃에서 동결시켰다. 동결된 막을 해동시키고, 빙냉 분석 완충액 (5 mM EDTA를 함유한 50 mM 트리스로 이루어짐) (pH = 7.4) 중에 재현탁시켰다. 50 µg의 막 단백질을 시험 화합물 및 [³H]-N-α-메틸-히스타민 (최종 분석 농도 1 nM)과 함께 96-웰 분석 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 이메타이트(Imetit)를 다양한 농도의 분석 양성 대조군으로서 사용하였다. 플레이트를 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 세포 수확기 (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer))를 이용하여 96-웰 유리 섬유 정제 플레이트 (GF/C)를 신속하게 여과하여 분석을 종결하였다. 포획된 막을 저온 분석 완충액으로 3회 세척하고, 플레이트를 50℃에서 건조시켰다. 35 µl의 신틸레이션 카테일을 각각의 웰에 첨가하고, 막-결합된 방사능을 탑카운트(TopCount) 96-웰 플레이트 신틸레이션 카운터 (퍼킨-엘머)를 이용하여 기록하였다.

<716> 하기 표는 본 발명의 특정 화합물에 대해 관찰된 활성을 나타낸다.

화합물 번호	K _i 결합 점정(nM)
화합물 1	2.4
화합물 3	3.0
화합물 6	1.1
화합물 8	1.5
화합물 17	16

<717>

<718> 본 발명의 특정 화합물의 활성은 상기 분석에서 약 16 nM 내지 약 750 pM의 값을 가졌다.

<719> 실시예 4: 래트 수면다원검사 프로토콜

<720> 동물: 수컷 스프라구에-다울레이(Sprague-Dawley) 래트 (225-350 g) (하를란(Harlan), 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 한마리씩 하우징하고, 음식 (하울레이-테클라드 웨스턴 레스.(Harlan-Teklad Western Res.), 캘리포니아주 오렌지 소재, 로덴트 다이어트(Rodent Diet) 8604) 및 물에 자유롭게 접근하도록 하면서 12 h:12 h 명/암 주기 (6:30 A.M.에 불을 켜)를 위해 습도- (30-70%) 및 온도- (20-22℃) 제어된 설비에서 유지하였다. 래트를 수술 전 적어도 3일 동안 동물들을 상기 설비에 익숙해지도록 하였다.

<721> 절차:

<722> 래트를 케타민/크실라진 혼합물로 마취시키고, EEG 및 EMG 기록을 위해 외과적으로 준비하였다. 2 내지 3주의 수술 후 회복 후에, 래트를 적어도 3일 동안 폴리프로필렌 시험 케이지에 익숙해지도록 하였다. 시험 당일에, 래트를 시험 챔버에 넣고 밤새 익숙해지도록 하였다. 다음날 오전 10시에, 래트에게 시험 화합물을 투여하고, 기록 기기에 연결하고, 3시간 동안 시험 챔버 내에 다시 넣었다.

<723> 데이터 분석

<724> EEG 및 EMG 데이터를 디지털화하고, 3시간의 시험 기간에 걸쳐 10초 시간기점으로 저장하였다. 이어서, 이들 데이터를 시각적으로 점수화하고, 각각의 10초 시간기점은 비-REM 수면, REM 수면 또는 각성 에피소드를 특징으로 한다. 3시간 기간에 걸친 총 각성 시간은 비허를 투여 또는 시험 화합물 투여 후에 각각의 래트에 대해 계산하였다. 이어서 각성에서의 증가율은 각각의 래트에 대해 얻어졌다.

<725> 하기 표는 각각의 화합물 0.6 mg/kg을 경구 투여한 후에 1시간에 걸쳐 각성에서의 관찰된 증가율을 나타낸다.

화합물 번호	각성에서의 증가율(%) +/- s.e.
화합물 10	46 ± 15

<726>

<727> 실시예 5: 인간 히스타민 H3-수용체 결합 분석 - MDS 파마 서비스(Pharma Services) (타이완)

<728> 본 발명의 화합물은 MDS 파마 서비스 (타이완) 분석 (카탈로그 번호 239810)를 이용하여 인간 히스타민 H3-수용체에 결합하는 이들의 능력에 대해 시험하였다. 본 발명의 특정 화합물 및 이들의 상응하는 활성은 하기 표에 나타났다.

화합물 번호	결합 검정(Ki, nM)
화합물 5	3.7
화합물 7	2.9

<729>

<730> 본 발명의 다른 특정 화합물은 상기 분석에서 약 1.7 nM 내지 약 10.1 nM의 활성 값을 가졌다.

<731> 실시예 6: RAMH-유도성 음수 (drinking) 검정의 봉쇄

<732> 설치류에게 투여되는 경우, H3 효능제, 예컨대 R- α -메틸-히스타민 (RAMH)은 H3 길항제를 사용한 역전에 대해 민감성인 음수 반응을 유도한다. 따라서, RAMH-유도성 음수의 봉쇄는 기능성 H3 길항제 활성에 대한 생체내 검정으로서 이용할 수 있다. 이 검정에서, 수컷 스프라구에 다올레이 래트 (250-350 g)를 케이지 당 3마리씩 하우징하고, 역 12시간 명 주기 (1130시간에서 불을 끄) 하에 유지하였다. 시험 당일 1030시간에서, 래트를 새로운 케이지에 개별적으로 하우징하고, 음식을 제거하였다. 120분 후에, 래트에 시험 물질 (비히클 또는 H3 길항제, 0.3 mg/kg PO)을 투여하였다. 30분 후에, 물을 제거하고, RAMH (비히클 또는 RAMH 3 mg/kg 염 SC)를 투여하였다. RAMH 첨가 후 10분에, 칭량된 물병을 케이지에 넣고, 음수를 20분 동안 허용하였다. 각각의 병을 거의 0.1 g까지 칭량함으로써 각각의 동물의 물 소비를 측정하였다. 데이터를 하기 식에 따라 물 흡수의 감소율로서 표현하였다:

<733>
$$[1 - ((\text{길항제}/\text{RAMH}) - (\text{비히클}/\text{RAMH}) / ((\text{비히클}/\text{RAMH}) - (\text{비히클}/\text{비히클}))] * 100$$

화합물 번호	RAMH-유도성 음수의 억제율(%)
2	82.6 ± 12.9
7	92.5 ± 15.8
15	58.8 ± 16.1

<734>

<735> 당업자들은 본원에 개시된 설명 실시예에 대한 다양한 개질, 첨가, 치환 및 변형이 본 발명의 취지를 벗어나지 않는 한 만들어질 수 있고, 따라서 본 발명의 범주내에 있는 것으로 간주됨을 인지할 것이다. 인쇄된 간행물, 및 가특히 출원 및 정기 특허 출원을 포함하나 이에 제한되지 않는 상기 언급된 모든 문헌은 이들 전문가 참고로 본원에 포함된다.

도면의 간단한 설명

<41> 도 1은 L-프롤린올의 환원을 통한 (R)-2-메틸피롤리딘의 합성, 및 후속적인 (R)-1-(4-브로모페닐에틸)-2-메틸피롤리딘 및 (R)-4-(2-(2-메틸피롤리딘-1-일)에틸)페닐보론산으로의 전환에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.

<42> 도 2는 페닐보론산, 및 이탈기, 예컨대 할로젠 또는 트리플레이트로 치환된 고리 A 간의 마이크로웨이브 매개된 팔라듐 촉매화된 스즈키 반응에 의한 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 티올기와 R¹-W-LG⁴를 반응시키고, 얻어진 티오에테르를 적절한 산화제로 술폰닐기로 산화시켜 술폰닐기로 치환된 고리 A를 제조한다. 2개 이탈기를 함유하는 전구체로부터 2단계로 보론산을 제조한다. 제1단계는 아민과의 반응을 포함한다. 제2단계는 트리알킬 보레이트와의 반응을 포함한다.

<43> 도 3은 페닐 할라이드 또는 트리플레이트 등 및 술폰 및 보론산으로 치환된 고리 A 간의 마이크로웨이브 매개된 팔라듐 촉매된 커플링 반응, 예컨대 스즈키 반응에 의한 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식

을 나타낸다.

<44> 도 4는 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.

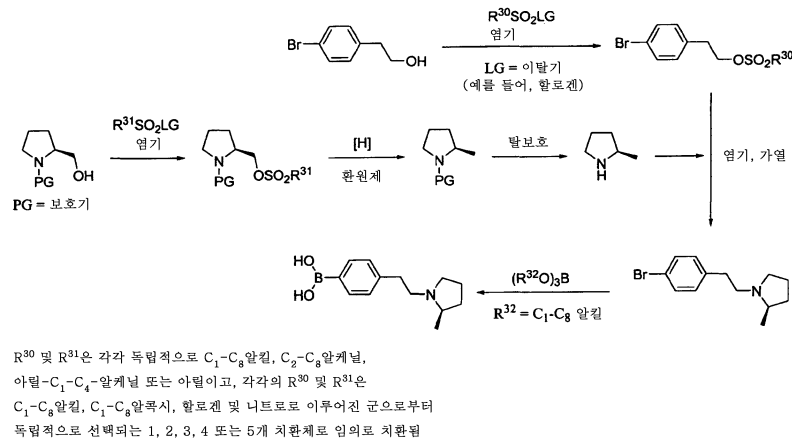
<45> 도 5는 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타내며, 여기서 R^8 및 R^9 는 모두 수소이다.
제1단계는 화학식 R^1-W-LG^6 의 화합물을 이용하여 R^1-W -기를 도 4로부터의 중간체에 도입하는 단계이다. 제2단계는 이탈기 (즉, LG^5)를 아민으로 대체하는 단계를 포함한다. 특히, 이는 적절한 시약 (즉, R^1-W-LG^6)의 선택에 의해 광범위한 R^1-W -기를 도입하기 위한 제조법에 유용하다. 또한, 상기 제조법은 적절한 아민의 선택에 의해 광범위한 R^{10} 및 R^{11} 기의 도입에 유용하다.

<46> 도 6은 본 발명의 화합물의 제조에서 사용되는 중간체의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식을 나타낸다.

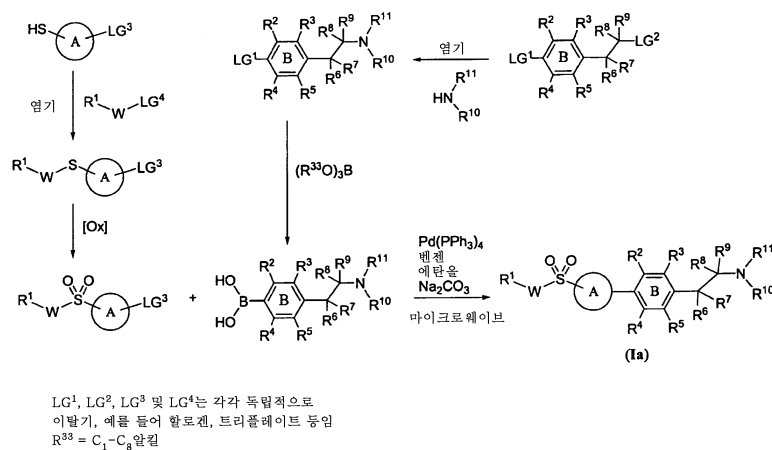
<47> 도 7은 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적인 합성 반응식을 나타내며, 여기서 R^8 및 R^9 는 모두 수소이다. 특히, 이는 적절한 시약 (즉, R^1-W-LG^6)의 선택에 의해 광범위한 R^1-W -기를 도입하기 위한 제조법에 유용하다.

도면

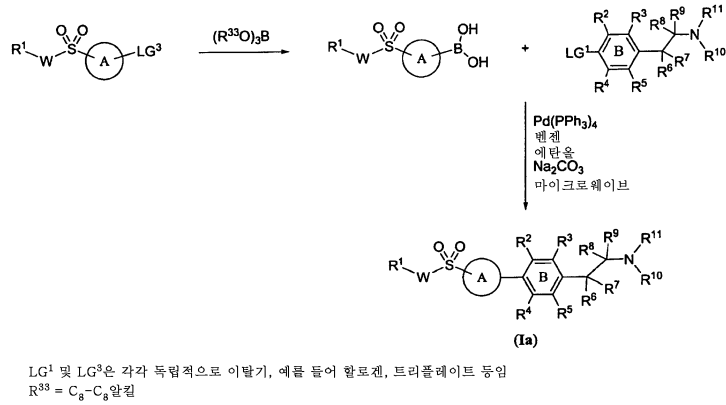
도면1



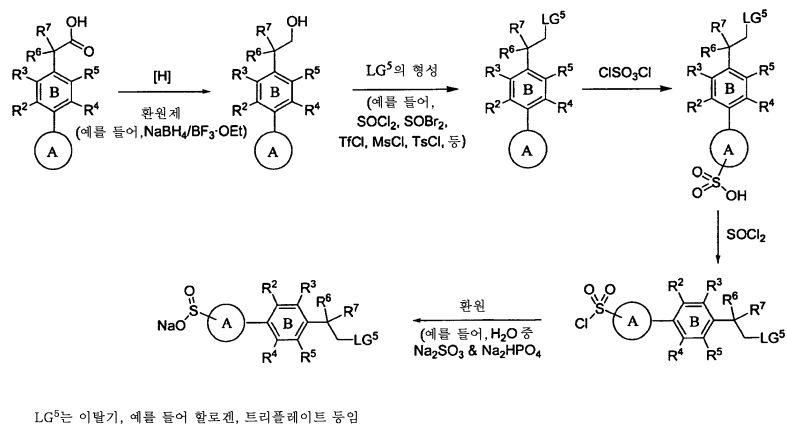
도면2



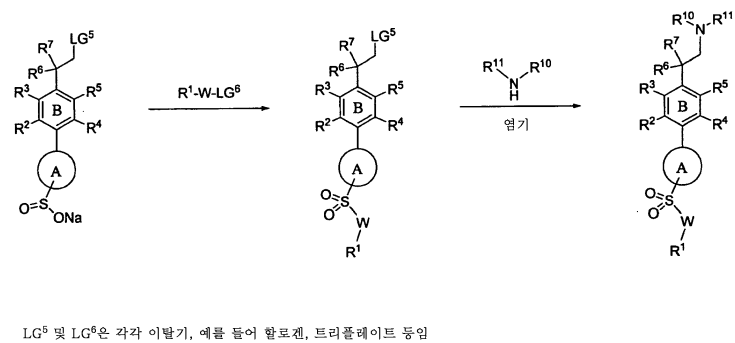
도면3



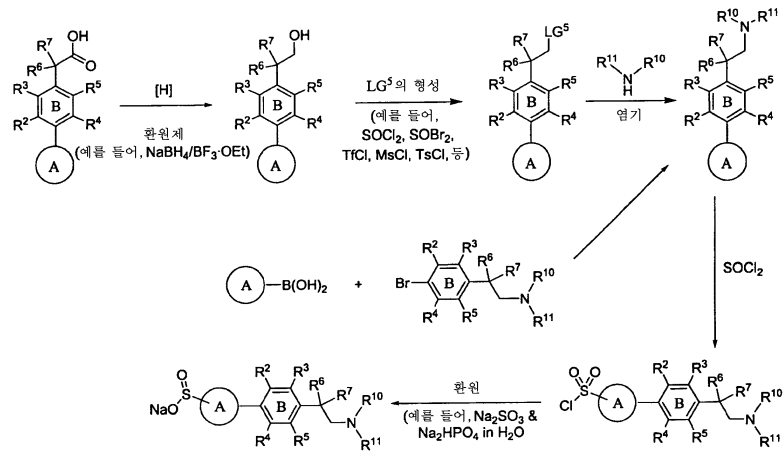
도면4



도면5

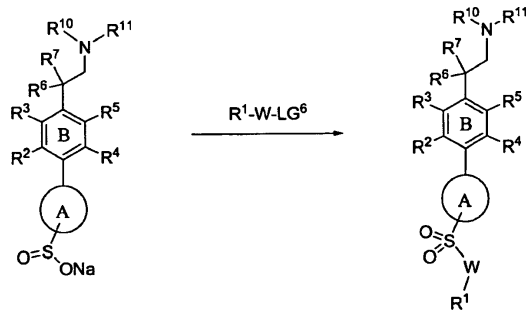


도면6



LG⁵는 이탈기, 예를 들어 할로젠, 트리플레이트 등임

도면7



LG⁶은 이탈기, 예를 들어 할로젠, 트리플레이트 등임