

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 213/82 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년06월22일 10-0591028 2006년06월12일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7009156	(65) 공개번호	10-2001-0041115
(22) 출원일자	2000년08월19일	(43) 공개일자	2001년05월15일
번역문 제출일자	2000년08월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/003608	(87) 국제공개번호	WO 1999/42448
국제출원일자	1999년02월19일	국제공개일자	1999년08월26일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/075,321 1998년02월20일 미국(US)

(73) 특허권자 오르토-맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드
미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스 300 유. 에스. 루트 #202

(72) 발명자 구기-홍
미국뉴저지주07076스카치플레이즈트래블러웨이3

머레이윌리엄브이.
미국뉴저지주08502벨미드타운쉽라인로드447

프로우티카테린피.
미국펜실베이니아주18901도일스타운원저웨이236

(74) 대리인 이병호
김영관

신현문
홍동오
정상구
이범래

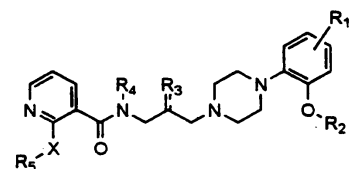
심사관 : 이민정

(54) 양성 전립선 과형성의 치료에 유용한 신규한 치환된 피리디노 아릴피페라진 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 일련의 화학식 I의 헤테로사이클릭 치환된 피페라진, 치료방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 제조시 사용되는 중간체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 양성 전립선 과형성에 관련되는 수용체인 α_1 아드레날린성 수용체로의 결합을 선택적으로 억제한다. 이와 같이, 당해 화합물은 당해 질병의 치료에 잠재적으로 유용하다.

화학식 I



색인어

헤테로사이클릭 치환된 피페라진, 양성 전립선 과형성, α_1 아드레날린성 수용체, 요도내 압력 저하, 양성 종양.

명세서

기술분야

본 발명은 일련의 피리디노 아릴피페라진 유도체, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 사용방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 양성 전립선 과형성에 관련되는 수용체인 α_1 아드레날린성 수용체로의 결합을 선택적으로 억제한다. 또한, 본 발명의 화합물은 생체내 모델에서 요도내 압력을 저하시킨다. 이와 같이, 당해 화합물은 당해 질병의 치료에 잠재적으로 유용하다.

배경기술

전립선의 양성 비대인, 양성 전립선 과형성(BPH)은 남성에게 가장 보편적인 양성 종양이다. 65세 이상의 모든 남성의 약 50%는 어느 정도 BPH를 겪고 있으며, 이들 중 1/3은 방광 출구 폐쇄증과 일치하는 임상학적 증상을 나타낸다[참조: Hieble and Caine, 1986]. 미국에서는, 50대 이상의 남성에게 있어서 양성 전립선과 악성 전립선 질병에 대한 수술이 임의의 다른 기관의 질병보다 더 많이 행해지고 있다.

BPH에는 두 가지 요소, 즉 정적 요소와 동적 요소가 있다. 정적 요소는 전립선의 비대에 의한 것으로, 이는 요도의 압박과 방광으로부터의 뇨의 유동에 대한 폐쇄를 가져올 수 있다. 동적 요소는 방광 경부와 전립선 자체의 증가된 평활근 긴장(이는 방광을 비우는 것을 방해한다)에 의한 것이며, 알파 1 아드레날린성 수용체(α_1 -AR)에 의해 조절된다. BPH에 유용한 의학적 치료는 이들 요소를 다양하게 변화시키는 것에 관한 것이며, 치료상의 선택을 확대시킨다.

외과적 치료의 선택사항은 BPH의 정적 요소에 적용되고 전립선의 경요도 절제(TURP), 전립선의 경요도 절개(TUIP), 개방 전립선절제, 기구 확장, 고열, 스텐트 및 레이저 절제를 포함한다. TURP는 BPH를 겪는 환자에게 바람직한 치료이며, 약 320,000회의 TURP가 22억 달러의 건적비로 1990년에 미국에서 시행되었다[참조: Weis et al., 1993]. 증후성 BPH를 겪는 대부분의 남성에게 효과적인 치료임에도 불구하고, 환자의 약 20 내지 25%가 장기간의 결과에 만족하지 못 한다[참조: Lepor and Rigaud, 1990]. 합병증으로서는 퇴행성 사정(환자의 70 내지 75%), 발기부전(5 내지 10%), 수술후 요도 감염(5 내지 10%) 및 약간의 요실금(2 내지 4%)이 있다[참조: Mebust et al., 1989]. 또한, 재발 빈도는 십 년 이상 동안 평가된 남성에게서 약 15 내지 20%이다[참조: Wennberg et al., 1987].

외과적 접근법과는 별도로, 당해 질환의 정적 요소에 적용되는 일부 치료제가 있다. 피나스테라이드(Finasteride)[프로스카(Proscar)^R, 제조원: 머크(Merck)]는 증후성 BPH 치료용 치료제이다. 당해 약제는 전립선 중의 테스토스테론을 디하이드로테스토스테론으로 변환시키는 데 관여하는 효소인 5 α -환원효소의 경쟁적 억제인자이다[참조: Gormley et al., 1992]. 디하이드로테스토스테론은 전립선 증대에 대한 주요 마이토젠인 것으로 보이며, 5 α -환원효소를 억제하는 시약은 전립선의 크기를 감소시키고 전립선 요도를 통한 뇨의 유동을 개선시킨다. 피나스테라이드가 잠재적인 5 α -환원효소 억제인자이고 혈청 및 조직 내의 디하이드로테스토스테론의 농도를 두드러지게 감소시킴에도 불구하고, 이는 증후성 BPH를 치료하는 데는 보통으로 효과적일 뿐이다[참조: Oesterling, 1995]. 피나스테라이드의 효능은 입증하는 데는 6 내지 12개월이 걸리며, 다수의 남성들에 있어서 임상학적 개선은 최소치이다[참조: Barry, 1997].

BPH의 동적 요소는 전립선 자체 내의 평활근 긴장을 감소시킴으로써 작용하는 아드레날린성 수용체 차단제(α 1-AR 차단제)를 사용함으로써 적용된다. 각종 α 1-AR 차단제(테라조신, 프라조신 및 독사조신)가 BPH로 인한 증후성 방광 출구 폐쇄증의 치료를 위해 연구되고 있는데, 테라조신[하이트린(Hytrin), 애보트(Abbott)]이 가장 광범위하게 연구되고 있다. α 1-AR 차단제가 익히 내성을 나타냄에도 불구하고, 환자의 약 10 내지 15%가 임상학적으로 역행의 경우를 나타낸다[참조: Lepor, 1995]. 당해 부류의 모든 구성원의 바람직하지 않은 효능은 유사한데, 체위성 저혈압이 가장 보편적으로 경험되는 부작용이다[참조: Lepor et al., 1995]. 5 α -환원효소 억제인자에 비해, α 1-AR 차단제는 작용을 보다 신속하게 개시한다[참조: Steers, 1995]. 그러나, 이의 치료학적 효능은, 증상 스코어와 피크 뇨 유속의 개선에 의해 측정되는 바와 같이, 적당하다[참조: Oesterling, 1995].

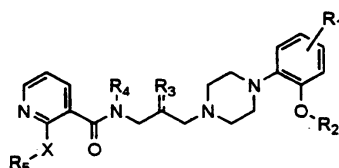
BPH의 치료시 α 1-AR 길항제의 사용은 이의 전립선 평활근의 긴장 감소능에 관련되며, 폐색 증상을 완화시킨다. 신체 전반에 걸쳐 발견되는 아드레날린성 수용체는 혈압, 비강 충혈, 부복 작용 및 또 다른 과정의 조절에서 우세한 역할을 한다[참조: Harrison et al., 1991]. 그러나, 다수의 클로닝된 α 1-AR 수용체 아형: α 1_a-AR, α 1_b-AR 및 α 1_d-AR이 있다[참조: Bruno et al., 1991; Forray et al., 1994; Hirasawa et al., 1993; Ramarao et al., 1992; Schwinn et al., 1995; Weinberg et al., 1994]. 다수의 실험은 작용성, 방사리간드 결합 및 분자성 생물학적 기술에 의해 사람 전립선 중의 α 1-AR을 특징으로 한다[참조: Forray et al., 1994; Hatano et al., 1994; Marshall et al., 1992; Marshall et al., 1995; Yamada et al., 1994]. 이들 연구는, α 1_a-AR 아형이 사람 전립선 평활근 중의 α 1-AR의 대부분을 포함하고 당해 조직에서의 위축을 매개한다는 개념을 지지하는 데 있어 증거물을 제공한다. 이들 발견은 아형-선택적 α 1_a-AR 길항제의 개발이 BPH의 치료에 대한 부작용을 감소시키는 동시에, 치료학적으로 효과적인 시약을 제공할 수 있음을 제시한다.

발명의 요약

본 발명의 화합물은 α 1_a-AR 수용체에 선택적으로 결합하고, 당해 수용체의 활성을 길항시키고 대동맥 조직상의 전립선 조직에 있어 선택적이다. 이와 같이, 이들은 공지된 α 1-AR 길항제와 관련된 부작용 없이도 BPH를 치료할 수 있다.

본 발명은 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 이의 입체이성체, 라세미성 혼합물 및 에난티오머를 포함한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1 은 수소, 할로젠, C_{1-5} 알콕시, 하이드록실 또는 C_{1-5} 알킬이고,

R_2 는 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬(여기서, 알킬 치환체는 하나 이상의 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다), 페닐, 치환된 페닐(여기서, 페닐 치환체는 C_{1-5} 알킬, C_{1-5} 알콕시 및 트리할로 C_{1-5} 알킬로 이루어진 그룹의 하나 이상의 구성원으로부터 독립적으로 선택된다), 페닐 C_{1-5} 알킬 또는 치환된 페닐 C_{1-5} 알킬(여기서, 페닐 치환체는 C_{1-5} 알킬, 할로젠, C_{1-5} 알콕시 및 트리할로 C_{1-5} 알킬로 이루어진 그룹의 하나 이상의 구성원으로부터 독립적으로 선택된다)이고,

R_3 은, 점선이 존재하지 않는 경우에는 수소, 하이드록시 또는 C_{1-5} 알콕시이고, 점선이 존재하는 경우에는 산소이고,

R_4 는 수소, C_{1-5} 알킬, 페닐 C_{1-5} 알킬 또는 치환된 페닐 C_{1-5} 알킬(여기서, 페닐 치환체는 C_{1-5} 알킬, C_{1-5} 알콕시 및 트리할로 C_{1-5} 알킬로 이루어진 그룹의 하나 이상의 구성원으로부터 독립적으로 선택된다)이고,

R_5 는 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬(여기서, 알킬 치환체는 하나 이상의 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다), 페닐, 치환된 페닐[여기서, 페닐 치환체는 C_{1-8} 알킬, 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬(여기서, 알킬 치환체는 하나 이상의 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다), C_{1-5} 알콕시, 아미노, C_{1-5} 알킬아미노, 디 C_{1-5} 알킬아미노, C_{1-5} 알킬카보닐, C_{1-5} 알콕시카보닐, 아릴카보닐, 니트릴, 아미노설포닐, C_{1-5} 알킬설포닐, 페닐설포닐 및 치환된 페닐설포닐(여기서, 페닐 치환체는 C_{1-8} 알킬, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹의 하나 이상의 구성원으로부터 독립적으로 선택된다)로 이루어진 그룹의 하나 이상의 구성원으로부터 독립적으로 선택된다], 페닐 C_{1-5} 알킬 또는 치환된 페닐 C_{1-5} 알킬 [여기서, 페닐 치환체는 C_{1-8} 알킬, 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬(여기서, 알킬 치환체는 하나 이상의 할로젠, C_{1-5} 알콕시, 아미노, C_{1-5} 알킬아미노, 디 C_{1-5} 알킬아미노, C_{1-5} 알킬카보닐, C_{1-5} 알콕시카보닐 및 니트로로부터 독립적으로 선택된다)로 이루어진 그룹의 하나 이상의 구성원으로부터 독립적으로 선택된다]이고,

X는 산소, 황 또는 NH이다.

또한, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물을 포유 동물에 투여함을 포함하는, α_1 아드레날린성 수용체와 관련된 질병의 치료방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물을 포유 동물에 투여함을 포함하는, 양성 전립선 과형성의 치료방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 기재하는 데 사용되는 용어는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되고 숙련인들에게 공지되어 있다. 그러나, 다른 의미를 가질 수 있는 용어는 정의된다. "HBSS"는 행크의 균형잡힌 염 용액(Hank's Balanced Salt Solution)을 지칭한다. "독립적으로"는, 하나 이상의 치환체가 존재하는 경우, 치환체가 상이할 수 있음을 의미한다. 용어 "알킬"은 직쇄, 환형 및 측쇄 알킬 그룹을 지칭하고, "알콕시"는 O-알킬(여기서, 알킬은 위에서 정의한 바와 같다)을 지칭한다. "DMAP"는 디메틸아미노피리딘을 지칭하고, "HOBT"는 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트를 지칭하고, "EDCI"는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드를 지칭한다. 용어 "HATU"는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 hexafluorophosphate를 지칭하고, 기호 "Ph"는 페닐을 지칭하고, "아릴"은 모노 및 융합된 방향족 환, 예를 들어, 페닐 및 나프틸을 포함한다. 기호 "ES"는 전자분무를 지칭하고, 기호 "MS"는 질량 스펙트럼을 지칭한다. 화학식 I의 화합물의 일부는 키랄 탄소원자를 포함한다. 따라서, 이들 화합물은 입체이성체, 라세미성 혼합물 또는 순수 에난티오머로서 제조될 수 있다. 모든 입체이성체, 순수 에난티오머 및 라세미성 혼합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 간주된다.

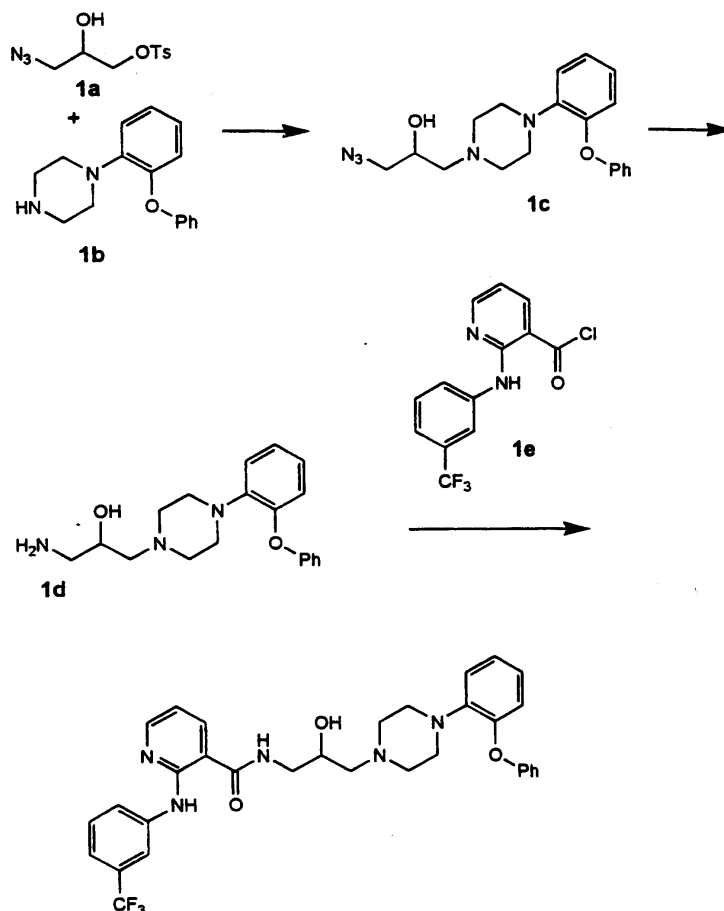
본 발명의 화합물은 다음의 반응식으로 제조될 수 있는데, 이때 일부 반응식은 본 발명의 하나 이상의 양태를 생성한다. 이러한 경우, 반응식의 선택은 화학자들의 능력 내에 속하는 재량의 문제이다.

화학식 I의 화합물(여기서, X는 NH이고, R₁은 수소이고, R₂는 페닐이고, R₃은 하이드록시이고, R₄는 수소이고, R₅는 3-트리플루오로메틸페닐이다)은 반응식 1을 사용하여 제조될 수 있다. 1-아지도-3-(p-톨루엔설포닐옥시)프로판-2-올(1a)은 적합하게 치환된 피페라진 유도체(1b)를 사용하여 약 2 내지 5일 동안 약 100℃에서 가열되어 아지드(1c)를 제공한다. 당해 아지드는 16시간 동안 불활성 용매 중의 Pd/C 및 H₂(50psi)로 처리되어 유리 아민(1d)을 제공한다. 당해 아민은 메틸렌 클로라이드 중의 3-아실-2-치환된 피리딘 유도체, 예를 들어, 2-[(3-트리플루오로메틸페닐)아미노]-3-피리딘카보닐 클로라이드(1e), DMAP 및 N,N-디이소프로필에틸아민으로 대략 실온에서 2 내지 16시간 동안 처리되어 화학식 I의 목적하는 화합물을 제공한다. 당해 반응식은 화학식 I의 각종 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, R₁과 R₂가 다양한 경우의 화합물을 제조하기 위해서는, 예시된 화합물(1b)을 임의의 공지된 치환된 피페라진으로 단순히 대체시킨다. 예시된 생성물이 라세미성 아지드(1a)로부터 제조됨에도 불구하고, 당해 아지드의 순수 에난티오머는 공지되어 있고 당해 반응식에서 사용될 수 있다. R₅가 치환된 페닐 이외의 것인 경우의 화합물을 제조하기 위해서는, 아실 피리딘 유도체(1e)를 다른 아실 피리딘으로 대체시킨다. 예를 들어, R₅가 페닐메틸인 경우의 화합물을 제조하기 위해서는, 예시된 화합물(1e)을 2-[(페닐메틸)아미노]-3-피리딘카보닐 클로라이드로 대체시킨다. X가 NH 이외의 것인 경우의 화합물을 제조하기 위해서는, 아미노 치환된 아실피리딘을 티오 또는 옥시 치환된 피리딘으로 대체시킨다. 예를 들어, X가 황이고, R₁이 수소이고, R₂가 페닐이고, R₃이 하이드록시이고, R₄가 수소이고, R₅가 페닐인 경우의 화합물을 제조하기 위해서는, 예시된 화합물(1e)을 2-(페닐티오)피리딘-3-카복실산 클로라이드로 대체시킨다.

R₃이 C₁₋₅알콕시인 경우의 화합물을 제조하기 위해서는, 출발 물질(1c)을 1-[1-아지도-2-메톡시프로판-1-일]-4-[2-이소프로폭시페닐]피페라진으로 대체시키고 반응식의 나머지 단계를 실시한다.

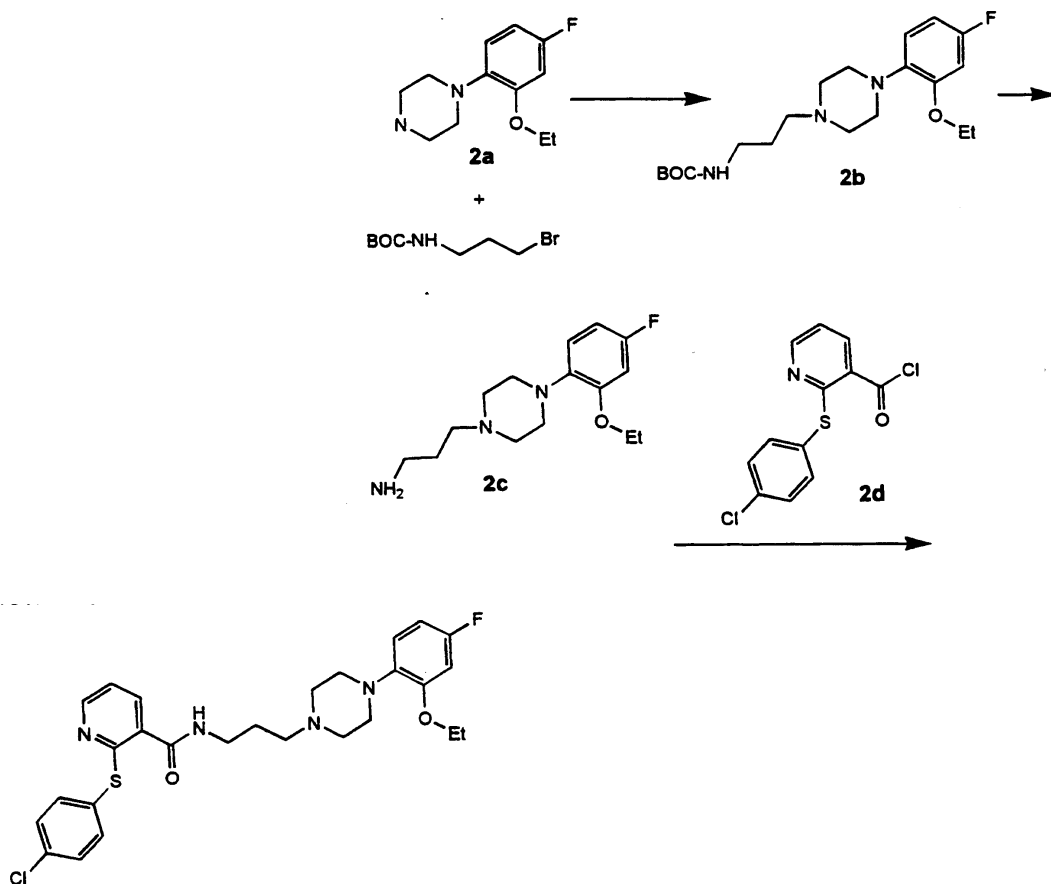
R₃이 카보닐인 경우의 화합물은 반응식 1의 생성물을 산화제, 예를 들어, 스웨른(Swern)제(옥살릴 클로라이드 및 DMSO로부터 형성됨)를 사용하여 -78℃ 내지 실온에서 30분 내지 1시간 동안 처리함으로써 제조할 수 있다.

반응식 1



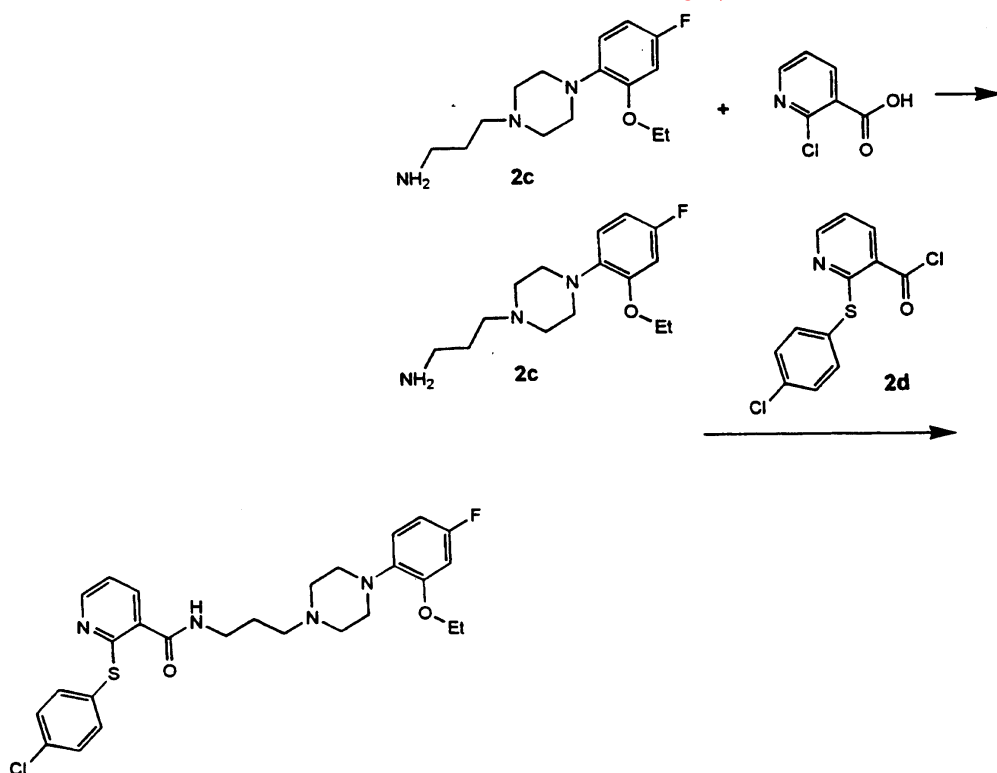
반응식 2는 화학식 I의 화합물(이때, X는 황이고, R₁은 플루오로이고, R₂는 에틸이고, R₃은 수소이고, R₄는 수소이고, R₅는 4-클로로페닐이다)을 제조하는 데 사용될 수 있다. 적합하게 치환된 피페라진 유도체(2a)는 아세트니트릴 중의 N-BOC 보호된 3-브로모프로필아민 및 탄산세슘을 사용하여 환류하에 16시간 동안 처리되어 치환된 피페라진 유도체(2b)를 제공한다. 당해 유도체는 TFA 및 메틸렌 클로라이드를 사용하여 실온에서 2 내지 6시간 동안 처리함으로써 유리 아민(2c)으로 변환된다. 유도체(2c)는 대략 실온에서 2 내지 6시간 동안 메틸렌 클로라이드 중의 DMAP 및 N,N-디이소프로필에틸아민을 사용하여, 치환된 아실 피리딘 유도체(2d)와 커플링되어 화학식 I의 목적하는 화합물을 제공한다. 반응식 1에 도시되어 있는 바와 같이, 반응식 2는 변형되어 화학식 I의 다수의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 2



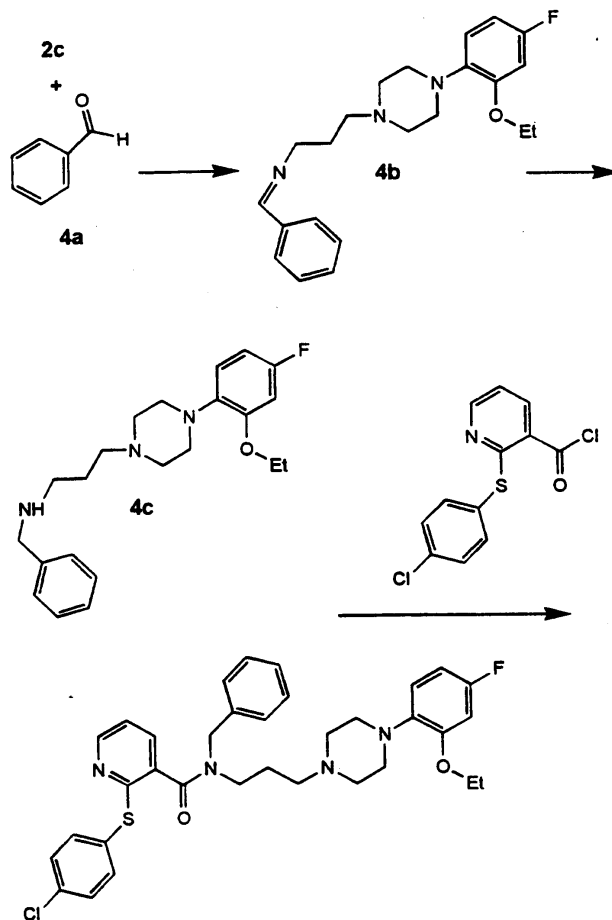
본 발명의 화합물을 제조하는 또 다른 방법이 반응식 3에 의해 예시된다. 메틸렌 클로라이드 중의 HOBT, DMAP, EDCI 및 N,N-디이소프로필에틸아민을 사용하여 대략 실온에서 2 내지 6시간 동안 유도체(2c) 및 2-클로로니코틴산을 처리하여 클로로피리딘(3a)을 제공한다. 방향족 알콜, 예를 들어, 화합물(3b)을 사용하여 당해 유도체를 처리하여 본 발명의 화합물(이때, X는 산소이고, R₁은 플루오로이고, R₂는 에틸이고, R₃은 수소이고, R₄는 수소이고, R₅는 4-메틸페닐이다)을 제공한다.

반응식 3



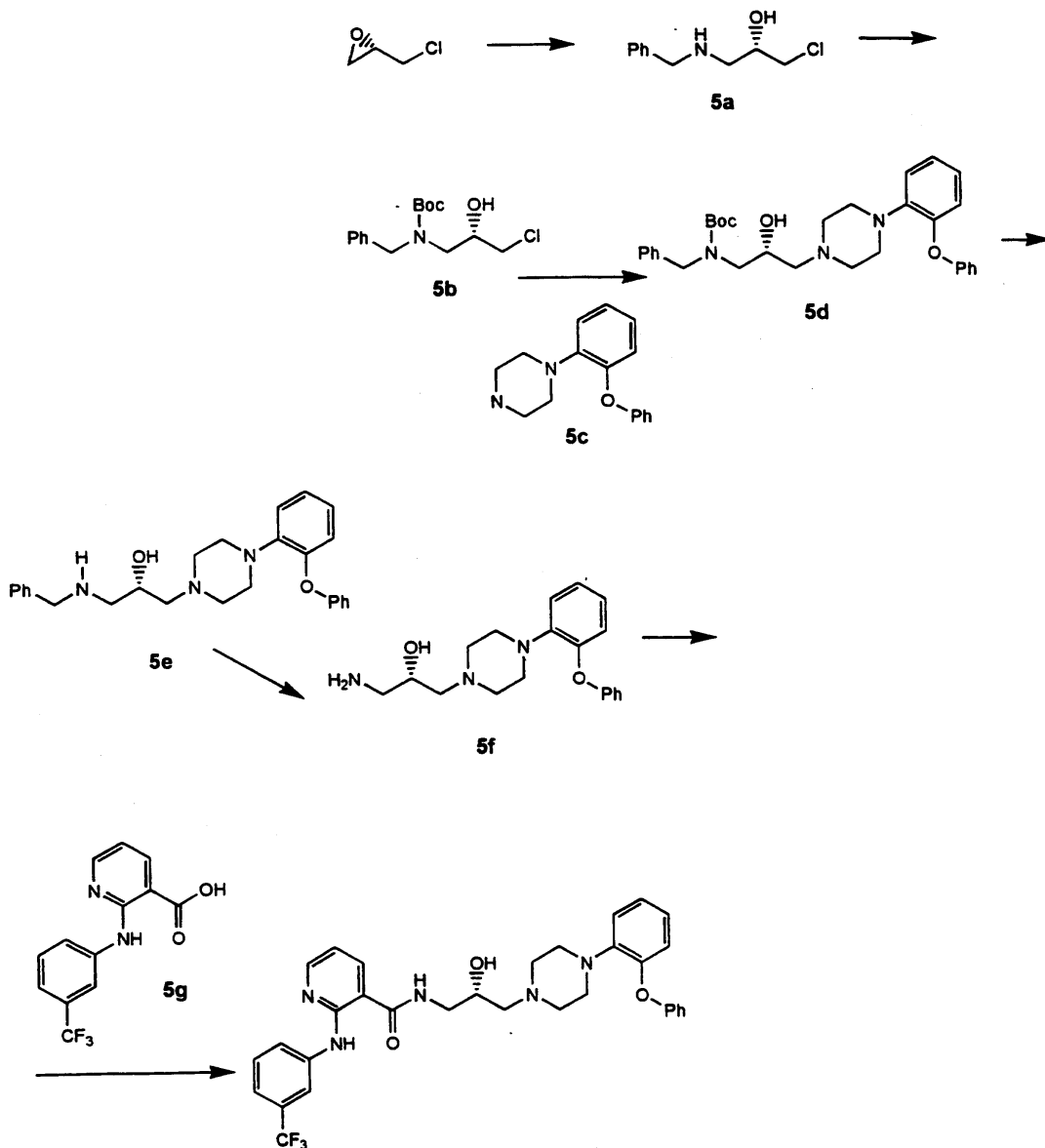
R_4 가 수소가 아닌 본 발명의 화합물을 제조하기 위해서는, 반응식 4가 사용될 수 있다. 중간체(2c)의 아미노 그룹은 알데히드(4a), 예를 들어, 벤즈알데히드를 사용하여 처리되어 이민(4b)을 제공할 수 있다. 당해 중간체는 실온에서 NaBH_4 에 의해 환원되어 모노아민(4c)을 제공할 수 있다. 당해 아민은 메틸렌 클로라이드 중의 DMAP 및 N,N-디이소프로필에틸아민을 사용하여 대략 실온에서 2 내지 6시간 동안, 치환된 아실 피리딘 유도체와 커플링되어 화학식 I의 목적하는 화합물을 제공한다. 이전의 반응식에 도시되어 있는 바와 같이, 반응식 4는 변형되어 화학식 I의 다수의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, R_3 이 하이드록시인 화합물을 제조하기 위해서는, 화합물(2c)을 중간체(1d)로 대체시키고 반응식 4의 나머지 단계에 따른다.

반응식 4



R₃이 하이드록시인 화학식 I의 화합물의 순수 에난티오머를 제조하기 위해서는, 반응식 5가 사용될 수 있다. (S)(+)에피클로로하이드린(97% ee)은 헥산과 같은 적합한 용매 중의 벤질아민을 사용하여 대략 실온에서 약 48 내지 72시간 동안 처리되어 하이드록시 화합물(5a)을 제공할 수 있다. 당해 중간체는 디-3급-부틸 디카보네이트와 같은 BOC 시약, 및 THF와 같은 불활성 용매 중의 트리에틸아민과 같은 유기 염기를 사용하여 약 0℃ 내지 대략 실온에서 10 내지 24시간 동안 처리되어 N-보호된 유도체(5b)를 제공할 수 있다. 당해 중간체는 메탄올과 같은 알콜성 용매 중의 피페라진 유도체(5c), 즉 수산화칼륨과 같은 염기를 사용하여 약 0℃ 내지 대략 실온에서 약 1 내지 약 3일 동안 처리되어 커플링된 유도체(5d)를 제공할 수 있다. 당해 화합물은 대략 실온에서 18 내지 24시간 동안 TFA와 같은 산을 사용한 처리에 의해 탈보호되어 유리 아민(5e)을 제공할 수 있다. 당해 아민은 약 45 내지 60℃에서 20시간 동안 EtOH와 같은 알콜성 용매 중의 팔라듐 촉매 및 암모늄 포르메이트를 사용하여 탈벤질화되어 1급 아민(5f)을 제공할 수 있다. 당해 아민은 HATU와 같은 펩티드 커플링제를 사용하여 유형(5g)의 산으로 커플링되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 반응식 1에 도시되어 있는 바와 같이, 반응식 5는 변형되어 화학식 I의 다수의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 5



청구된 화합물이 α_1 -AR의 길항제로서 유용함에도 불구하고, 일부 화합물은 다른 것보다 활성이고 바람직하거나 특히 바람직하다. 본 발명의 바람직한 화합물은, R_1 이 할로젠 또는 하이드록시이고, R_2 가 페닐 또는 수소이고, R_3 이 C_{1-5} 알콕시이고, R_4 가 C_{1-5} 알킬이고, R_5 가 C_{1-5} 알킬이고, X가 황인 화합물을 포함한다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은, R_1 이 수소이고, R_2 가 C_{1-6} 알킬이고, R_3 이 하이드록시 또는 수소이고, R_4 가 수소이고, R_5 가 페닐 및 C_{1-5} 알킬-치환된 페닐이고, X가 산소인 화합물을 포함한다.

생물학적 활성으로 지시되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 α_1 아드레날린성 수용체의 활성을 억제하는 데 관련되는 질환을 겪는 환자(사람 및 다른 포유 동물)를 치료하기 위한 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 경로는 경구 투여이나, 화합물의 경구 투여량의 범위는 1일당 약 0.01 내지 약 100mg/kg이며, 이때 최적 투여량의 범위는 1일당 약 0.1 내지 약 25mg/kg이다. 주입 투여량의 범위는 억제인자 약 0.001 내지 1mg/kg/min일 수 있으며, 이는 수 분 내지 수 일 동안의 기간에 걸쳐 약제학적 담체와 혼합되며 정맥내 주입으로 투여될 수 있다.

약제학적 조성물은 통상의 약제학적 부형제와 배합 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 경구 투여형은 엘릭서제, 시럽제, 캡슐 정제 등일 수 있다. 전형적인 고체상 담체는 불활성 물질, 예를 들어, 락토즈, 전분, 글루코즈, 메틸 셀룰로즈, 마그네슘

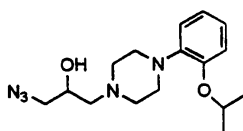
스테아레이트, 인산이칼슘, 만니톨 등이고, 전형적인 액상 경구 부형제는 에탄올, 글리세롤, 물 등을 포함한다. 모든 부형제는, 필요에 따라, 투여형을 제조하는 데 당해 기술 분야의 숙련인들에게 공지된 통상의 기술을 사용하여 봉해제, 희석제, 과립제, 운할제, 결합제 등과 혼합될 수 있다. 비경구 투여형은 물 또는 다른 멸균 담체를 사용하여 제조될 수 있다.

전형적으로, 화학식 I의 화합물은 단리되고 유리 염기로서 사용되나, 당해 화합물은 단리되고 약제학적으로 허용되는 이의 염으로서 사용될 수 있다. 이러한 염의 예로서는 브롬산염, 요오드산염, 염산염, 과염산염, 황산염, 말레인산염, 푸마르산염, 말산염, 타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 만델산염, 메탄설폰산염, 하이드로에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 옥살산염, 파모산염, 2-나프탈렌설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 사이클로헥산설폰산염 및 사카르산염이 있다.

본 발명을 예시하기 위해서, 다음의 실시예가 포함된다. 이들 실시예는 본 발명을 한정하지 않는다. 이는 단지 본 발명의 수행방법을 제시하기 위함이다. 양성 전립선 과형성의 치료, 화학적 합성, 약제학적 배합시 인지 가능한 것들 뿐만 아니라 다른 특별 사항으로 본 발명의 다른 수행방법을 발견할 수 있다. 그러나, 그런 방법은 본 발명의 범주에 속하는 것으로 간주된다.

제조 실시예

실시예 1



화합물(1)

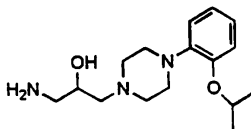
1-(2-이소프로폭시페닐)피페라진의 푸마레이트 염(3.91g, 12mmol)을 20% NaOH(수성)(100ml)로 염기성화하여 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 합한 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 오일(2.74g)을 수득한다. 오일과 1-아지도-3-(p-톨루엔설폰닐옥시)프로판-2-올(3.25g, 12mmol)[참조: Antonin Holy, Collect. Czech. Chem. Comm. 1989, 54(2), 446]의 혼합물을 100°C에서 36시간 동안 교반한다. 냉각시킨 혼합물을 물로 희석하여 에테르로 추출하고 건조(Na_2SO_4)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(1)을 담갈색 고체(2.92g, 76%)로서 수득한다. MS (ES) m/z : 320(MH^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 60.17; H, 7.89; N, 21.93

실측치 : C, 60.45; H, 7.83; N, 22.01

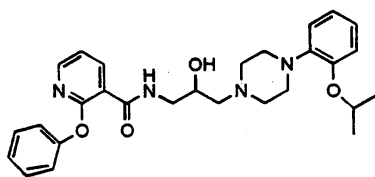
실시예 2



화합물(2)

10% HCl(6ml)을 MeOH(60ml) 중의 화합물(1)(2.43g, 7.6mmol)과 10% Pd/C(1.22g)의 혼합물에 가하고, 이들 혼합물을 H_2 (50psi)하에 파르 진탕기 속에서 20°C에서 16시간 동안 수소화시킨다. 이들 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 수득된 여액을 농축시킨다. 잔류물을 20% NaOH로 염기성화하고 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 합한 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 화합물(2)을 황색 오일(2.2g, 95%)로서 수득한다. MS (ES) m/z : 294(MH^+).

실시예 3

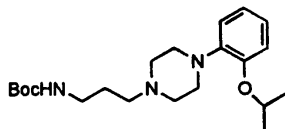


화합물(3)

메틸렌 클로라이드(2mℓ) 중의 화합물(2)(100mg, 0.341mmol), 2-페녹시피리딘-3-카보닐 클로라이드(81mg, 0.341mmol), DMAP(촉매량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23mℓ)의 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고 물로 희석하여 EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(3) 116mg(69%)을 발포체로서 수득한다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.59(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.32(brs, 1H), 8.20(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.44(m, 2H), 7.21(m, 4H), 6.87(m, 4H), 4.57(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.06(m, 4H), 2.79(m, 2H), 2.48(m, 4H), 1.33(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); MS (ES) m/z : 491(MH^+).

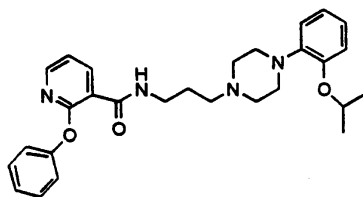
실시예 4



화합물(4)

3-브로모프로필아민 하이드로브로마이드(5g, 22.8mmol)를 10% NaOH(50mℓ)에 용해시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하여 농축시킨다. 메틸렌 클로라이드 중의 유리 염기에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.23g, 23.9mmol)를 가하고, 이들 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반한다. 메틸렌 클로라이드 층을 H_2O , 묽은 시트르산(6%), NaHCO_3 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시킨 다음, 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 보호된 아민(4.84g, 89%)을 수득한다. 1-(2-이소프로폭시페닐)피페라진의 푸마레이트 염(5.1g, 15mmol)을 20% NaOH(수성)(100mℓ)로 염기성화하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 황색 오일(3.15g)을 수득한다. CH_3CN (50mℓ) 중의 오일, 보호된 아민(3.42g, 14.3mmol) 및 Cs_2CO_3 (4.66g, 14.3mmol)의 혼합물을 밤새 환류하에 가열한다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고 여액은 증발시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(4)(4.4g, 81%)을 수득한다. MS (ES) m/z : 378(MH^+).

실시예 5

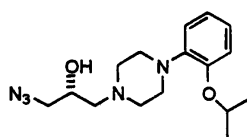


화합물(5)

화합물(4)(0.185g, 0.53mmol)을 25% TFA/메틸렌 클로라이드(5ml)에 용해시키고 1.5시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고, TFA 염을 톨루엔으로 세척(3회)한 다음, 20% NaOH(수성)로 염기성화하고, 이어서 메틸렌 클로라이드로 추출(3회)하고 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 오일을 수득한다. 수득한 오일을 메틸렌 클로라이드(4ml), 디이소프로필에틸아민(0.34g, 2.64mmol), 촉매량의 DMAP 및 2-페녹시피리딘-3-카보닐 클로라이드(0.12g, 0.53mmol)에 용해시킨다. 이들 반응물을 N_2 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하고 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(5)(0.2g, 80%)을 수득한다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.61(dd, $J=7.5$, 2.0Hz, 1H), 8.20(dd, $J=4.9$, 2.0Hz, 1H), 8.05(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.29(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.15(m, 3H), 6.88(m, 4H), 4.56(m, 1H), 3.59(q, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.03(m, 4H), 2.56(m, 4H), 2.49(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.87(m, 2H), 1.32(d, $J=6.1$ Hz, 6H); MS (ES) m/z : 475(MH^+).

실시예 6

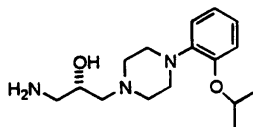


화합물(6)

1-(2-이소프로폭시페닐)피페라진의 푸마레이트 염(112.5g, 345mmol)을 20% NaOH(수성)(500ml)로 염기성화하고 메틸렌 클로라이드로 추출(3회)하고 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 오일 약 70g을 수득한다. 오일과 (2S)-3-아지도-2-하이드록시프로필-p-톨루엔설포네이트(91g, 335mmol)[참조: Kristina Juricova, Collect. Czech. Chem. Comm. 1995, 60, 237]의 혼합물을 NMP 중에서 트리에틸아민(70g, 690mmol)과 함께 100℃에서 30시간 동안 교반한다. 이들 혼합물을 냉각시키고 물로 희석하여 에테르(3X500ml)로 추출한다. 합한 추출물을 NaCl(포화)(100ml)로 다시 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)와 재결정화(메틸렌 클로라이드/헥산)로 정제하여 회백색 화합물(6) 70.6g(66%)(키랄셀 AD 컬럼으로 분석한 순도; 98.8%)을 수득한다. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -3.6^\circ$ ($c=1$, CH_3OH).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.91(m, 4H), 4.59(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.67(brs, 1H), 3.42(dd, $J=12.6$, 3.8Hz, 1H), 3.23(dd, $J=12.6$, 5.4Hz, 1H), 3.12(m, 4H), 2.83(m, 2H), 2.53(m, 3H), 2.42(dd, $J=12.2$, 3.8Hz, 1H), 1.34(d, $J=6.0$ Hz, 6H); MS (ES) m/z : 320(MH^+).

실시예 7

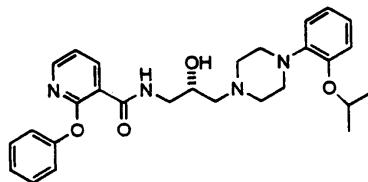


화합물(7)

10% HCl(6ml)을 MeOH(100ml) 중의 화합물(6)(15g, 47mmol)과 10% Pd/C(4g)의 혼합물에 가한다. 이들 혼합물을 H_2 (50psi) 하에 파르 진탕기 속에서 20℃에서 21시간 동안 수소화시킨다. 이들 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액은 증발시킨다. 잔류물을 20% NaOH(수성)(75ml)로 염기성화하고 메틸렌 클로라이드로 추출(3회)하고 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 화합물(7)(14g, ~100%)을 황색 오일로서 수득한다. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +23.6^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.91(m, 4H), 4.59(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.12(m, 4H), 2.83(dd, $J=12.7, 3.7\text{Hz}$, 2H), 2.82(m, 1H), 2.25-2.68(m, 8H), 1.34(d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H); MS (ES) m/z : 294(MH^+).

실시예 8

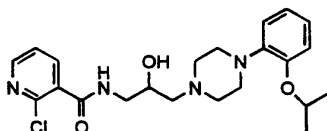


화합물(8)

피페라진(7)(8g, 27.3mmol)을 디이소프로필에틸아민(14.1g, 109.2mmol)과 메틸렌 클로라이드(100ml)의 혼합물에 용해시킨다. 생성된 담황색 용액을 20°C 에서 메틸렌 클로라이드(50ml), 2-페녹시니코틴산(5.87g, 27.3mmol), EDCI(5.24g, 27.3mmol), HOBT(3.69g, 27.3mmol) 및 DMAP(50mg, 촉매량)의 용액에 서서히 가하여 18시간 동안 교반한다. 이에 물을 가하여 생성된 혼합물을 에테르로 추출(3회)한다. 합한 유기 추출물을 NaCl(포화)로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 메틸렌 클로라이드/아세톤)로 정제하여 화합물(8)(8.4g, 62%)을 백색 발포체로서 수득한다. $[\alpha]_D^{25} + 14.8^\circ$ ($c=1, \text{CHCl}_3$).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.60(dd, $J=7.5, 2\text{Hz}$, 1H), 8.31(brs, 1H), 8.22(dd, $J=4.7, 2\text{Hz}$, 1H), 7.43(brt, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.14-7.30(m, 4H), 6.87(m, 4H), 4.58(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.06(m, 4H), 2.80(m, 2H), 2.49(m, 4H), 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); MS (ES) m/z : 491(MH^+).

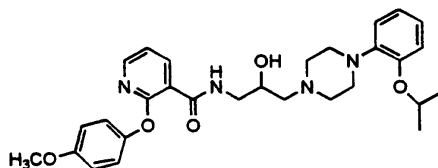
실시예 9



화합물(9)

메틸렌 클로라이드(20ml) 중의 화합물(2)(900mg, 3.07mmol), 2-클로로니코틴산(485mg, 3.07mmol), EDCI(589mg, 3.07mmol), HOBT(414mg, 3.07mmol), DMAP(촉매량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2ml)의 혼합물을 20°C 에서 20시간 동안 교반한다. 이들 혼합물을 농축시키고 물로 희석하여 에테르로 추출한다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(9) 580mg(44%)을 백색 발포체로서 수득한다. MS (ES) m/z : 433(MH^+).

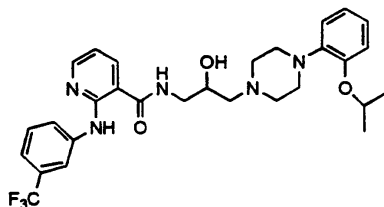
실시예 10



화합물(10)

NMP(1mℓ) 중의 화합물(9)(43mg, 0.1mmol), 4-메톡시페놀(124mg, 1mmol) 및 탄산세슘(65mg, 0.2mmol)의 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, 물을 가한 다음, 이들 혼합물을 에테르로 추출한다. 추출물을 건조(Na_2SO_4)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(10)(36mg, 69%)을 백색 발포체로서 수득한다. MS (ES) m/z : 521(MH^+).

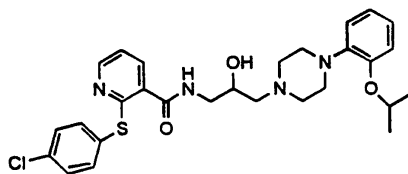
실시예 11



화합물(11)

메틸렌 클로라이드(2mℓ) 중의 화합물(2)(100mg, 0.341mmol), 니플롬산(96mg, 0.341mmol), EDCI(65mg, 0.341mmol), HOBT(46mg, 0.34mmol), DMAP(촉매량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23mℓ)의 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반한다. 이들 혼합물을 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(11)(101mg, 53%)을 발포체로서 수득한다. MS (ES) m/z : 558(MH^+).

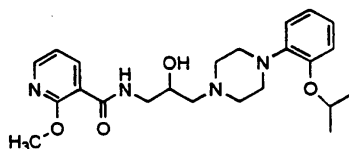
실시예 12



화합물(12)

메틸렌 클로라이드(2mℓ) 중의 화합물(2)(100mg, 0.341mmol), 2-(4-클로로페닐티오)피리딘-3-카복실산(91mg, 0.341mmol), EDCI(65mg, 0.341mmol), HOBT(46mg, 0.34mmol), DMAP(촉매량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23mℓ)의 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반한다. 이들 혼합물을 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(12)(128mg, 70%)을 발포체로서 수득한다. MS (ES) m/z : 541(MH^+).

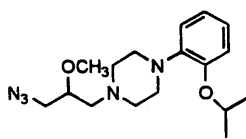
실시예 13



화합물(13)

메틸렌 클로라이드(2mℓ) 중의 화합물(2)(100mg, 0.341mmol), 2-메톡시니코틴산(52mg, 0.341mmol), EDCI(65mg, 0.341mmol), HOBT(46mg, 0.34mmol), DMAP(촉매량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.23mℓ)의 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반한다. 이들 혼합물을 농축시킨다. 3% K_2CO_3 (수성)를 가하고 에테르로 추출하여 건조(Na_2SO_4)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(13)(32mg, 22%)을 발포체로서 수득한다. MS (ES) m/z : 429(MH^+).

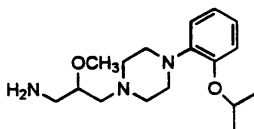
실시예 14



화합물(14)

화합물(1)(0.8g, 2.5mmol)을 무수 THF 50ml에 용해시킨다. 이들 용액을 0℃로 냉각시키고, 60% NaH 2당량(0.2g, 5.0mmol)을 가한다. 용액을 10분 동안 교반하고 CH₃I 1.5당량(0.53g, 3.8mmol)을 가한다. 이들 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한다. NaH(0.1g, 2.5mmol)와 CH₃I 1당량(0.15ml)을 가하여, 이들 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 급냉시키고 용매를 증발시키며, 수성층을 메틸렌 클로라이드로 세척(3회)하고 건조(Na₂SO₄)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 화합물(14)(0.69g, 83%)을 수득한다. MS (ES) m/z : 334(MH⁺).

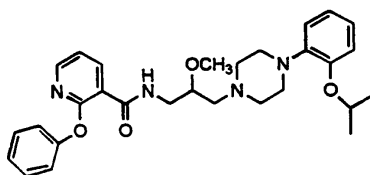
실시예 15



화합물(15)

10% HCl(0.3ml)을 MeOH(5ml) 중의 화합물(14)(0.64g, 1.9mmol)과 10% Pd/C(0.13g)의 혼합물에 가하여 이들 혼합물을 H₂(50psi) 하에 파르 진탕기 속에서 밤새 수소화시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액은 증발시킨다. 잔류물을 20% NaOH로 염기성화하고 메틸렌 클로라이드로 추출(3회)한다. 합한 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜 황색 오일을 정량적인 수율로 수득한다. MS (ES) m/z : 308(MH⁺).

실시예 16

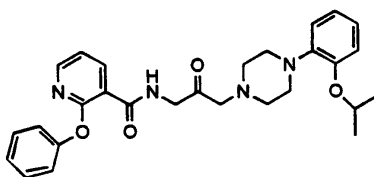


화합물(16)

화합물(15)(0.15g, 0.49mmol)을 메틸렌 클로라이드(4ml)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(0.25g, 1.95mmol)을 가한다. 이들 용액에 HATU(0.185g, 0.49mmol)와 2-페녹시니코틴산(0.11g, 0.49mmol)의 혼합물을 가한다. 반응물을 N₂ 하에 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시켜 수득한 잔류물을 EtOAc에 용해시킨다. 이들 용액을 3% K₂CO₃로 세척하고, 유기층을 건조(Na₂SO₄)시켜 농축시킨다. 생성물을 섬광 크로마토그래피(SiO₂, 메틸렌 클로라이드/아세톤=10:1, 8:1, 6:1, 4:1)로 정제하여 화합물(16)(0.16g, 64%)을 오일로서 수득한다.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.61(dd, J=7.4Hz, 1H), 8.27(brs, 1H), 8.23(m, 1H), 7.44(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.17(m, 3H), 6.87(m, 4H), 4.58(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.55(m, 2H), 3.42(s, 3H), 3.03(brs, 4H), 2.54(m, 6H), 1.33(d, J=6.0Hz, 6H); MS (ES) m/z : 308(MH⁺).

실시예 17

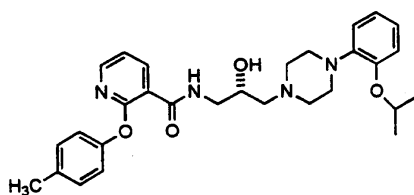


화합물(17)

옥살릴 클로라이드(0.03g, 0.22mmol)를 메틸렌 클로라이드 0.3ml에 용해시킨다. 메틸렌 클로라이드(3.0ml) 중의 DMSO (0.035ml, 0.49mmol)의 혼합물을 -78°C 에서 상기 용액에 적가한다. 이들 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한다. 메틸렌 클로라이드(0.4ml) 중의 화합물(3)(68414, 0.1g, 0.2mmol)의 용액을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 TEA(0.14ml, 1.02mmol)를 서서히 가한다. 이들 혼합물을 실온으로 가온하고, 물을 가하여 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 합한 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 화합물(17)(13.2mg, 13%)을 수득한다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.69(brs, 1H), 8.61(dd, $J=7.6$, 1H), 8.23(dd, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.46(m, 2H), 7.28(m, 3H), 7.15(m, 1H), 6.89(m, 4H), 4.57(m, 3H), 3.35(s, 2H), 3.15(brs, 4H), 2.70(brs, 4H), 1.33(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); MS (ES) m/z : 489(MH^+).

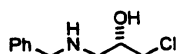
실시예 18



화합물(18)

피페라진(7)(150mg, 0.51mmol)을 디이소프로필에틸아민(0.35ml)과 메틸렌 클로라이드(2ml)의 혼합물에 용해시킨다. 2-(4-메틸페녹시)피리딘-3-카보닐 클로라이드(126mg, 0.51mmol)와 DMAP(촉매량)를 상기 메틸렌 클로라이드 용액에 가한다. 이들 혼합물을 20°C 에서 16시간 동안 교반하여 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카)로 정제하여 화합물(18)(146mg, 57%)을 발포체로서 수득한다. MS (ES) m/z : 505(MH^+).

실시예 19



화합물(19)

헥산(40ml) 중의 (S)-(+)-에피클로로하이드린[10g, 108.1mmol, 제조원; 알드리히(Aldrich), 순도 97%]과 벤질아민(11.57g, 108.1mmol)의 혼합물을 20°C 에서 62시간 동안 교반한다. 백색 고체가 침전된다. 보다 다량의 헥산($\sim 350\text{ml}$)을 가하여 20분 동안 교반한 다음 초음파 처리하여 큰 백색 고체 덩어리를 분쇄한다. 이를 여과하여 백색 고체를 수거하고 헥산으로 세척하고 진공하에서 건조시켜 백색 고체 19.8g(92%)을 수득한다. 백색 고체를 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 화합물(19) 17.76g(82%)을 백색 결정성 고체로서 수득한다.

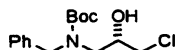
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.31(m, 5H), 3.88(m, 1H), 3.79(m, 2H), 3.53(d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 2.89(m, 2H), 2.81(dd, $J=12.4$, 4.1Hz, 1H), 2.69(dd, $J=12.2$, 7.9Hz, 1H); MS (ES) m/z : 200(MH^+).

C₁₀H₁₄NOCl에 대한 원소분석

계산치 : C, 60.15; H, 7.07; N, 7.01

실측치 : C, 60.10; H, 7.02; N, 6.92

실시예 20



화합물(20)

Boc₂O(11g, 50.1mmol)와 트리에틸아민(10.12g, 100mmol)을 THF(25ml)에 용해시켜 0℃로 냉각시킨다. 아민(19)(10g, 50.1mmol)을 소량씩 나누어 가하고 20시간 동안 교반한 다음 온도를 밤새 20℃까지 가온시킨다. 용매를 진공하에서 농축시키고 물을 가한다. 혼합물을 에테르로 추출(3회)하고 건조(Na₂SO₄)시켜 농축시킨다. 조 잔류물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 화합물(20) 9.9g(66%)을 백색 결정성 고체로서 수득한다. 여액을 농축(오일 3.1g)시켜, 보다 다량의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(단컬럼, 8cm 높이의 SiO₂, 용매로서의 EtOAc/헥산)하여 정제한다. 오일을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 화합물(20) 2.78g(18%)을 백색 결정성 고체로서 추가로 수득한다. [α]_D²⁵ -10.20°(c=1, CHCl₃).

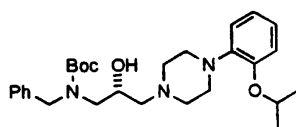
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.36(m, 5H), 4.52(m, 2H), 4.30(brs, 0.5H), 3.96(m, 1H), 3.36-3.97(m, 4H), 1.47(s, 9H); MS (ES) : 322(M+ Na).

C₁₅H₂₂NO₃Cl에 대한 원소분석

계산치 : C, 60.10; H, 7.40; N, 4.67

실측치 : C, 60.26; H, 7.42; N, 4.63

실시예 21

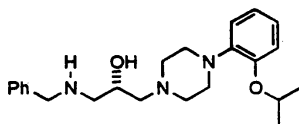


화합물(21)

KOH(11.23g, 200.5mmol)를 메탄올(280ml)에 용해시키고 1-(2-이소프로폭시페닐)피페라진의 푸마레이트 염(10.9g, 33.4mmol)을 가하여 20℃에서 20분 동안 교반한 다음 0℃로 냉각시킨다. Boc-보호된 아민(20)(10g, 33.4mmol)을 0℃에서 메탄올 용액에 가하여 20시간 동안 교반한 다음 온도를 밤새 20℃로 가온시킨다. 용매를 제거하고, 물을 가하여 혼합물을 에테르로 추출(3회)하고 건조(Na₂SO₄)시켜 농축시킨다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(단컬럼, 8cm 높이의 SiO₂, 용매로서의 EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물(21)(~100% 순도, 키랄팩 OD 4.6×250mm, 1ml/분, 254nm, 이동상: 헥산/IPA/0.1% 디에틸아민 = 90/10/0.1) 10.22g(63%)을 황색 오일로서 수득한다.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.35(m, 5H), 6.91(m, 4H), 4.68(d, J=15.6Hz, 1H), 4.59(m, 3H), 3.95(m, 1H), 3.35(m, 2H), 3.11(m, 4H), 2.75(m, 2H), 2.54(m, 2H), 2.38(m, 2H), 1.45(m, 9H), 1.34(d, J=6.1Hz, 6H); MS (ES) : 484(MH⁺).

실시예 22

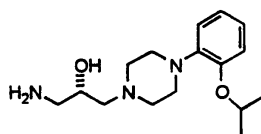


화합물(22)

화합물(21)(233mg, 0.48mmol)과 25% TFA/메틸렌 클로라이드(3ml)의 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 이의 잔류물을 20% NaOH(수성)로 염기성화시켜 메틸렌 클로라이드로 추출(3회)하고 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜 화합물(22) 174mg(~95%)을 오일로서 수득한다. 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용한다.

MS (ES) : 384(MH⁺).

실시예 23



화합물(23)

EtOH(3ml) 중의 화합물(22)(~154mg, 0.4mmol)과 10% Pd/C(154mg)의 혼합물에 암모늄 포르메이트(151mg, 2.4mmol)를 가하여 55 내지 60℃에서 20시간 동안 교반한다. 이들 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 메탄올로 세척한다. 여액은 농축시킨다. 생성물을 단결럼(5cm 높이의 SiO₂)으로 정제하여 화합물(23) 63mg(54%)을 오일로서 수득한다. [α]_D²⁵ + 23.6°(c=1, CHCl₃).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.91(m, 4H), 4.59(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.12(m, 4H), 2.83(dd, J=12.7, 3.7Hz, 2H), 2.82(m, 1H), 2.25-2.68(m, 8H), 1.34(d, J=6.1Hz, 6H); MS (ES) : 294(MH⁺).

생물학적 실시예

본 발명의 화합물의 생물학적 활성 및 선택성은 다음의 분석법으로 입증된다. 제1 분석에서는 막 결합된 수용체 α_{1a}-AR, α_{1b}-AR 및 α_{1d}-AR에 대한 화학식 I의 화합물의 결합능을 시험한다.

실시예 24

세 개의 클론화된 사람 α₁-AR 아형의 DNA 서열은 공개되어 있다. 또한, 클론화된 cDNA가 COS 세포에서는 일시적으로 발현되고 다양한 포유류 세포주(HeLa, LM(tk-), CHO, 랫트-1 섬유아세포)에서는 지속적으로 발현되며, 방사리간드 결합 활성 및 포스포이노시타이드 가수분해와의 커플링 성능을 보유하는 것으로 나타났다. 본 발명에서는 각각의 아형의 RT-PCR 증폭에 사용하기 위한 프라이머를 고안하기 위해 공개된 DNA 서열 정보를 사용하여 클론화된 cDNA를 수득하였다. 사람 폴리 A⁺ RNA는 문헌에 인용되어 있는 시판 중인 공급원으로부터 입수하였으며, 이는 해마 및 전립선 샘플이 포함된다. 일차적인 스크린을 위해, 각각의 클론화 수용체 cDNA를 발현하는 세포로부터의 막 제제를 이용한 방사리간드 결합 분석법을 사용한다. 세 개의 아형(비-선택성) 모두에 대해 결합 활성을 갖는 방사표지된 리간드는 시판품이다([¹²⁵I]-HEAT, [³H]-프라조신).

각각의 α₁ 수용체 아형을 역전사-폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR)과 같은 표준 방법에 의해 폴리 A⁺ RNA로부터 클로닝한다. α₁ 수용체 아형을 클로닝하기 위해서는 다음과 같은 폴리 A⁺ RNA 공급원이 사용된다: α_{1a}-AR(사람 해마 및 전립선), α_{1b}-AR(사람 해마), α_{1d}-AR(사람 해마). 수득된 cDNA를 포유류 pcDNA3 발현 벡터[제조원: 미국 캘리포니아주 샌

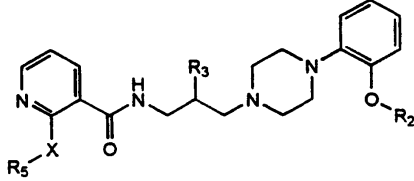
디에고 소재의 인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corp.)로 클로닝한다. 증폭 과정 동안 도입될 수 있는 모든 가능한 변이를 검지하기 위해 각각의 DNA 서열을 확인한다. 각각의 수용체 아형에 대한 공개된 서열과 일치하지 않고 이를 벗어나는 서열은 부위-방향성 변이유발에 의해 교정한다.

세 가지 $\alpha 1$ -AR 아형(a, b, d)을 클로로퀸 쇼크를 포함한 표준 DEAE-텍스트란 과정을 사용하여 COS 세포에 형질감염시킨다. 이 과정에서, 각각의 조직 배양 접시(100mm)에 3.5×10^6 개의 세포를 접종하고 DNA $10 \mu\text{g}$ 으로 형질감염시킨다. 형질감염시킨지 약 72시간 후, 세포를 수거하여 COS 막을 조제한다. 25개 플레이트(100mm)로부터의 형질감염된 COS 세포를 잘라 TE 완충액(50mM 트리스-HCl, 5mM EDTA, pH 7.4) 15ml에 현탁시킨다. 현탁액을 균질화기로 균질화시킨다. 이어서, 이를 40°C 에서 10분 동안 1000xg에서 원심분리한다. 이의 상청액을 4°C 에서 20분 동안 34,500xg에서 원심분리한다. 수득된 펠렛을 TNE 완충액(50mM 트리스-HCl, 5mM EDTA, 150mM NaCl, pH 7.4) 5ml에 재현탁시킨다. 생성된 막 제제를 일정량 취하여 -70°C 에서 보관한다. 트리톤X-100을 사용하여 막을 용해시킨 다음 단백질 농도를 측정한다.

각각의 $\alpha 1$ -AR 아형에 대한 각 화합물의 결합능은 수용체 결합 분석법으로 평가한다. 비선택성 $\alpha 1$ -AR 리간드인 $[125\text{I}]\text{-HEAT}$ 를 방사표지된 리간드로서 사용한다. 96개 웰 플레이트의 각각의 웰에 TNE $140 \mu\text{l}$, TNE로 희석한 $[125\text{I}]\text{-HEAT}$ (50,000cpm, 최종 농도 50pM) $25 \mu\text{l}$, DMSO로 희석한 시험 화합물(최종 농도 1pM 내지 $10 \mu\text{M}$) $10 \mu\text{l}$, 3가지 $\alpha 1$ -AR 아형 중의 하나를 발현하는 COS 세포 막 제제(막 단백질 0.05 내지 0.2mg) 25ml 를 채운다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항온처리하고 반응 혼합물을 팩커트 GF/C 유니필터 여과 플레이트를 통해 여과한다. 여과 플레이트를 진공 오븐 속에서 1시간 동안 건조시킨다. 각각의 웰에 신틸레이션액을 가하고, 팩커트 탐카운트 신틸레이션 계수기(Packard Topcount scintillation counter)를 사용하여 여과 플레이트에서 계수한다. 그래프패드 프리즘 소프트웨어(GraphPad Prism software)를 사용하여 데이터를 분석한다.

표 1에는 모든 수용체 아형에서의 본 발명의 선택 화합물의 IC_{50} 값이 nM 농도로 표현되어 있다.

[표 1]

							
화합물	X	R ₂	R ₃	R ₅	$\alpha 1_a$	$\alpha 1_b$	$\alpha 1_d$
3	0	i-프로필	OH	Ph	1.5	909	211
5	0	i-프로필	H	Ph	0.64	151	40
8	0	i-프로필*	OH	Ph	0.76	668	81
35	0	i-프로필**	OH	Ph	10.2	889	314
10	0	i-프로필	OH	4-OCH ₃ -Ph	2.4	1910	131
36	0	i-프로필	OH	4-F-Ph	1.5	1182	148
37	0	i-프로필	OH	3-Cl-Ph	0.91	952	180
38	0	i-프로필	OH	3-N(CH ₃) ₂ -Ph	2	972	56
39	0	i-프로필	OH	2-CH ₃ -Ph	1.1	730	1.7
40	0	i-프로필	OH	2-CH ₃ -Ph	1.7	580	2.2
11	NH	i-프로필	OH	2-OCH ₃ -Ph	25	1020	79
12	S	i-프로필	OH	3-CF ₃ -Ph	2.6	806	299
41	0	i-프로필	OH	4-Cl-Ph	0.52	928	21
42	0	i-프로필	OH	4-CH ₃ -Ph	1	838	74
43	S	i-프로필	OH	4-CH ₃ -Ph	2	1220	70
18	0	i-프로필*	OH	4-Cl-Ph	0.51	290	50
27	0	i-프로필*	OH	Ph	0.86	791	57
28	0	i-프로필**	OH	4-CH ₃ -Ph	25	361	969
29	0	i-프로필	H	4-Cl-Ph	0.27	>2000	43
30	0	i-프로필	OH	4-CH ₃ -Ph	2	2251	56
31	NH	i-프로필	OH	4-CH ₃ -Ph	25	736	25
32	0	CH ₃	OH	4-CH ₃ -Ph	30	1570	147
13	0	i-프로필	OH	3,4-Cl-Cl-Ph	3.5	>2000	191

33	0	i-프로필	OH	Ph	3.3	>2000	78
34	0	CH ₃ CH ₂	OH	Ph	9.1	132	206
16	0	i-프로필	OCH ₃	CH ₃	2.4	1356	21
17	0	i-프로필	0	4-(CH ₃) ₃ C-Ph	63	887	546
				Ph			
				Ph			
				4-(CH ₃) ₃ C-Ph			
* 는 "S" 배위를 나타낸다.							
**는 "R" 배위를 나타낸다.							

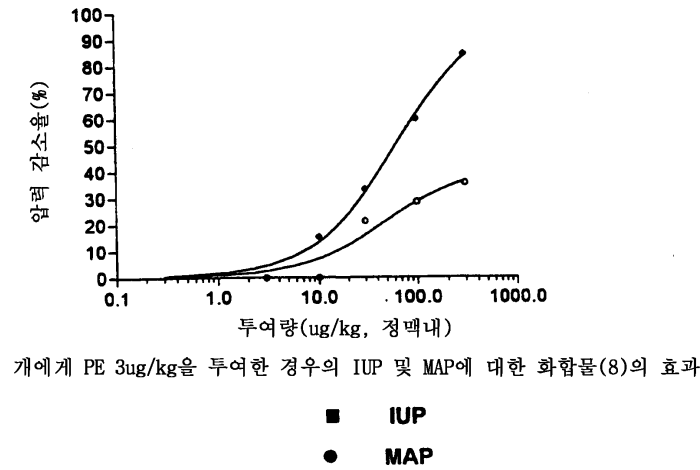
실시에 25

전립선 조직과 대동맥 조직 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 길항제에 대한 본 발명의 화합물의 길항 활성 및 선택성은 다음과 같이 입증된다. 랫트 전립선 조직과 랫트 대동맥 조직의 수축 반응을 갈항 화합물의 존재 및 부재하에서 실험한다. 갈항 작용의 선택성에 대한 지표로서, 혈관 평활근 수축성에 대한 시험 화합물의 효과(α_{1b} -AR 및 α_{1d} -AR)를 전립선 평활근에 대한 효과(α_{1a} -AR)와 비교한다. 전립선 조직 스트립과 대동맥륜은 롱 에반스(Long-Evans)로부터 275g 중량의 수컷 랫트를 경부 탈구에 의해 희생시켜 입수한다. 전립선 조직을 32°C, 1g의 장력하에서 인산염 완충 염수(pH 7.4)를 함유하는 10ml 욕 속에 넣고, 힘 변환기를 사용하여 등장력을 측정한다. 대동맥 조직은 37°C, 2g의 장력하에서 인산염 완충 염수(pH 7.4)를 함유하는 10ml 욕 속에 넣는다. 노르에피네프린-유도된 수축 반응을 50%까지 낮출 수 있는 시험 화합물의 효능(IC₅₀)을 측정한다. 화합물(3)의 경우, 대동맥 조직에서는 IC₅₀ 4.74μM로, 전립선 세포에서는 IC₅₀ 8.5μM로 수축 반응을 억제시킨다. 화합물(35)의 경우, 대동맥 조직에서는 IC₅₀ 8.5μM로, 전립선 세포에서는 IC₅₀ 0.18μM로 수축 반응을 억제시킨다.

실시에 26

개를 대상으로 페닐에프린(PE) 유도된 요도내압 증가에 대한 본 발명의 선택 화합물의 길항 효능을 시험한다. 이들 화합물의 선택성은 개를 대상으로 PE-유도된 평균 동맥압(MAP)의 증가에 대한 당해 화합물의 효능을 비교함으로써 입증된다.

수컷 비글 개를 마취시킨 다음 카테터를 삽입하여 전립선 요도에서의 요도내압(IUP)을 측정한다. 평균 동맥압(MAP)은 대퇴부 동맥에 삽입한 카테터를 사용하여 측정한다. 초기에 개에게 페닐에프린(PE)의 농축괴를 1 내지 32mg/kg의 용량으로 정맥내로 6회 투여하여 대조 효능제에 대한 용량-반응 곡선을 만든다. IUP가 기준치로 다시 떨어질 때까지 각 용량을 투여한 후의 IUP와 MAP를 기록한다. 이어서, 개에게 길항제 화합물의 농축괴를 정맥내 투여한 다음 대조 효능제 용량-반응 곡선에서와 같이, PE의 양을 증가시키면서 정맥내 투여한다. 각각의 PE 투여 후의 IUP와 MAP 측정치를 기록한다. 길항제 화합물을 3 내지 300μg/kg의 용량 범위에 걸쳐 1/2 로그값 만큼씩 양을 증가시키면서 시험한다. 길항제 투여 간격은 45분 이상이며, 각각의 시험 화합물에 대해 실험을 3회 수행한다. 다음의 그래프는 화합물(8)에 대한 IUP와 MAP의 평균 감소율을 나타낸 것이다.



참조 문헌

- M. Barry & C. Roehborn, Management of Benign Prostatic Hyperplasia, 48 Annu. Rev. Med. 177-89(1997),
- Bruno JF, Whittaker J, Song J, and Berelowitz M.(1991) Molecular cloning and sequencing of a cDNA encoding a human $\alpha 1A$ adrenergic receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 179:1485-1490.
- Forray C, Bard JA, Wetzel JM, Chiu G, Shapiro E, Tang R, Lepor H, Hartig PR, Weinshank RL, Branchek TA, and Gluchowski C(1994) The $\alpha 1$ -adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human $\alpha 1c$ subtype. Mol. Pharmacol. 45:703-708.
- Gormley G, Stoner E, Bruskewitz RC et al.(1992) The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 327:1185-1191.
- Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, Komeyama T, Koizumi T, and Takeda M(1994) Pharmacological evidence of distinct $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. Br. J. Pharmacol. 113:723-728.
- Harrison JK, Pearson WR, and Lynch KR(1991) Molecular characterization of $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenoceptors. Trends Pharmacol. Sci. 12:62-67.
- Hieble JP and Caine M(1986) Etiology of benign prostatic hyperplasia and approaches to pharmacological management. Fed. Proc. 45: 2601-2603.
- Hirasawa A, Horie K, Tanaka T, Takagaki K, Murai M, Yano J, and Tsujimoto G(1993) Cloning, functional expression and tissue distribution of human cDNA for the $\alpha 1c$ -adrenergic receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 195:902-909.
- Lepor H and Rigaud G(1990) The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. J. Urol. 143:533-537.
- Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A et al.(1992) A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J. Urol. 148:1467-1474.
- Lepor H(1995) α -Blockade for benign prostatic hyperplasia(BPH) J. Clin. Endocrinol. Metab. 80:750-753.

Marshall I, Burt RP, Andersson PO, Chapple CR, Greengrass PM, Johnson GI, and Wyllie MG(1992) Human $\alpha 1c$ -adrenoceptor: functional characterisation in prostate. Br. J. Pharmacol. 107(Proc. Suppl. Dec.):327P.

Marshall I, Burt RP, and Chapple CR(1995) Noradrenaline contractions of human prostate mediated by $\alpha 1A$ -($\alpha 1c$ -)adrenoceptor subtype. Br. J. Pharmacol. 115:781-786.

Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, and Peters PC(1989) Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J. Urol., 141:243-247.

Oesterling JE(1995) Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. N. Engl. J. Med. 332:99-109.

Ramarao CS, Kincade Denker JM, Perez DM, Gaivin RJ, Riek RP, and Graham RM(1992) Genomic organization and expression of the human $\alpha 1B$ -adrenergic receptor. J. Biol. Chem. 267:21936-21945.

Schwinn DA, Johnston GI, Page SO, Mosley MJ, Wilson KH, Worman NP, Campbell S, Fidock MD, Furness LM, Parry-Smith DJ, Peter B, and Bailey DS(1995) Cloning and pharmacological characterization of human α -1 adrenergic receptors: sequence corrections and direct comparison with other species homologues. JPET 272:134-142.

William D. Steers & Burhart Zorn, Benign Prostatic Hyperplasia, in Disease-a-Month(M. Greenberger et al. Eds., 1995).

Weinberg DH, Trivedi P, Tan CP, Mitra S, Perkins-Barrow A, Borkowski D, Strader CD, and Bayne M(1994) Cloning, expression and characterization of human α adrenergic receptors $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, and $\alpha 1C$. Biochem. Biophys. Res. Commun. 201:1296-1304.

Weis KA, Epstein RS, Huse DM, Deverka PA and Oster G(1993) The costs of prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. Prostate 22:325-334.

Wennberg JE, Roos N, Sola L, Schori A, and Jaffe R(1987) Use of claims data systems to evaluate health care outcomes: mortality and reoperation following prostatectomy. JAMA 257:933-936.

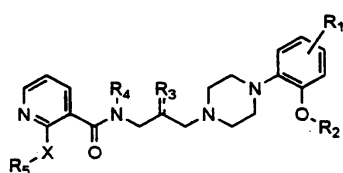
Yamada S, Tanaka C, Kimura R, and Kawabe K(1994) $\alpha 1$ -adrenoceptors in human prostate: characterization and binding characteristics of $\alpha 1$ -antagonists. Life Sci. 54:1845-1854.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이의 에난티오머.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1 은 수소이고,

R_2 는 C_{1-6} 알킬이고,

R_3 은, 점선이 존재하지 않는 경우에는 수소, 하이드록시 또는 C_{1-5} 알콕시이고, 점선이 존재하는 경우에는 산소이고,

R_4 는 수소이고,

R_5 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 또는 C_{1-8} 알킬, 할로젠, 치환된 C_{1-8} 알킬(여기서, 알킬 치환체는 1 내지 3개의 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다), C_{1-5} 알콕시 및 디 C_{1-5} 알킬아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고,

X는 산소, 황 또는 NH이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_3 이 산소인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R_3 이 수소 또는 하이드록시인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 C_{1-6} 알킬이고, R_4 가 수소이고, R_5 가 C_{1-5} 알킬, 페닐, 또는 제1항에서 정의된 바와 같이 치환된 페닐이고, X가 황 또는 산소인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 C_{1-5} 알킬이고, R_3 이 하이드록시이고, R_4 가 수소이고, R_5 가 제1항에서 정의된 바와 같이 치환된 페닐이고, X가 산소인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 i-프로필이고, R_3 이 하이드록시 또는 수소이고, R_4 가 수소이고, R_5 가 페닐, 또는 C_{1-5} 알콕시, 할로젠, 디 C_{1-5} 알킬아미노, C_{1-5} 알킬, 및 할로젠 치환된 C_{1-5} 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고, X가 산소인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, R_1 이 수소이고, R_2 가 i-프로필이고, R_3 이 하이드록시이고, R_4 가 수소이고, R_5 가 페닐이고, X가 산소이며, 키랄 탄소의 입체화학 구조가 S인 화합물.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

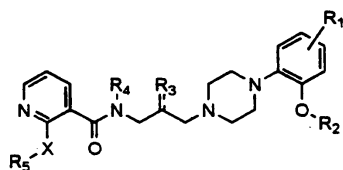
청구항 11.

삭제

청구항 12.

유효량의 화학식 I의 화합물을 함유하는, 양성 전립선 과형성 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1 은 수소이고,

R_2 는 C_{1-6} 알킬이고,

R_3 은, 점선이 존재하지 않는 경우에는 수소, 하이드록시 또는 C_{1-5} 알콕시이고, 점선이 존재하는 경우에는 산소이고,

R_4 는 수소이고,

R_5 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 또는 C_{1-8} 알킬, 할로젠, 치환된 C_{1-8} 알킬(여기서, 알킬 치환체는 1 내지 3개의 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다), C_{1-5} 알콕시 및 디 C_{1-5} 알킬아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이고,

X는 산소, 황 또는 NH이다.

청구항 13.

제12항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 유효량이 약 0.1 내지 약 25.0mg/kg인 약제학적 조성물.

청구항 14.

제12항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 유효량이 약 0.01 내지 약 1.0mg/kg인 약제학적 조성물.