



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년02월02일

(11) 등록번호 10-1702159

(24) 등록일자 2017년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 409/14 (2006.01) C07D 451/04 (2006.01)

C07D 451/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7006255

(22) 출원일자(국제) 2010년09월14일

심사청구일자 2015년08월31일

(85) 번역문제출일자 2012년03월09일

(65) 공개번호 10-2012-0093161

(43) 공개일자 2012년08월22일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2010/001732

(87) 국제공개번호 WO 2011/033255

국제공개일자 2011년03월24일

(30) 우선권주장

61/242,825 2009년09월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

W02003044009 A1

US20060111366 A1

(73) 특허권자

더 유니버시티 오브 에든버러

영국 에든버러 이에이치8 9와이엘 사우쓰 브릿지
올드 컬리주

(72) 발명자

웹스터, 스캇, 피터

영국 47 리틀 프랑스 크레센트 에든버러
이에이치16 4티제이, 유니버시티 오브 에든버러,
퀸스 의학 연구소, 심혈관학 센터, 내분비학 유닛
세클, 조나단, 로버트영국 47 리틀 프랑스 크레센트 에든버러
이에이치16 4티제이, 유니버시티 오브 에든버러,
퀸스 의학 연구소, 심혈관학 센터, 내분비학 유닛
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 (4-페닐-피페리딘-1-일) - [5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온 화합물 및 그의 용도

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 치료화합물의 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11β -HSD1)를 특히 억제하는 특정의 (4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 생체외 및 생체내에서, 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형을 억제하고, 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형의 억제에 의해 개선되는 질환을 치료하고, 2형 당뇨병 및 비만증과 같은 질환, 및 인슐린 저항성, 고혈압, 지질 장애 및 심혈관 장애 예를 들어 허혈성(관상동맥성) 심질환을 비롯한 관련 질환을 포함하는 대사 증후군을 치료하고, 온화한 인지장애 및 초기의 치매와 같은 CNS 질환 예를 들어 알츠하이머 질환 등을 치료하기 위한 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

워커, 브라이언, 로버트

영국 47 리틀 프랑스 크레센트 에든버러
이에이치16 4티제이, 유니버시티 오브 에든버러,
퀸스 의학 연구소, 심혈관학 센터, 내분비학 유닛
왈드, 피터
영국 미들섹스 에이치에이5 1티와이, 피너, 3 로랜드 로드

팔린, 토마스, 테이빗

영국 에섹스 씨엠19 5티알, 할로우, 플렉스
매도우, 8/9 스파이얼 그랜 센터, 알젠타 디스커버리
2009 리미티드

다이크, 하젤, 조안

영국 에섹스 씨엠19 5티알, 할로우, 플렉스
매도우, 8/9 스파이얼 그랜 센터, 알젠타 디스커버리
2009 리미티드

페리얼, 트레보얼, 로버트

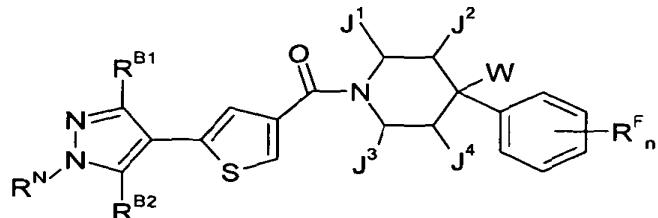
영국 수포크 아이피28 6에이치엘, 베리 스트리트
에드문드, 랙폴드, 브룩 팜 반

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택된 화합물:



상기 식에서,

-W는 독립적으로 -Y이며;

-Y는 독립적으로 -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴, 또는 -Y⁵이며;

-Y¹은 독립적으로 -OH이며;

-Y²는 독립적으로 -Y^{2A}, -Y^{2B}, 또는 -Y^{2C}이며;

-Y³는 독립적으로 -Y^{3A}, -Y^{3B}, 또는 -Y^{3C}이며;

-Y⁴는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이며;

-Y⁵는 독립적으로 -CN이며;

여기서:

-Y^{2A}는 독립적으로 -OR^{YA}이며;

-Y^{2B}는 독립적으로 -OR^{VB}이며;

-Y^{2C}은 독립적으로 -OR^{VC}이며;

-Y^{3A}는 독립적으로 -R^{YA}이며;

-Y^{3B}는 독립적으로 -R^{VB}이며;

-Y^{3C}는 독립적으로 -R^{VC}이며;

여기서:

각각의 -R^{YA}는 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₆알킬이며;

각각의 -R^{VB}는 독립적으로 포화 지방족 할로-C₁₋₆알킬이며;

각각의 -R^{VC}는 독립적으로 포화 지방족 하이드록시-C₁₋₆알킬이며;

여기서:

-J¹, -J², -J³, 및 -J⁴ 각각은 -H이거나;

$-J^2$ 및 $-J^4$ 각각은 $-H$ 이고; $-J^1$ 및 $-J^3$ 은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하거나;

$-J^1$ 및 $-J^3$ 각각은 $-H$ 이고; $-J^2$ 및 $-J^4$ 는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하거나;

$-J^2$ 및 $-J^3$ 각각은 $-H$ 이고; $-J^1$ 및 $-J^4$ 는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하며;

여기서:

$-R^N$ 은 독립적으로 $-H$ 또는 $-R^{NN}$ 이며;

$-R^{NN}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며;

여기서:

$-R^{B1}$ 은 독립적으로 $-H$ 또는 $-R^{BB}$ 이며;

$-R^{B2}$ 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-R^{BB}$ 이며;

여기서:

각각의 $-R^{BB}$ 는 독립적으로 $-R^{BB1}$, $-R^{BB2}$, 또는 $-R^{BB3}$ 이며;

여기서:

각각의 $-R^{BB1}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며, 또한 $-F$, $-OH$, $-OR^{BBB}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{BBB}$, 및 $-NR^{BBB}_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며; 여기서 각각의 $-R^{BB}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

각각의 $-R^{BB2}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 또는 $-I$ 이며;

각각의 $-R^{BB3}$ 는 독립적으로 $-CN$ 이며;

여기서:

n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

각각의 $-R^F$ 는 독립적으로 $-R^Z$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^Z$, $-OCF_3$, $-SR^Z$, $-S(=O)_2R^Z$, 또는 $-CN$ 이며;

각각의 $-R^Z$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며, 또한 $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^{ZZ}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며; 여기서 각각의 $-R^{ZZ}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, $-Y$ 가 독립적으로 $-Y^1$ 인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, $-Y$ 가 독립적으로 $-Y^4$ 인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, $-Y^4$ 가 독립적으로 $-F$ 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, $-Y$ 가 독립적으로 $-Y^5$ 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, $-J^2$ 및 $-J^4$ 각각이 $-H$ 이고; $-J^1$ 및 $-J^3$ 가 함께 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하는 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, $-J^2$ 및 $-J^4$ 각각이 $-H$ 이고; $-J^1$ 및 $-J^3$ 가 함께 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하는 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서, $-J^2$ 및 $-J^4$ 각각이 $-H$ 이고; $-J^1$ 및 $-J^3$ 가 함께 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하는 화합물.

청구항 9

제5항에 있어서, $-J^2$ 및 $-J^4$ 각각이 $-H$ 이고; $-J^1$ 및 $-J^3$ 가 함께 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, $-R^N$ 이 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 11

제6항에 있어서, $-R^N$ 이 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 12

제7항에 있어서, $-R^N$ 이 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 13

제8항에 있어서, $-R^N$ 이 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 14

제9항에 있어서, $-R^N$ 이 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 15

제10항에 있어서, $-R^{B1}$ 이 독립적으로 $-H$ 이고; $-R^{B2}$ 가 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 16

제11항에 있어서, $-R^{B1}$ 이 독립적으로 $-H$ 이고; $-R^{B2}$ 가 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 17

제12항에 있어서, $-R^{B1}$ 이 독립적으로 $-H$ 이고; $-R^{B2}$ 가 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 18

제13항에 있어서, $-R^{B1}$ 이 독립적으로 $-H$ 이고; $-R^{B2}$ 가 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 19

제14항에 있어서, $-R^{B1}$ 이 독립적으로 $-H$ 이고; $-R^{B2}$ 가 독립적으로 $-H$ 인 화합물.

청구항 20

제15항에 있어서, n^o 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 각각의 $-R^F$ 가 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

청구항 21

제16항에 있어서, n^o 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 각각의 $-R^F$ 가 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

청구항 22

제17항에 있어서, n^o 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 각각의 $-R^F$ 가 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

청구항 23

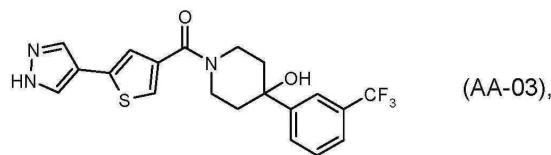
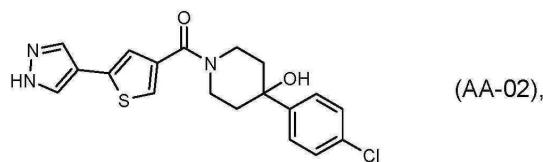
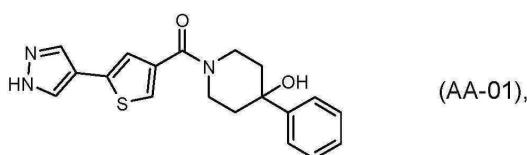
제18항에 있어서, n^o 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 각각의 $-R^F$ 가 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

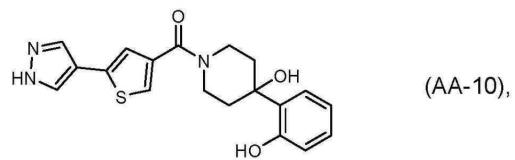
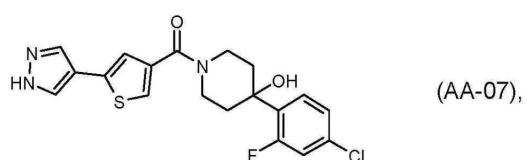
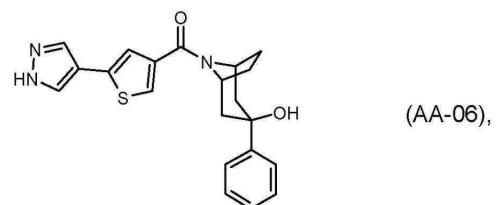
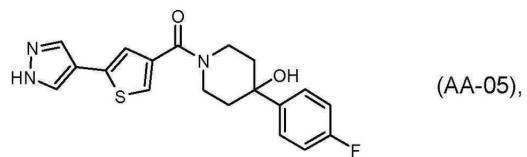
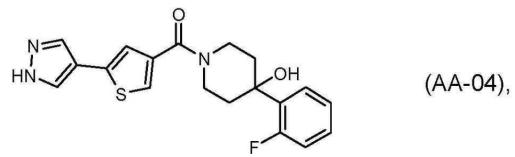
청구항 24

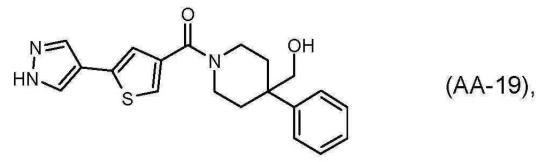
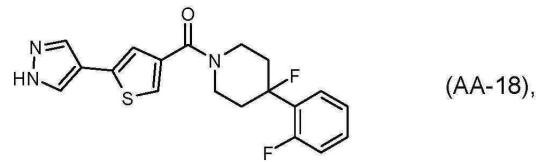
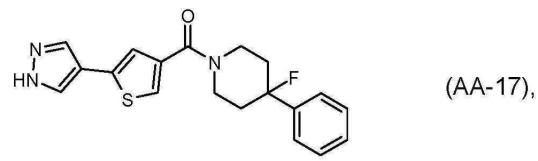
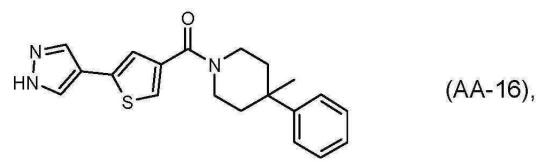
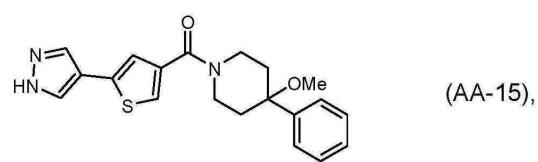
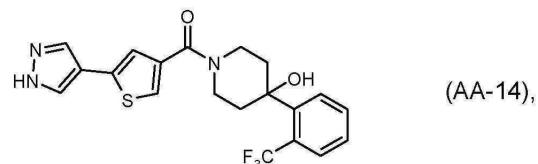
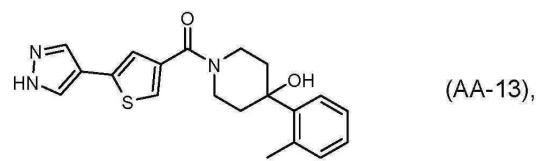
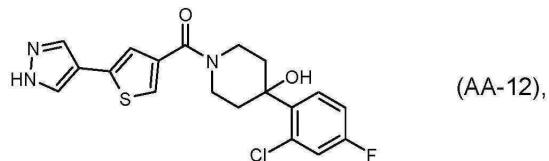
제19항에 있어서, n^o 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이고; 각각의 $-R^F$ 가 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

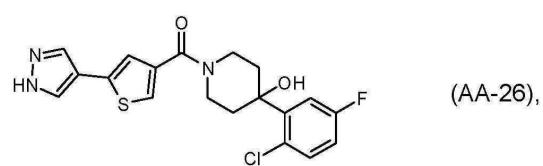
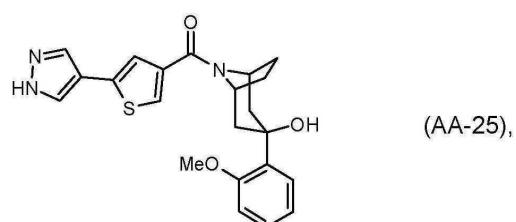
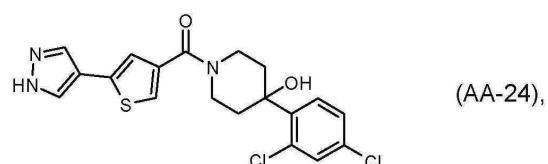
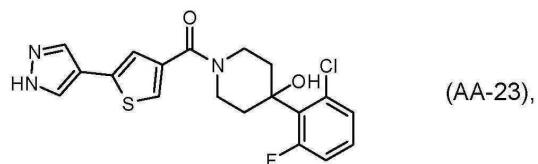
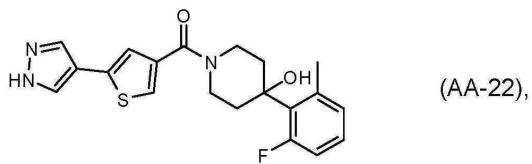
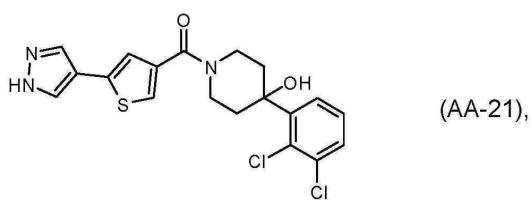
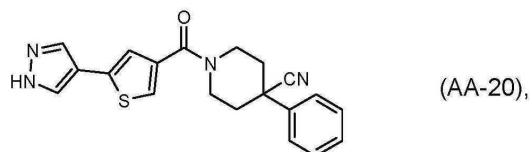
청구항 25

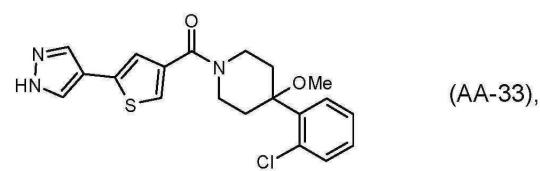
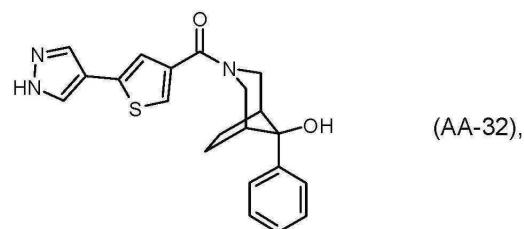
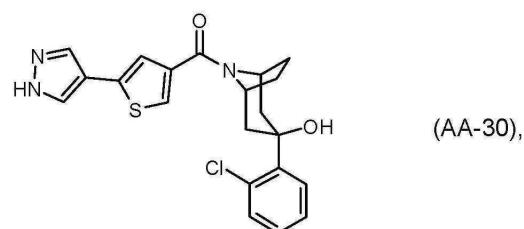
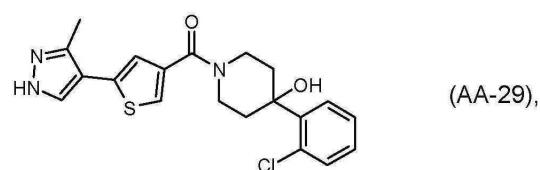
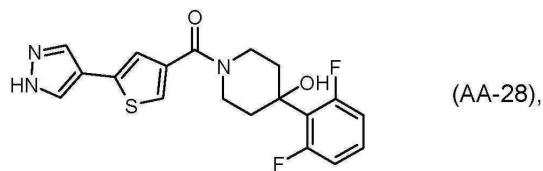
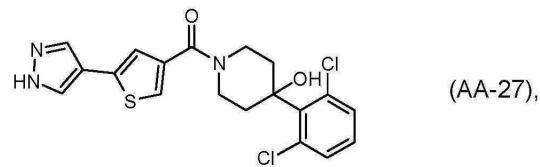
제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

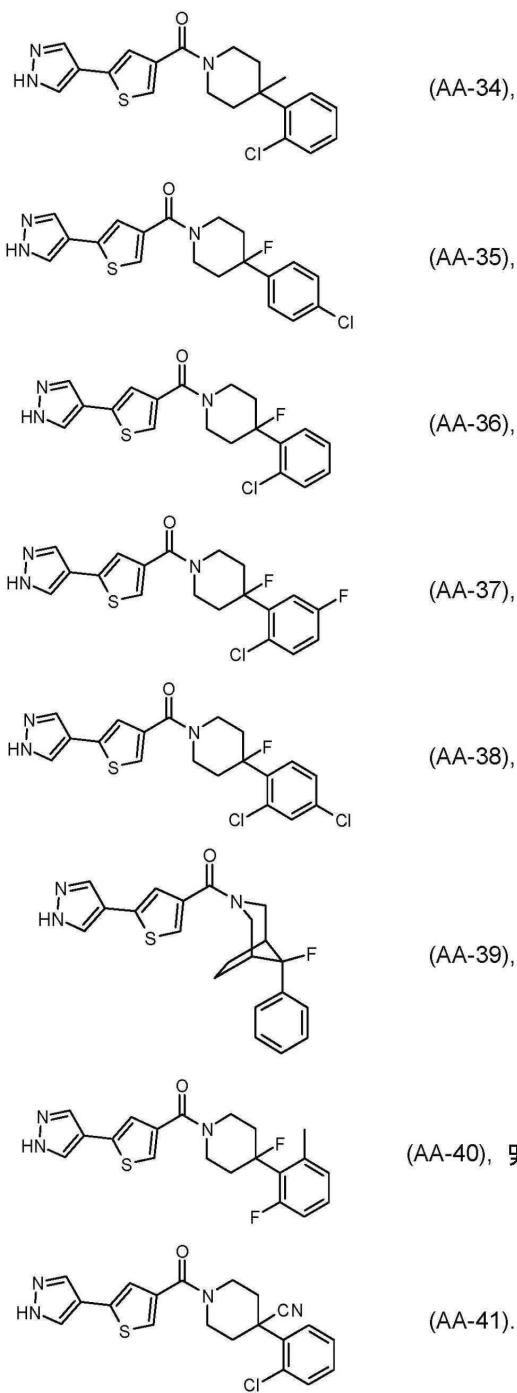












청구항 26

세포를 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시킴을 포함하는, 상기 세포에서 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 작용을 억제하는 시험관내 방법.

청구항 27

치료요법에 의한 인간 또는 동물의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 28

치료요법에 의해 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형을 억제함으로써 개선되는 인간 또는 동물의 장애를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 29

하기를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물:

- (1) 쿠싱 증후군;
- (2) 2형 당뇨병 및 글루코오스 내성 장애;
- (3) 근육긴장 디스트로피(myotonic dystrophy), 프라더 월리(Prader Willi), 리포디스트로피(lipodystrophy), 다낭 난소 증후군, 위장성 당뇨병을 포함한 인슐린 저항성 증후군;
- (4) 비만증 및 과체중;
- (5) 지질대사 이상을 포함한 지질 장애;
- (6) 심근 경색 및 말초 혈관 질환을 포함한 죽상동맥경화증 및 그의 후유증;
- (7) 대사성 증후군;
- (8) 지방성 간염/지방 간 및 비-알코올성 지방간 질환;
- (9) 2형 당뇨병, 글루코오스 불내성 및 노화에서, 및 정신질환 및 사전 정신분열증에서 인지 장애;
- (10) 알쓰하이머 질환, 다발 경색성 치매, 레위 소체 치매(dementia with Lewy body), 전두 촉두형 치매 (fronto-temporal dementia) (꾀병을 포함), 진행성 핵상 마비, 코르사코프 증후군(Korsakoff's syndrome), 빈스왕거 질환(Binswanger's disease), HIV-관련 치매, 크로이츠펠트-야콥 질환, 다발성 경화증, 운동 신경원성 질환, 파킨슨 질환, 헌팅تون 질환, 니이만-꾀 질환 C형 (Niemann-Pick disease type C), 정상압 수두증, 및 다운 증후군(Down's syndrome)을 포함한 치매;
- (11) 가벼운 인지장애;
- (12) 췌장 질환에서 β 세포 기능장애;
- (13) 녹내장;
- (14) 불안;
- (15) 우울증 및 기타 정동장애(affective disorder); 우울성 및 비정형적 우울증; 기분저하증(dysthymia); 분만 후 우울증; 양극성 정동 장애; 약물 유발성 정동장애; 불안; 외상 후 스트레스 장애; 공황; 공포증 (phobias);
- (16) 섬망(delirium) 및 급성 혼동상태;
- (17) 염증성 질환;
- (18) 골다공증;
- (19) 심근경색증; 또는
- (20) 뇌졸증;

또는:

- (1) 고혈당증(hyperglycaemia);
- (2) 글루코오스 불내성(glucose intolerance) 및 글루코오스 내성 장애;
- (3) 인슐린 저항성;
- (4) 고지혈증;
- (5) 고트리글리세리드혈증;
- (6) 고콜레스테롤혈증;
- (7) 저 HDL 레벨;
- (8) 고 LDL 레벨;
- (9) 혈관 재협착;

- (10) 복부 비만;
- (11) 신경변성 질환;
- (12) 망막증(retinopathy);
- (13) 신경증(neuropathy);
- (14) 고혈압; 또는
- (15) 인슐린 저항성이 한 요소인 다른 질환;

또는:

천식, 만성폐쇄성폐질환, 피부질환, 류마티스성 관절염 및 다른 관절증, 염증성 장 질환, 및 거대 세포 동맥염/다발성 근육통을 포함한 염증성 질환을 치료하는데 사용되는 글루코코르티코이드의 부작용;

또는:

2형 당뇨병 및 비만, 및 인슐린 저항성을 포함한 관련 질환, 고혈압, 지질장애 및 혀혈성 심질환을 포함한 심혈관 장애를 포함한 대사성 증후군;

또는:

CNS 장애.

청구항 30

가벼운 인지 장애, 초기의 치매 또는 알쓰하이머 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 하기를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 약학적 조성물:

- (1) 쿠싱 증후군;
- (2) 2형 당뇨병 및 글루코오스 내성 장애;
- (3) 근육긴장 디스트로피(myotonic dystrophy), 프라더 윌리(Prader Willi), 리포디스트로피(lipodystrophy), 다낭 난소 증후군, 위장성 당뇨병을 포함한 인슐린 저항성 증후군;
- (4) 비만증 및 과체중;
- (5) 지질대사 이상을 포함한 지질 장애;
- (6) 심근 경색 및 말초 혈관 질환을 포함한 죽상동맥경화증 및 그의 후유증;
- (7) 대사성 증후군;
- (8) 지방성 간염/지방 간 및 비-알코올성 지방간 질환;
- (9) 2형 당뇨병, 글루코오스 불내성 및 노화에서, 및 정신질환 및 사전 정신분열증에서 인지 장애;
- (10) 알쓰하이머 질환, 다발 경색성 치매, 레위 소체 치매(dementia with Lewy body), 전두 측두형 치매(fronto-temporal dementia) (癜병을 포함), 진행성 핵상 마비, 코르사코프 증후군(Korsakoff's syndrome), 빈스왕거 질환(Binswanger's disease), HIV-관련 치매, 크로이츠펠트-야콥 질환, 다발성 경화증, 운동 신경원성 질환, 파킨슨 질환, 헌팅تون 질환, 니이만-핀 질환 C형 (Niemann-Pick disease type C), 정상압 수두증, 및 다운 증후군(Down's syndrome)을 포함한 치매;
- (11) 가벼운 인지장애;
- (12) 췌장 질환에서 β 세포 기능장애;
- (13) 녹내장;

(14) 불안;

(15) 우울증 및 기타 정동장애(affective disorder); 우울성 및 비정형적 우울증; 기분저하증(dysthymia); 분만 후 우울증; 양극성 정동 장애; 약물 유발성 정동장애; 불안; 외상 후 스트레스 장애; 공황; 공포증(phobias);

(16) 섬망(delirium) 및 급성 혼동상태;

(17) 염증성 질환;

(18) 골다공증;

(19) 심근경색증; 또는

(20) 뇌졸증;

또는:

(1) 고혈당증(hyperglycaemia);

(2) 글루코오스 불내성(glucose intolerance) 및 글루코오스 내성 장애;

(3) 인슐린 저항성;

(4) 고지혈증;

(5) 고트리글리세리드혈증;

(6) 고콜레스테롤혈증;

(7) 저 HDL 레벨;

(8) 고 LDL 레벨;

(9) 혈관 재협착;

(10) 복부 비만;

(11) 신경변성 질환;

(12) 망막증(retinopathy);

(13) 신경증(neuropathy);

(14) 고혈압; 또는

(15) 인슐린 저항성이 한 요소인 다른 질환;

또는:

천식, 만성폐쇄성폐질환, 피부질환, 류마티스성 관절염 및 다른 관절증, 염증성 장 질환, 및 거대 세포 동맥염/다발성 근육통을 포함한 염증성 질환을 치료하는데 사용되는 글루코코르티코이드의 부작용;

또는:

2형 당뇨병 및 비만, 및 인슐린 저항성을 포함한 관련 질환, 고혈압, 지질장애 및 허혈성 심질환을 포함한 심혈관 장애를 포함한 대사성 증후군;

또는:

CNS 장애.

청구항 32

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합하는 단계를 포함하는, 가벼운 인지 장애, 초기의 치매 또는 알츠하이머 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 이 출원은 2009년 9월 16일자 출원된 미국 가특허출원 제61/242,825호에 관한 것으로, 본 명세서에서는 그의 전체 내용이 참고로 인용된다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 치료화합물의 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11β -HSD1)을 특히 억제하는 특정의 (4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 생체외 및 생체내에서, 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형을 억제하고, 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형의 억제에 의해 개선되는 질환을 치료하고, 2형 당뇨병 및 비만증과 같은 질환, 및 인슐린 저항성, 고혈압, 지질 장애 및 심혈관 장애 예를 들어 허혈성(관상동맥성) 심질환을 비롯한 관련 장애를 포함하는 대사 증후군을 치료하고, 온화한 인지장애 및 초기의 치매와 같은 CNS 질환 예를 들어 알츠하이머 질환 등을 치료하기 위한 상

기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 발명 및 발명이 속하는 기술분야를 더욱 충분히 설명하고 개시하기 위하여 여러 가지 문헌들이 본 명세서에서 인용된다. 이를 참고 문헌들의 각각은 각 문헌들이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 인용되는 것과 같은 정도로 본 개시 내용에 참고로 포함된다.

[0004] 다음의 특허청구범위를 포함하는 본 명세서 전반을 통하여, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다"(comprise)는 변형어 예를 들어 "포함하다"(comprises) 및 "포함하는"(comprising)은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹의 포함을 내포하지만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹을 제외하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0005] 명세서 및 첨부한 특허청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수형 "하나"(a, an) 및 "상기"(the)는 문맥이 달리 명확하게 지시되지 않는 한 복수의 인용을 포함하는 것으로 주지되어야 한다. 따라서 예를 들면 "약학적 담체"에 대한 언급은 두개 이상의 이러한 담체의 혼합물 및 그의 유사물을 포함한다.

[0006] 범위는 흔히 "약" 하나의 특정한 값 및/또는 "약" 또 하나의 특정한 값으로 본 명세서에서 표현된다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 또 하나의 실시양태는 상기 하나의 특정한 값으로부터 및/또는 상기 다른 특정한 값까지 포함한다. 유사하게, 값들이 선행사 "약"을 사용하여 근사치로 표현되는 경우, 상기 특정한 값은 또 하나의 실시양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다.

[0007] 본 개시 내용은 본 발명을 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본 명세서에 제공된 정보의 어느 것은 선행기술이거나 또는 본원의 청구된 발명에 관련되어 있거나, 또는 구체적으로 또는 암시적으로 인용된 임의의 문헌이 선행기술이라고 인정하는 것은 아니다.

[0008] 글루코코르티코이드(인간에서 코르티솔, 설치류에서 코르티코스테론)은 스트레스 및 대사 정보전달(metabolic signalling)에 수반된 광범위한 경로를 조절하는 호르몬이다. 이들은 인슐린 작용의 길항제이며, 인슐린 의존성 글루코오스 섭취를 손상하며, 지방 분해를 증가시키며, 또한 간장 글루코오스 신합성을 증강한다. 이들 효과는 상승된 순환 농도의 글루코코르티코이드에 의해 원인이 되는 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)에서 명백하다. 쿠싱 증후군의 특징은 다양하며 또한 체내에서 글루코코르티코이드의 조직 분산을 반영한다. 이들은, 쿠싱 증후군이 없는 환자에서 관찰한 경우, 대사성 증후군을 구성하는 대사성 (중심성/내장형 비만, 인슐린 저항성, 고혈당증, 지질대사 이상) 및 심혈관(고혈압) 이상의 그룹들을 포함한다. 이들 이상은 심혈관 질환의 실질적인 위험을 제공한다. 그 외에, 쿠싱 증후군은 우울증 및 인지 장애를 비롯한 신경정신병 징후와 관련되어 있다. 쿠싱 증후군의 특징은 과잉의 글루코코르티코이드의 원인을 제거할 때 원상회복이 가능하다.

[0009] 글루코코르티코이드 활성은 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소에 의해 활성 코르티솔 및 비활성 코르티손의 세포내 전환에 의해 조직 레벨로 조절되는 것으로 인정된다(참조, 예, Seckl et al., 2001). 이들 효소는 두 개의 분명한 이소형(isoform)으로 존재한다. 11β -HSD1은 코르티손을 활성화하는 반응을 촉매하며, 간, 지방조직, 뇌, 골격근, 혈관평활근 및 다른 기관에서 발현되는 반면, 11β -HSD2는 코르티솔을 비활성화하며, 신장에서 주로 발현된다. 카르벤옥소론으로 래트 및 인간에서의 11β -HSD1의 양리 억제(참조, 예, Walker et al., 1995), 및 마우스에서 트랜스제닉 녹아웃(transgenic knockout) (참조, 예, Kotelevtsev et al., 1997)은 향상된 간, 인슐린 감수성 및 저하된 글루코오스 신합성 및 당원분해를 생기게 하며, 이것은 11β -HSD1 억제가 2형 당뇨병 및 다른 인슐린 저항성 증후군의 유용한 치료가 될 것이라는 것을 제안한다. 더욱이 11β -HSD1 결여된 마우스는 낮은 트리글리세라이드, 증가된 HDL 콜레스테롤, 및 증가된 아포-지질단백질 A-1을 가지며(참조, 예, Morton et al., 2001), 이것은 11β -HSD1의 억제제가 죽상동맥 경화증의 치료에 유용할 수 있다는 것을 제안한다.

[0010] 11β -HSD1과 대사성 증후군 사이의 결합은 트랜스제닉 마우스 및 인간에서의 연구에 의해 강화되었다. 두 개의 상이한 유전자 배경에 대한 11β -HSD1 녹아웃 마우스는 식이성 비만으로부터 보호되며(참조, 예, Morton et al., 2004), 반면 2당뇨병을 가진 환자에 카르벤옥솔론을 투여하면 인슐린 감수성을 향상시킨다(참조, 예, Andrews et al., 2003). 그러나, 11β -HSD1이 대사성 질환에 가장 큰 영향을 발휘하는 주요 조직은 간장보다는 지방조직이다는 것이 명확하게 되었다. 지방조직에서 11β -HSD1의 트랜스제닉 과잉 발현(참조, 예, Masuzaki et al., 2001)은 간장에서 과잉 발현을 가진 마우스보다 더욱 심한 대사성 증후군 및 비만을 갖는다(참조, 예,

Paterson et al., 2004). 비만의 인간에서, 11β -HSD1 활성은 지방조직에서 증가되지만, 효소활성은 간장에서 감소된다 (참조, 예, Rask et al., 2001).

[0011] CNS에서, 11β -HSD1은 해마(hippocampus), 전두부 피질, 및 소뇌와 같은 인지에 중요한 영역에서 크게 발현된다 (참조, 예, Moisan et al., 1990). 상승된 코르티솔은 인지 장애와 관련되어 있으며 또한 글루코코르티코이드는 광범위한 신경독성을 갖는다. 11β -HSD1 녹아웃 마우스는 연령 관련 인지 장애에 대하여 보호되며 (참조, 예, Yau et al., 2001), 반면 11β -HSD1 억제제 카르벤옥솔론을 투여하면 언어 기억에 대한 선택적 장애를 가진 2형 당뇨병 및 노인에서의 인지 작용을 향상시키는 것으로 나타났다 (참조, 예, Sandeep et al., 2004). 따라서, 11β -HSD1 억제제는 인지 장애를 특징으로 하는 알츠하이머 질환과 같은 질환의 치료에서 잠재적 치료 유용성이 있다.

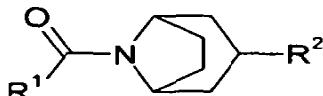
[0012] 11β -HSD의 동종효소는 또한 혈관벽에서 발현된다 (참조, 예, Walker et al., 1991; Christy et al., 2003). 11β -HSD1은 혈관 평활근에서 발현되며, 반면 11β -HSD2는 내피의 존성 혈관확장을 조절하는 내피 세포에서 발현된다 (참조, 예, Hadoke et al., 2001). 11β -HSD1 녹아웃 마우스는 정상 혈관 기능을 갖지만, 이들은 염증 또는 허혈에 대한 반응에서 증가된 혈관신생을 나타낸다 (참조, 예, Small et al., 2005). 이것은 11β -HSD1의 억제가 허혈성 조직의 혈관 재형성을 증가시킬 수 있기 때문에 심근 경색증의 치료에 치료적 잠재성을 제공한다.

[0013] 연구들은 11β -HSD1이 인간에서의 안구 내압에 영향을 미치는 것으로 나타났다 (참조, 예, Rauz et al., 2001). 11β -HSD1의 억제는 녹내장의 치료에서 안구 내압을 감소시키는데 유용할 수 있다.

[0014] 글루코코르티코이드는 골 혈성 및 골격 개발의 조절에 관여한다. 카르벤옥솔론으로 건강한 자원자를 치료하면 골 흡수 마커의 감소를 생기게 하며 이것은 11β -HSD1이 골 흡수에 역할을 한다는 것을 제안한다 (참조, 예, Cooper et al., 2000). 11β -HSD1 억제제는 골다공증의 치료에서 보호제로서 사용할 수 있다.

[0015] 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11β -HSD1)의 억제에 반응하는 장애 (예, 질환)의 치료, 조절 및/또는 예방에 유용한 11β -HSD1을 억제하는 특정의 화합물이 2009년 3월 13일자로 출원된 국제(PCT)특허 출원번호 PCT/GB2009/000686호 (2009년 9월 17일자로 WO 2009/112845 A1으로 공개됨)에 기술되어 있다.

[0016] 이른바 11β -HSD1을 억제하며 또한 이른바 대사성 질환, 특히 2형 당뇨병, 비만 및 지질대사이상의 치료 및 예방에 유용한 다음 화학식의 특정한 화합물이 국제특허출원 공개 WO 2010/023161 A1호 (2010년 3월 4일자 공개)에 기술되어 있다.



[0017]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명자들은 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11β -HSD1)을 억제하고 또한 추가로 개량된 약물 동력학적 및/또는 마이크로좀 안정성(microsomal stability) 특성을 가지며, 또한 11β -HSD1의 억제에 반응하는 장애 (예, 질환)의 치료, 조절, 및/또는 예방에 유용한 특히 바람직한 부류의 화합물을 개발하였다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명의 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 특정한 (4-페닐-페리딘-1-일)-[5-(1H-파라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온 화합물(이하 본 명세서에서 PPPT화합물로서 언급됨)에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 PPPT 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물 (예, 약학적 조성물)에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 PPPT 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는

희석제를 혼합하는 단계를 포함하는 조성물 (예, 약학적 조성물)의 제조방법에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 PPPT 화합물의 유효량을 세포에 접촉시키는 단계를 포함하는, 생체외 또는 생체내에서, 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11 β -HSD1) 기능(예, 세포내)을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 PPPT 화합물의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 대상에게, 바람직하게는 약학적 조성물 형태로, 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0024] 본 발명의 또 한 가지 양상은 치료요법에 의해 인간 또는 동물체의 치료방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기술되는 바와 같은 PPPT 화합물에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 또 한 가지 양상은 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 있어서 본 명세서에 기술되는 바와 같은 PPPT 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0026] 하나의 실시양태에서, 상기 치료는 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형(11 β -HSD1)의 억제에 의해 개선되는 장애 (예, 질환)의 치료 또는 예방이다.

[0027] 하나의 실시양태에서, 상기 치료는 2형 당뇨병 및 비만증과 같은 질환, 및 인슐린 저항성, 고혈압, 지질 장애 및 심혈관 장애 예를 들어 혀혈성(관상동맥성) 심질환을 비롯한 관련 장애를 포함하는 대사 종후군의 치료 또는 예방이다.

[0028] 하나의 실시양태에서, 상기 치료는 온화한 인지장애 및 초기의 치매와 같은 CNS 장애(예, CNS 질환) 예를 들어 알츠하이머 질환의 치료 또는 예방이다.

[0029] 본 발명의 또 한 가지 양상은 (a) 바람직하게는 약학적 조성물로서 및 적절한 용기 중에 및/또는 적합한 패키징과 함께 제공된, 본 명세서에 기술되는 바와 같은, PPPT 화합물; 및 (b) 사용 지침서, 예를 들면 상기 화합물을 투여하는 방법에 대한 서면 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0030] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 합성 방법, 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 합성방법을 포함하는 방법에 의해 얻을 수 있는 PPPT 화합물에 관한 것이다.

[0031] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 합성 방법, 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 합성방법을 포함하는 방법에 의해 얻어진 PPPT 화합물에 관한 것이다.

[0032] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 합성 방법에 서 사용하기에 적합한, 본 명세서에 기술된 바와 같은 신규의 중간체에 관한 것이다.

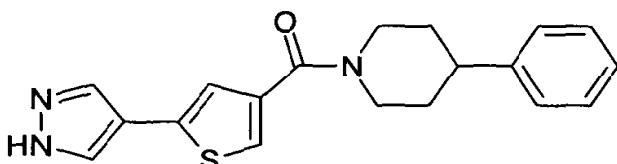
[0033] 본 발명의 또 한 가지 양상은 본 명세서에 기술되는 바와 같은 합성 방법에 서 본 명세서에 기술된 바와 같은 신규 중간체의 용도에 관한 것이다.

[0034] 당해 분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 한 가지 양상의 특징 및 바람직한 실시양태는 또한 본 발명의 다른 양상에 관한 것일 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

화합물

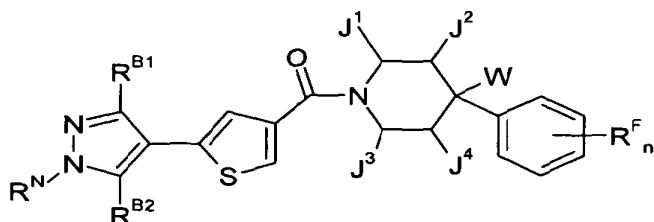
[0036] 본 발명의 또 한 가지 양상은 하기 화합물에 관련하는 특정한 (4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온 화합물(편의상, 본 명세서에서 "PPPT 화합물"로서 종합적으로 인용됨)에 관한 것이다.



[0037] (4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온

[0039] 본 발명의 몇 가지 실시양태는 다음을 포함한다:

[0040] (1) 하기 화학식의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물로부터 선택된 화합물:



[0041] 상기 식에서,

[0043] -W는 독립적으로 -H 또는 -Y이며;

[0044] -Y는 독립적으로 -Y^1, -Y^2, -Y^3, -Y^4, 또는 -Y^5이며;

[0045] -Y^1은 독립적으로 -OH이며;

[0046] -Y^2는 독립적으로 -Y^2A, -Y^2B, 또는 -Y^2C이며;

[0047] -Y^3는 독립적으로 -Y^3A, -Y^3B, 또는 -Y^3C이며;

[0048] -Y^4는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이며;

[0049] -Y^5는 독립적으로 -CN이며;

[0050] 여기서:

[0051] -Y^2A는 독립적으로 -OR^YA이며;

[0052] -Y^2B는 독립적으로 -OR^YB이며;

[0053] -Y^2C은 독립적으로 -OR^YC이며;

[0054] -Y^3A는 독립적으로 -R^YA이며;

[0055] -Y^3B는 독립적으로 -R^YB이며;

[0056] -Y^3C는 독립적으로 -R^YC이며;

[0057] 여기서:

[0058] 각각의 -R^YA는 독립적으로 포화 지방족 C₁₋₆알킬이며;

[0059] 각각의 -R^YB는 독립적으로 포화 지방족 할로-C₁₋₆알킬이며;

[0060] 각각의 -R^YC는 독립적으로 포화 지방족 하이드록시-C₁₋₆알킬이며;

[0061] 또한 여기서:

[0062] -J^1, -J^2, -J^3, 및 -J^4의 각각은 -H이며;

[0063] 또는 -J^2 및 -J^4의 각각은 -H이며; 또한 -J^1 및 -J^3은 함께 취하여 -CH₂- 또는 -CH₂CH₂-를 형성하며;

[0064] 또는 -J^1 및 -J^3의 각각은 -H이며; 또한 -J^2 및 -J^4는 함께 취하여 -CH₂- 또는 -CH₂CH₂-을 형성하며;

[0065] 또는 $-J^2$ 및 $-J^3$ 의 각각은 $-H$ 이며; 또한 $-J^1$ 및 $-J^4$ 는 함께 취하여 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하며;

[0066] 또한 여기서:

[0067] $-R^N$ 은 독립적으로 $-H$ 또는 $-R^{NN}$ 이며;

[0068] $-R^{NN}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며;

[0069] 또한 여기서:

[0070] $-R^{B1}$ 은 독립적으로 $-H$ 또는 $-R^{BB}$ 이며;

[0071] $-R^{B2}$ 는 독립적으로 $-H$ 또는 $-R^{BB}$ 이며;

[0072] 여기서:

[0073] 각각의 $-R^{BB}$ 는 독립적으로 $-R^{BB1}$, $-R^{BB2}$, 또는 $-R^{BB3}$ 이며;

[0074] 여기서:

[0075] 각각의 $-R^{BB1}$ 은 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며, 또한 $-F$, $-OH$, $-OR^{BBB}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{BBB}$, 및 $-NR^{BBB}_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 각각의 $-R^{BBB}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

[0076] 각각의 $-R^{BB2}$ 는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 또는 $-I$ 이며;

[0077] 각각의 $-R^{BB3}$ 는 독립적으로 $-CN$ 이며;

[0078] 또한 여기서:

[0079] n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0080] 각각의 $-R^F$ 는 독립적으로 $-R^Z$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^Z$, $-OCF_3$, $-SR^Z$, $-S(=O)_2R^Z$, 또는 $-CN$ 이며; 또한

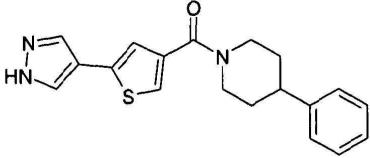
[0081] 각각의 $-R^Z$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며, 또한 $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^{ZZ}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 각각의 $-R^{ZZ}$ 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며;

[0082] 단 상기 화합물은 (4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 아니다.

[0083] 의심을 피하기 위하여, 피라졸 환 (상기 화학식의 극좌에 나타냄)은 임의의 다른 환에 융합되는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들면, $-R^N$ 및 $-R^{B2}$ 는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 환을 형성한다.

[0084] 조건

[0085] 편의상, 상기 단서의 대상이 되는 상기 화합물 (4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온은 하기에 나타낸다. 국제특허출원공개 WO 2009/112845 A1의 페이지 59에서 화합물 EE-60로 나타낸다.

	(4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-2H-파라졸-3-일]-메탄온	CAS 등록번호 1187467-46-4
---	---	--------------------------

[0086]

그룹 -W

[0088]

(2) (1)항에 있어서, -W가 독립적으로 -Y인 화합물.

[0089]

(3) (1)항에 있어서, -W가 독립적으로 -H인 화합물.

[0090]

그룹-Y

[0091]

(4) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, 또는 $-Y^4$ 인 화합물.

[0092]

(5) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^1$, $-Y^2$, 또는 $-Y^3$ 인 화합물.

[0093]

(6) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^1$ 또는 $-Y^2$ 인 화합물.

[0094]

(7) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^1$ 인 화합물.

[0095]

(8) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^2$ 인 화합물.

[0096]

(9) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^3$ 인 화합물.

[0097]

(10) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^4$ 인 화합물.

[0098]

(11) (1)항 내지 (3)항 중 어느 한 항에 있어서, -Y가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^5$ 인 화합물.

[0099]

그룹 $-Y^2$

[0100]

(12) (1)항 내지 (11)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^2$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{2A}$ 또는 $-Y^{2B}$ 인 화합물.

[0101]

(13) (1)항 내지 (11)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^2$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{2A}$ 인 화합물.

[0102]

(14) (1)항 내지 (11)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^2$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{2B}$ 인 화합물.

[0103]

(15) (1)항 내지 (11)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^2$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{2C}$ 인 화합물.

[0104]

그룹 $-Y^3$

[0105]

(16) (1)항 내지 (15)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^3$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{3A}$ 또는 $-Y^{3B}$ 인 화합물.

[0106]

(17) (1)항 내지 (15)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^3$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{3A}$ 인 화합물.

[0107]

(18) (1)항 내지 (15)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^3$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{3B}$ 인 화합물.

[0108]

(19) (1)항 내지 (15)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^3$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Y^{3C}$ 인 화합물.

[0109]

그룹 $-Y^4$

[0110]

(20) (1)항 내지 (19)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^4$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -F, -Cl, 또는 -Br인 화합물.

[0111] (21) (1)항 내지 (19)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^4$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -F 또는 -Cl인 화합물.

[0112] (22) (1)항 내지 (19)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^4$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -F인 화합물.

[0113] (23) (1)항 내지 (19)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^4$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -Cl인 화합물.

[0114] (24) (1)항 내지 (19)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^4$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -Br인 화합물.

[0115] (25) (1)항 내지 (19)항 중 어느 한 항에 있어서, $-Y^4$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -I인 화합물.

[0116] 그룹 $-R^{YA}$

[0117] (26) (1)항 내지 (25)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YA}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0118] (27) (1)항 내지 (25)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YA}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, 또는 -tBu인 화합물.

[0119] (28) (1)항 내지 (25)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YA}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me, -Et, -nPr 또는 -iPr인 화합물.

[0120] (29) (1)항 내지 (25)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YA}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me 또는 -Et인 화합물.

[0121] (30) (1)항 내지 (25)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YA}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me인 화합물.

[0122] 그룹 $-R^{YB}$

[0123] (31) (1)항 내지 (30)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 할로- C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0124] (32) (1)항 내지 (30)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, 또는 -CF₂CF₃인 화합물.

[0125] (33) (1)항 내지 (30)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F 또는 -CH₂CF₃인 화합물.

[0126] (34) (1)항 내지 (30)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -CF₃ 또는 -CHF₂인 화합물.

[0127] (35) (1)항 내지 (30)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -CF₃인 화합물.

[0128] 그룹 $-R^{YC}$

[0129] (36) (1)항 내지 (35)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YC}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 하이드록시- C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0130] (37) (1)항 내지 (35)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YC}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂OH, 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂OH인 화합물.

[0131] (38) (1)항 내지 (35)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{YC}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH,

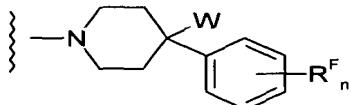
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화합물.

[0132] (39) (1)항 내지 (35)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{\text{VC}}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화합물.

[0133] (40) (1)항 내지 (35)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{\text{VC}}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화합물.

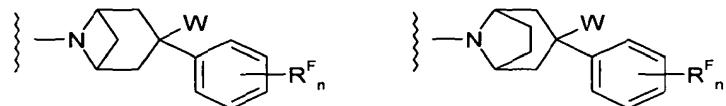
[0134] 그룹 $-\text{J}-$

[0135] (41) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^1$, $-\text{J}^2$, $-\text{J}^3$, 및 $-\text{J}^4$ 의 각각이 $-\text{H}$ 인 화합물.



[0136]

[0137] (42) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^4$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^3$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.



[0138]

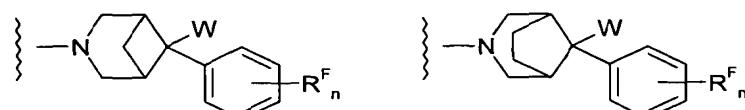
[0139] (43) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^4$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^3$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.

[0140]

(44) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^4$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^3$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.

[0141]

(45) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^3$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^4$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.



[0142]

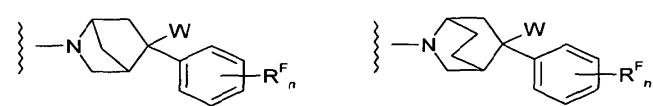
[0143] (46) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^3$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^4$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.

[0144]

(47) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^3$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^4$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.

[0145]

(48) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^3$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^4$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.



[0146]

[0147] (49) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^3$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^4$ 가 함께 취하여 $-\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.

[0148]

(50) (1)항 내지 (40)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{J}^2$ 및 $-\text{J}^3$ 의 각각이 $-\text{H}$ 이며; 또한 $-\text{J}^1$ 및 $-\text{J}^4$ 가 함께 취하여

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성하는 화합물.

[0149] 그룹 $-\text{R}^N$

[0150] (51) (1)항 내지 (50)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^N$ 가 독립적으로 $-\text{H}$ 인 화합물.

[0151] (52) (1)항 내지 (50)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^N$ 가 독립적으로 $-\text{R}^{NN}$ 인 화합물.

[0152] 그룹 $-\text{R}^{NN}$

[0153] (53) (1)항 내지 (52)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{NN}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0154] (54) (1)항 내지 (52)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{NN}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{iBu}$, 또는 $-\text{tBu}$ 인 화합물.

[0155] (55) (1)항 내지 (52)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{NN}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{Me}$ 또는 $-\text{Et}$ 인 화합물.

[0156] 그룹 $-\text{R}^{B1}$ 및 $-\text{R}^{B2}$

[0157] (56) (1)항 내지 (55)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{B1}$ 이 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{R}^{BB}$ 이고; $-\text{R}^{B2}$ 가 독립적으로 $-\text{H}$ 인 화합물.

[0158] (57) (1)항 내지 (55)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{B1}$ 이 독립적으로 $-\text{H}$ 이고; 또한 $-\text{R}^{B2}$ 이 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-\text{R}^{BB}$ 인 화합물.

[0159] (58) (1)항 내지 (55)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{B1}$ 이 독립적으로 $-\text{H}$ 이고; 또한 $-\text{R}^{B2}$ 가 독립적으로 $-\text{H}$ 인 화합물.

[0160] (59) (1)항 내지 (55)항 중 어느 한 항에 있어서, $-\text{R}^{B1}$ 이 독립적으로 $-\text{R}^{BB}$ 이고; 또한 $-\text{R}^{B2}$ 가 독립적으로 $-\text{R}^{BB}$ 인 화합물.

[0161] 그룹 $-\text{R}^{BB}$

[0162] (60) (1)항 내지 (59)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{R}^{BB1}$ 또는 $-\text{R}^{BB2}$ 인 화합물.

[0163] (61) (1)항 내지 (59)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{R}^{BB1}$ 또는 $-\text{R}^{BB3}$ 인 화합물.

[0164] (62) (1)항 내지 (59)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{R}^{BB2}$ 또는 $-\text{R}^{BB3}$ 인 화합물.

[0165] (63) (1)항 내지 (59)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{R}^{BB1}$ 인 화합물.

[0166] (64) (1)항 내지 (59)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{R}^{BB2}$ 인 화합물.

[0167] (65) (1)항 내지 (59)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-\text{R}^{BB3}$ 인 화합물.

[0168] 그룹 $-\text{R}^{BB1}$

[0169] (66) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-\text{R}^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{BBB}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{BBB}$, 및 $-\text{NR}_2^{BBB}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기

로 임의로 치환된 화합물.

[0170] (67) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 $-F$, $-OH$, $-OR^{BB}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 화합물.

[0171] (68) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 $-F$, $-OH$, 및 $-OR^{BB}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 화합물.

[0172] (69) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 비치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0173] (70) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, 또는 $-tBu$ 인 화합물.

[0174] (71) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$ 또는 $-Et$ 인 화합물.

[0175] (72) (1)항 내지 (65)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB1}$ 이, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$ 인 화합물.

그룹 $-R^{BB2}$

[0177] (73) (1)항 내지 (72)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{BB2} 가, 존재한다면, 독립적으로 $-F$, $-Cl$, 또는 $-Br$ 인 화합물.

[0178] (74) (1)항 내지 (72)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{BB2} 가, 존재한다면, 독립적으로 $-F$ 또는 $-Cl$ 인 화합물.

[0179] (75) (1)항 내지 (72)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{BB2} 가, 존재한다면, 독립적으로 $-F$ 인 화합물.

[0180] (76) (1)항 내지 (72)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{BB2} 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Cl$ 인 화합물.

그룹 $-R^{BB}$

[0182] (77) (1)항 내지 (76)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, 또는 $-tBu$ 인 화합물.

[0183] (78) (1)항 내지 (76)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{BB}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$ 또는 $-Et$ 인 화합물.

지수 n

[0185] (79) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3인 화합물.

[0186] (80) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 0, 1 또는 2인 화합물.

[0187] (81) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 0 또는 1인 화합물.

[0188] (82) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 0인 화합물.

[0189] (83) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 1, 2, 또는 3인 화합물.

[0190] (84) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 1 또는 2인 화합물.

[0191] (85) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 1인 화합물.

[0192] (86) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 독립적으로 2인 화합물.

[0193] (87) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n이 독립적으로 3인 화합물.

[0194] (88) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n이 독립적으로 4인 화합물.

[0195] (89) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, n이 독립적으로 5인 화합물.

[0196] 그룹 $-R^F$

[0197] (90) (1)항 내지 (89)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^F$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-R^Z$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^Z$, $-OCF_3$, $-SR^Z$, $-S(=O)_2R^Z$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

[0198] (91) (1)항 내지 (89)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^F$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

[0199] (92) (1)항 내지 (89)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^F$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OMe$, 또는 $-CN$ 인 화합물.

[0200] (93) (1)항 내지 (89)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^F$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-F$, $-Cl$, 또는 $-CF_3$ 인 화합물.

[0201] 그룹 $-R^Z$

[0202] (94) (1)항 내지 (93)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^Z$ 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^{ZZ}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 화합물.

[0203] (95) (1)항 내지 (93)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^Z$ 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 $-F$, $-Cl$, $-OH$, 및 $-OR^{ZZ}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 화합물.

[0204] (96) (1)항 내지 (93)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^Z$ 가, 존재한다면, 독립적으로 비치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0205] (97) (1)항 내지 (93)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^Z$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, 또는 $-tBu$ 인 화합물.

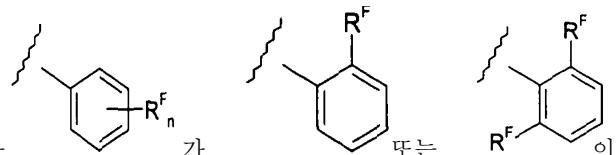
[0206] (98) (1)항 내지 (93)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^Z$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$ 또는 $-Et$ 인 화합물.

[0207] 그룹 $-R^{ZZ}$

[0208] (99) (1)항 내지 (90)항, (94)항, 및 (95)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{ZZ}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, 또는 $-tBu$ 인 화합물.

[0209] (100) (1)항 내지 (90)항, (94)항, 및 (95)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $-R^{ZZ}$ 가, 존재한다면, 독립적으로 $-Me$ 또는 $-Et$ 인 화합물.

[0210] 몇몇 바람직한 치환된 페닐 그룹



[0211] (101) (1)항 내지 (78)항 중 어느 한 항에 있어서, 그룹 R^F 가며; 여기서 각각의 R^F 가 독립적으로 -R^Z , -F , -Cl , -Br , -I , -CF_3 , -OH , -OR^Z , -OCF_3 , -SR^Z , -S(=O)_2R^Z , 또는 -CN 이며; 또한 각각의 R^Z 는 독립적으로 포화 지방족 C_{1-6} 알킬이며, 또한 F , -Cl , -OH , -OR^{ZZ} , $\text{-OCH}_2\text{F}$, -OCHF_2 , 및 -OCF_3 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; 여기서 각각의 R^{ZZ} 가 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0212] (102) (101)항에 있어서, 각각의 R^F 가, 존재한다면, 독립적으로 -R^Z , -F , -Cl , -Br , -I , -CF_3 , -OH , -OR^Z , -OCF_3 , 또는 -CN 인 화합물.

[0213] (103) (101)항에 있어서, 각각의 R^F 가, 존재한다면, 독립적으로 -F , -Cl , -Me , -Et , -OH , -OMe , -OEt , -CF_3 , -OCF_3 , 또는 -CN 인 화합물.

[0214] (104) (101)항에 있어서, 각각의 R^F 가, 존재한다면, 독립적으로 -F , -Cl , -CF_3 , -OMe , 또는 -CN 인 화합물.

[0215] (105) (101)항에 있어서, 각각의 R^F 가, 존재한다면, 독립적으로 -F , -Cl , 또는 -CF_3 인 화합물.

[0216] (106) (101)항에 있어서, 각각의 R^F 가, 존재한다면, 독립적으로 -F , -Cl , 또는 -Me 인 화합물.

[0217] (107) (101)항 또는 (102)항에 있어서, 각각의 R^Z 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 -F , -Cl , -OH , -OR^{ZZ} , $\text{-OCH}_2\text{F}$, -OCHF_2 , 및 -OCF_3 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 화합물.

[0218] (108) (101)항 또는 (102)항에 있어서, 각각의 R^Z 가, 존재한다면, 독립적으로 포화 지방족 C_{1-4} 알킬이며, 또한 -F , -OH 및 -OR^{ZZ} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 화합물.

[0219] (109) (101)항 또는 (102)항에 있어서, 각각의 R^Z 가, 존재한다면, 독립적으로 비치환된 포화 지방족 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[0220] (110) (101)항 또는 (102)항에 있어서, 각각의 R^Z 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me , -Et , -nPr , -iPr , -nBu , 또는 -tBu 인 화합물.

[0221] (111) (101)항 또는 (102)항에 있어서, 각각의 R^Z 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me 또는 -Et 인 화합물.

[0222] (112) (101)항, (102)항, (107)항 및 (108)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{ZZ} 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me , -Et , -nPr , -iPr , -nBu , -iBu , 또는 -tBu 인 화합물.

[0223] (113) (101)항, (102)항, (107)항 및 (108)항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{ZZ} 가, 존재한다면, 독립적으로 -Me 또는 -Et 인 화합물.

분자량

[0225] (114) (1)항 내지 (113)항 중 어느 한 항에 있어서, 337 내지 1200의 분자량을 갖는 화합물.

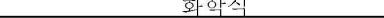
[0226] (115) (114)항에 있어서, 상기 범위의 하한이 350, 360, 375, 400, 또는 425인 화합물.

[0227] (116) (114)항 또는 (115)항에 있어서, 상기 범위의 상한이 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 또는 450인 화합물.

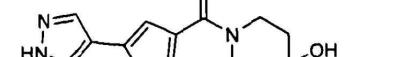
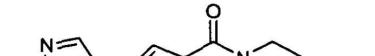
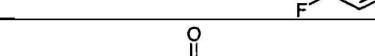
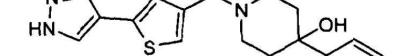
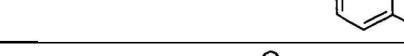
[0228] (117) (1)항 내지 (113)항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 350 내지 450의 분자량을 갖는 화합물.

[0229] 몇몇 구체 실시양태의 실시예

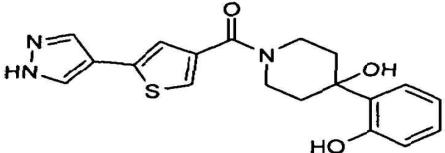
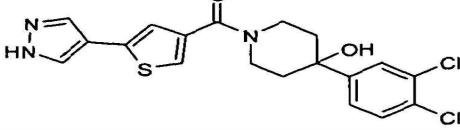
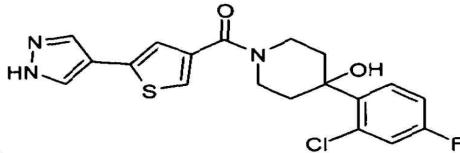
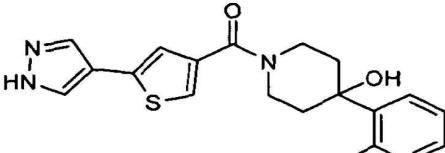
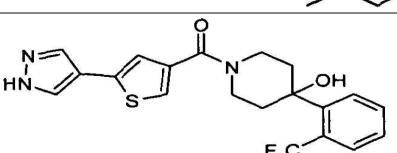
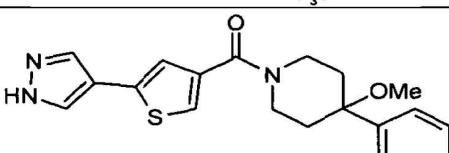
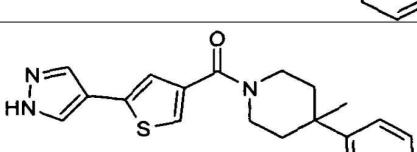
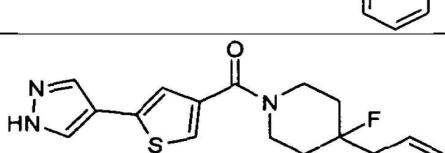
[0230] (118) (1)항에 있어서, 다음 화학식의 화합물들로부터 선택된 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물:

화합물 번호	합성번호	화학식
AA-01	1	

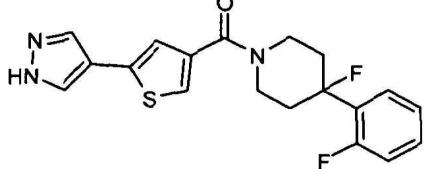
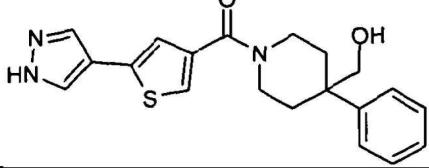
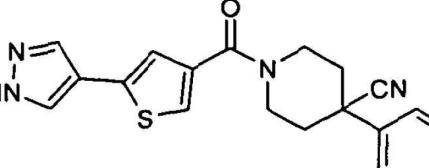
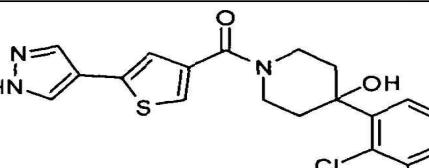
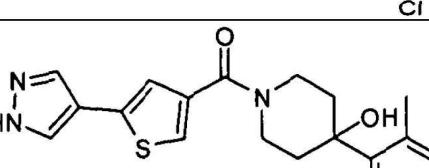
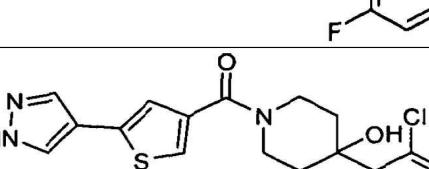
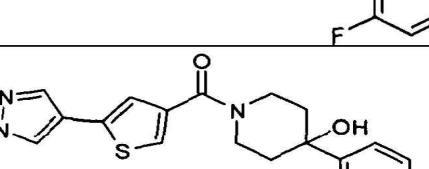
[0231]

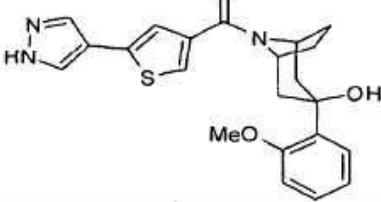
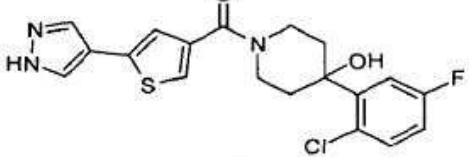
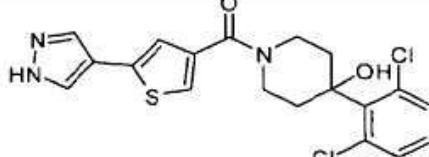
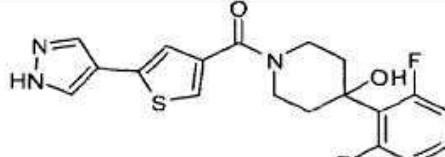
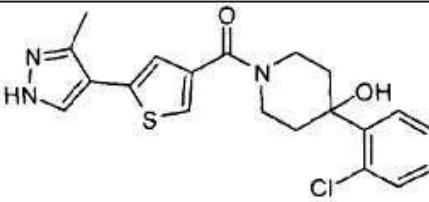
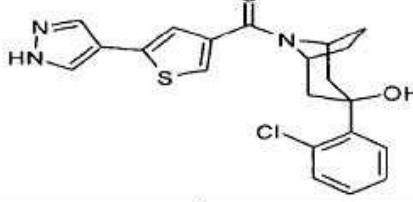
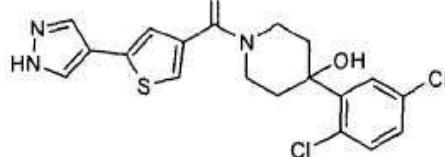
화합물 번호	합성번호	화학식
AA-02	1	
AA-03	1	
AA-04	1	
AA-05	1	
AA-06	1	
AA-07	1	
AA-08	1	
AA-09	1	

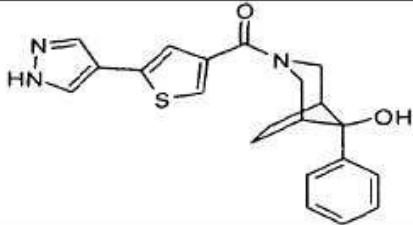
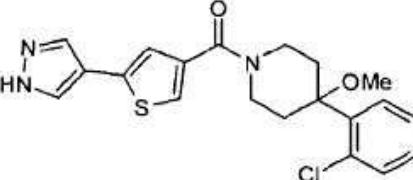
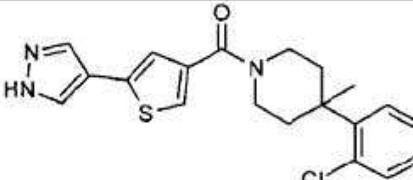
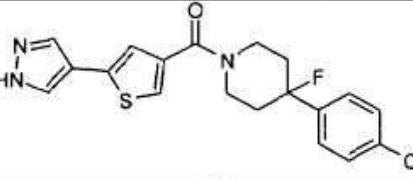
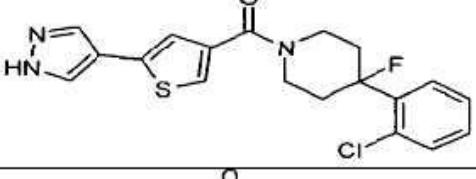
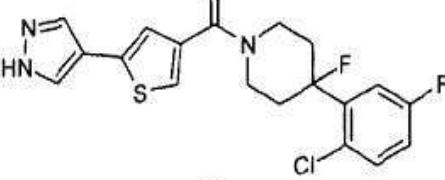
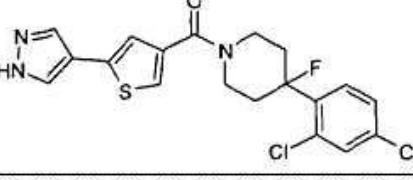
[0232]

화합물 번호	합성번호	화학식
AA-10	1	
AA-11	1	
AA-12	1	
AA-13	1	
AA-14	1	
AA-15	1	
AA-16	1	
AA-17	1	

[0233]

화합물 번호	합성번호	화학식
AA-18	1	
AA-19	1	
AA-20	1	
AA-21	1	
AA-22	1	
AA-23	1	
AA-24	1	

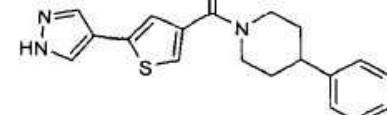
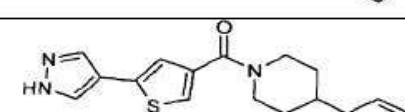
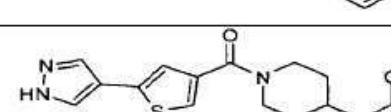
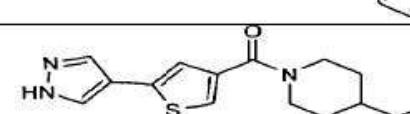
화합물 번호	합성번호	화학식
AA-25	1	
AA-26	1	
AA-27	1	
AA-28	1	
AA-29	1	
AA-30	1	
AA-31	1	

화합물 번호	합성번호	화학식
AA-32	1	
AA-33	1	
AA-34	1	
AA-35	1	
AA-36	1	
AA-37	1	
AA-38	1	

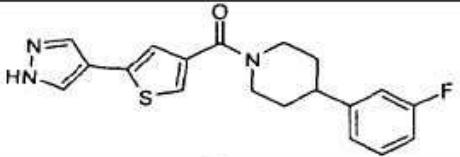
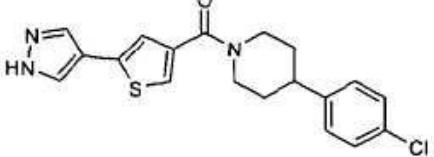
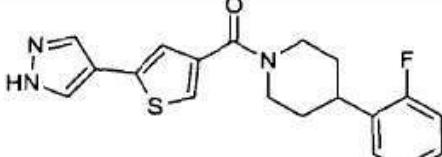
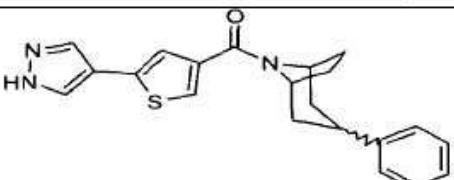
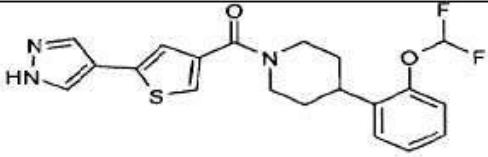
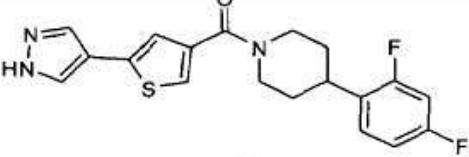
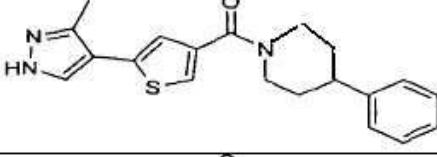
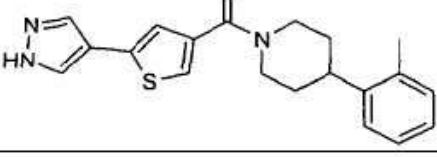
[0237]

[0238]

(119) (1)항에 있어서, 다음 화학식의 화합물들로부터 선택된 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물:

화합물 번호	합성번호	화학식
BB-01	1	
BB-02	1	
BB-03	1	
BB-04	1	

[0239]

화합물 번호	합성번호	화학식
BB-05	1	
BB-06	1	
BB-07	1	
BB-08	1	
BB-09	1	
BB-10	1	
BB-11	1	
BB-12	1	

[0240]

화합물 번호	합성 번호	화학식
BB-13	1	
BB-14	1	
BB-15	1	

[0241]

조합

[0243]

별개의 실시양태의 문맥에서 명확성을 위해 기술되는 본 발명의 특정한 특징은 또한 하나의 실시양태와 조합하여 제공될 수 있는 것으로 인식된다. 역으로, 하나의 실시양태의 문맥에서 간결성을 위해 기술되는 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적절한 부-조합으로 제공될 수 있다. 변수(예, -W, -Y, -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴, -Y⁵, -Y^{2A}, -Y^{2B}, -Y^{2C}, -Y^{3A}, -Y^{3B}, -Y^{3C}, -R^{YA}, -R^{YC}, -R^{YB}, -R^Y, -J¹, -J², -J³, -J⁴, -R^N, -R^{NN}, -R^{B1}, -R^{B2}, -R^{BB}, -R^{BB1}, -R^{BB2}, -R^{BB3}, -R^{BBB}, n, -R^F, -R^Z, -R^{ZZ}, 등)으로 나타내는 화학그룹에 속하는 실시양태의 모든 조합들은 이러한 조합이 안정한 화합물(즉 생물학적 활성을 위해 분리하고 특징화하고 또한 시험할 수 있는 화합물들을 포함함)인 화합물들을 포함할 정도로, 각각의 및 모든 조합이 개별적으로 및 명확하게 기술되어 있는 것처럼 본 명세서에 기술된다. 그외에, 이러한 변수들을 기술하는 실시양태에 나열된 화학그룹의 모든 부-조합들은 본 발명에 의해 구체적으로 기술되며 또한 화학그룹들의 각각 및 모든 이러한 부-조합이 본 명세서에 개별적으로 및 명확하게 기술되어 있는 것처럼 본 명세서에 기술된다.

[0244]

실질적으로 정제된 형태

[0245]

본 발명의 한 가지 양상은 실질적으로 순수한 형태로 및/또는 실질적으로 오염이 없는 형태로 본 명세서에 기술된 바와 같은 PPPT 화합물에 관한 것이다.

[0246]

하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 50 중량%, 예, 적어도 60 중량%, 예, 적어도 70 중량%, 예, 적어도 80 중량%, 예, 적어도 90 중량%, 예, 적어도 95 중량%, 예, 적어도 97 중량%, 예, 적어도 98 중량%, 예, 적어도 99 중량%이다.

[0247]

구체적으로 언급되지 않는 한, 실질적으로 정제된 형태는 임의의 입체이성체 또는 거울상이성체 형태의 화합물을 나타낸다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 입체이성체의 혼합물 즉 다른 화합물에 대하여 정제된 형태를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 입체이성체 예를 들면 광학적으로 순수한 입체이성체를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상 이성체의 혼합물을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상 이성체의 혼합물(즉, 라세미 혼합물, 라세미체)을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 거울상 이성체 예를 들면 광학적으로 순수한 거울상 이성체를 나타낸다.

[0248]

하나의 실시양태에서, 상기 오염물질은 50 중량% 이하, 예, 40 중량% 이하, 예, 30 중량% 이하, 예, 20 중량% 이하, 예, 10 중량% 이하, 예, 5 중량% 이하, 예, 3 중량% 이하, 예, 2 중량% 이하, 예, 1 중량% 이하를 나타낸다.

[0249]

구체적으로 언급되지 않는 한, 상기 오염물질은 다른 화합물, 즉 다른 입체 이성체 또는 거울상 이성체를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 상기 오염물질은 다른 화합물 및 다른 입체 이성체를 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 상기 오염물질은 다른 화합물 및 다른 거울상 이성체를 나타낸다.

[0250]

하나의 실시양태에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 60% 광학적으로 순수하며(즉, 물 기준으로 화합물의 60%는 원하는 입체이성체 또는 거울상 이성체이며 또한 40%는 원하지 않는 입체이성체 또는 거울상 이성체임),

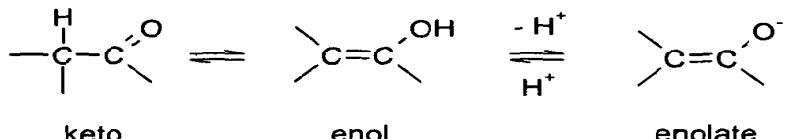
예를 들면 적어도 70% 광학적으로 순수하며, 예를 들면 적어도 80% 광학적으로 순수하며, 예를 들면 적어도 90% 광학적으로 순수하며, 예를 들면 적어도 95% 광학적으로 순수하며, 예를 들면 적어도 97% 광학적으로 순수하며, 예를 들면 적어도 98% 광학적으로 순수하며, 예를 들면 적어도 99% 광학적으로 순수하다.

이성체

특정한 화합물은 하나 이상의 특수한 기하학적, 광학적, 거울상 이성체, 디아스테로이드, 에피드, 아트로프, 입체이성, 호변이성, 입체구조, 또는 아노머(anomeric) 형태, 예를 들면, 제한되지 않지만, 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t-, 및 r- 형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S-, 및 메소-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태; 신- 및 안티-형태; 신클리날(synclinal)- 및 안티클리날-형태; α 및 β 형태; 측 및 적도 형태; 보트-, 체어(chair)-, 트위스트(twist)-, 엔벨로프(envelope)-, 및 헬프체어(halfchair)-형태; 및 이의 조합 형태로 존재할 수 있으며, 이후, 종합적으로 "이성체"(또는 "이성형태")로 언급한다.

호변이성 형태에 대해 하기 논의되는 경우의 제외하고, 구조적 (또는 구성적) 이성체 (즉 단순히 공간에서 원자의 위치보다는 원자들 사이의 결합에서 상이한 이성체들)가 구체적으로 본 명세서에서 사용되는 용어 "이성체"로부터 배제된다는 것을 주목한다. 예를 들면, 메톡시 그룹 $-OCH_3$ 에 대한 언급은 구조 이성체, 하이드록시메틸 그룹 $-CH_2OH$ 에 대한 언급으로 해석되어서는 안 된다. 유사하게, 오르토-클로로페닐에 대한 언급은 그의 구조 이성체 즉 메타-클로로페닐에 대한 언급으로 해석되지 않는다. 그러나, 어떤 부류의 구조에 대한 언급은 그 부류에 속하는 구조적으로 입체 이성체 형태를 잘 포함할 수 있다 (예, C_{1-7} 알킬은 n -프로필 및 이소-프로필을 포함하며; 부틸은 n -, 이소-, sec -, 및 $tert$ -부틸을 포함하며; 메톡시페닐은 오르토-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐을 포함한다).

상기 제외는 호변이성 형태, 예를 들면, 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태, 예를 들면, 다음과 같은 호변이성 쌍: 케토/에놀 (하기 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔에티올, N-니트로소/하이드록시아조, 및 니트로/아시-니트로에 속하지 않는다.



하나 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물이 용어 "이성체"에 구체적으로 포함된다는 것을 주목한다. 예를 들면, H는 ^1H , ^2H (D), 및 ^3H (T)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있다. C는 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있다. O는 ^{16}O 및 ^{18}O 등을 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있다.

달리 명시되지 않는 한, 특별한 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 이성체 형태 또는 그의 혼합물(예, 라세미 혼합물)을 포함한다. 이러한 이성체 형태를 제조(예, 비대칭 합성) 및 분리(예, 분별 결정 및 크로마토그래피 수단)하는 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있거나 또는 본 명세서에서 가르치는 방법, 또는 공지된 방법을 공지된 방식으로 채택함으로써 용이하게 얻어진다.

염

상기 화합물의 상용하는 염, 예를 들면 약학적으로 허용되는 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는데 편리하거나 바람직할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예들은 Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19에서 논의된다.

예를 들면, 상기 화합물이 음이온이거나 또는 음이온일 수 있는 작용기를 가지는 경우(예, $-COOH$ 는 $-COO^-$ 일 수 있음), 염은 적절한 양이온과 함께 형성될 수 있다. 적절한 무기 양이온의 예들은, 제한되지 않지만, 알칼리 금속 이온 예를 들면 Na^+ 및 K^+ , 알칼리 토금속 예를 들면 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} , 및 다른 양이온 예를 들면 Al^{3+} 를 포함한다. 적절한 유기 양이온의 예들은, 제한되지 않지만, 암모늄 이온 (즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온

(예, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+)를 포함한다. 몇몇 적절한 치환된 암모늄 이온의 예들은 에틸아민, 디에틸아민, 디사이클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린(choline), 메글루민, 및 트로메타민은 물론 아미노산, 예를 들면 라이신 및 아르기닌으로부터 유도된 것들이다. 통상의 4급 암모늄 이온의 예는 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 이다.

[0261] 상기 화합물이 양이온이거나 또는 양이온일 수 있는 작용 그룹을 가지는 경우 (예, $-\text{NH}_2$ 는 $-\text{NH}_3^+$ 일 수 있음), 염은 적절한 음이온과 함께 형성될 수 있다. 적절한 무기 음이온의 예는, 제한되지 않지만, 다음의 무기산: 염산, 브롬화 수소산, 요드화 수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산으로부터 유도된 것들을 포함한다.

[0262] 적절한 유기 음이온의 예들은, 제한되지 않지만, 다음의 유기산: 2-아세틸옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캠페셜폰산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄디설폰산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루체ptonic acid, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 뮤신산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설폰산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 세파닐산, 타타르산, 톨루엔설폰산 및 발레산으로부터 유도된 것들을 포함한다. 적절한 중합성 유기 음이온의 예들은, 제한되지 않지만, 다음의 폴리머 산: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로오스로부터 유도된 것들을 포함한다.

[0263] 달리 명시되지 않는 한, 특수한 화합물에 대한 언급은 또한 그의 염 형태를 포함한다.

용매화물 및 수화물

[0265] 상기 화합물의 상응하는 용매화물을 제조하고, 정제하고 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 통상적인 의미에서 용질(예, 화합물, 화합물의 염) 및 용매의 복합체(complex)를 나타내기 위하여 본 명세서에서 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물, 예를 들면 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등으로서 나타낼 수 있다.

[0266] 달리 명시되지 않는 한, 특수한 화합물에 대한 언급은 또한 용매화물 및 그의 수화물 형태를 포함한다.

화학적으로 보호된 형태

[0268] 상기 화합물을 화학적으로 보호된 형태로 제조하고, 정제하고 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 본 명세서에서 통상의 화학적인 의미로 사용되며 또한 하나 이상의 반응성 작용 그룹이 특정의 조건 (pH, 온도, 방사, 용매 등) 하에 바람직하지 않은 화학적 반응으로부터 보호된다. 실제로, 잘 알려진 화학적 방법은 특정의 조건 하에 별도로 반응성일 수 있는 작용성 그룹을 미반응성으로 만드는데 사용된다. 화학적으로 보호된 형태에서, 하나 이상의 반응성 작용 그룹은 보호된 또는 보호하는 그룹 (마스킹 된 또는 마스킹 그룹 또는 블로킹 된 또는 블로킹 그룹으로 또한 알려짐)의 형태이다. 반응성 작용그룹을 보호함으로써, 다른 미보호 반응성 작용 그룹을 포함하는 반응은 보호 그룹에 영향을 미치지 않고 수행할 수 있으며; 보호 그룹은 통상적으로 후속 단계에서, 나머지 분자에 실질적으로 영향을 미치지 않고 제거할 수 있다. 참조, 예를 들면, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 4th Edition; John Wiley and Sons, 2006).

[0269] 광범위하고 다양한 이러한 "보호", "블로킹" 또는 "마스킹" 방법들이 널리 사용되며 또한 유기 합성에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 두 개의 불균등한 반응성 작용 그룹을 갖는 화합물은, 이를 그룹 둘 다 특정의 조건 하에 반응성일 수 있으며, 유도체화되어 작용성 그룹 "보호된"의 하나를 만들 수 있으며, 따라서 특정의 조건 하에 비반응성이며; 따라서 보호되며, 상기 화합물은 효과적으로 단지 하나의 반응성 작용 그룹을 갖는 반응물로서 사용될 수 있다. 원하는 반응(다른 작용성 그룹을 포함)이 완료되면, 상기 보호된 그룹은 "탈보호"되어 그의 원래의 작용성으로 되돌아갈 수 있다.

[0270] 예를 들면, 하이드록시 그룹은 에테르 ($-\text{OR}$) 또는 에스테르 ($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$)로서, 예를 들면, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴 (디페닐메틸), 또는 트리틸 (트리페닐메틸)에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르 ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$)로서 보호될 수 있다.

[0271] 예를 들면, 알데하يد 또는 케톤 그룹은 아세탈($R-CH(OR)_2$) 또는 케탈($R_2C(OR)_2$)로서 각각 보호될 수 있으며, 여기서 상기 카르보닐 그룹($>C=O$)은 예를 들면 1차 알코올과의 반응에 의해 디에테르($>C(OR)_2$)로 전환된다. 상기 알데하يد 또는 케톤 그룹은 산의 존재 하에 다양한 물을 사용하는 가수분해에 의해 용이하게 재생된다.

[0272] 예를 들면, 아민 그룹은 예를 들면 아미드 ($-NRCO-R$) 또는 우레탄 ($-NRCO-OR$), 예를 들면 메틸 아미드 ($-NHCO-CH_3$) ; 벤질 아미드 ($-NHCH_2C_6H_5$) ; 벤질옥시아미드 ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$) ; t-부톡시 아미드 ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$) ; 2-비페닐-2-프로포시 아미드 ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_5$, $-NH-Boc$) , 9-플루오로메톡시 아미드($-NH-Fmoc$) , 6-니트로베라트릴옥시 아미드 ($-NH-Nvoc$) , 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드 ($-NH-Teoc$) , 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드 ($-NH-Troc$) , 알릴옥시 아미드 ($-NH-Alloc$) , 2-(페닐설포닐)에틸옥시 아미드($-NH-Psec$) ; 또는 적절한 경우에 (예, 사이클릭 아민), 니트로옥사이드 라디칼 ($>N-O^\bullet$)로서 보호될 수 있다.

[0273] 예를 들면, 카르복실 산 그룹은 에스테르로서 예를 들면 C_{1-7} 알킬 에스테르 (예, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C_{1-7} 할로알킬 에스테르 (예, C_{1-7} 트리할로알킬 에스테르); 트리 C_{1-7} 알킬실릴- C_{1-7} 알킬 에스테르; 또는 C_{5-20} 아릴- C_{1-7} 알킬 에스테르 (예, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르)로서; 또는 아미드로서 예를 들면 메틸 아미드로서 보호될 수 있다.

[0274] 예를 들면, 티올 그룹은 티오에테르(-SR)로서, 예를 들면 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르 ($-S-CH_2NHCO(=O)CH_3$)로서 보호될 수 있다.

전구약물

[0275] 상기 화합물을 전구약물(prodrug)의 형태로 제조하고, 정제하고 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "전구약물"은, (예, 생체내) 대사되는 경우, 원하는 활성 화합물을 생성하는 화합물에 관한 것이다. 전형적으로, 상기 전구약물은 비활성이거나 또는 원하는 화합물보다 더 적은 활성을 갖지만, 유리한 취급, 투여 또는 대사 특성을 제공할 수 있다.

[0276] 또한 몇몇 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성화합물을 생성하거나, 또는 추가의 화학 반응시 활성화합물(예를 들면 ADEPT, GDEPT, LIDEPt, 등)을 생성하는 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들면, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 글리코사이드 결합체(glycoside conjugate)일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

화학적 합성

[0277] 본 발명의 PPPT 화합물의 화학적 합성을 위한 여러 가지 방법이 본 명세서에 기술된다. 이를 및/또는 다른 잘 알려진 방법은 본 발명의 범위 내에서 추가적인 화합물의 합성을 촉진하기 위하여 공지된 방식으로 변형 및/또는 적합화 할 수 있다.

조성물

[0278] 본 발명의 한 가지 양상은 본 명세서에 기술된 바와 같은 PPPT 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및 부형제를 포함하는 조성물(예, 약학적 조성물)에 관한 것이다.

[0279] 본 발명의 또 하나의 양상은 본 명세서에 기술된 바와 같은 PPPT 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및 부형제를 혼합시킴을 포함하는 조성물(예, 약학적 조성물)의 제조방법에 관한 것이다.

용도

[0280] 본 명세서에 기술된 바와 같은 PPPT 화합물은 예를 들면 본 명세서에 기술되는 바와 같은 11β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11β -HSD1)의 억제에 의해 개선되는 장애(예, 질환)의 치료에 유용하다.

[0285] 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11 β -HSD1)를 억제하는 방법에서의 용도

[0286] 본 발명의 한 가지 양상은 생체외 또는 생체내 세포에서의 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형을 억제하는 방법으로서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 PPPT 화합물의 유효량으로 상기 세포를 접촉시킴을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0287] 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11 β -HSD1) 억제를 결정하는 적절한 분석은 본 명세서에 기술되며 또한 당해 분야에 알려져 있다.

[0288] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 생체외에서 수행한다.

[0289] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 생체내에서 수행한다.

[0290] 하나의 실시양태에서, 상기 PPPT 화합물은 약학적으로 허용되는 조성물 형태로 제공된다.

[0291] 제한되지 않지만, 지방, 폐, 위장(예, 장, 결장을 포함), 유방(젖), 난소, 전립선, 간장(간), 콩팥(신장), 방광, 췌장, 뇌, 및 피부을 포함하는 어떠한 종류의 세포도 치료할 수 있다.

[0292] 당해 분야의 통상의 기술자는 후보 화합물이 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형을 억제하는지 여부를 용이하게 판단할 수 있다. 예를 들면, 적절한 분석이 본 명세서에 기술된다.

[0293] 예를 들면, 세포의 샘플은 생체외 성장할 수 있으며, 화합물은 상기 세포와 접촉되며, 이들 세포에 대한 상기 화합물의 효과를 관찰하였다. "효과"의 예로서, 세포(예, 살아 있는 또는 죽은 세포 등)의 형태학적 상태를 판단할 수 있다. 상기 화합물이 세포에 영향을 발휘하는 것으로 발견되는 경우, 이것은 동일 세포 유형의 세포를 갖는 환자를 치료하는 방법의 효능의 예후 또는 진단 마커로서 사용할 수 있다.

[0294] 치료요법에서의 사용

[0295] 본 발명의 또 하나의 양상은 치료요법에 의해 인간 또는 동물의 치료방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물에 관한 것이다.

[0296] 약물의 제조에서의 사용

[0297] 본 발명의 또 하나의 양상은 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0298] 하나의 실시양태에서, 상기 약물은 PPPT 화합물을 포함한다.

[0299] 치료 방법

[0300] 본 발명의 또 하나의 양상은 본 명세서에 기술된 바와 같은 PPPT 화합물의 치료학적 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게, 바람직하게는 약학적 조성물의 형태로, 투여함을 포함하는 치료방법에 관한 것이다.

[0301] 치료된 장애 - 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형의 억제에 의해 개선된 장애

[0302] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형의 억제에 의해 개선되는 장애(예, 질환)의 치료 또는 예방이다.

[0303] 치료된 장애 - 11 β -HSD1 등의 발현증가(up-regulation)를 특징으로 하는 장애

[0304] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 11 β -HSD1의 발현 증가, 글루코코르티코이드 수용체 매개 경로의 발현증가, 상승된 PEPCK 레벨, 글루코코르티코이드 과잉 및 인슐린 저항성에 속하는 다른 생화학적 마커 중 하나 이상을 특징으로 하는 장애(예, 질환)의 치료 또는 예방이다.

[0305] 치료된 장애

[0306] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 다음 중 하나 이상의 치료 또는 예방이다:

[0307] (1) 쿠싱 증후군;

[0308] (2) 2형 당뇨병 및 글루코오스 내성 장애;

[0309] (3) 근육긴장 디스트로피(myotonic dystrophy), 프라더 윌리(Prader Willi), 리포디스트로피 (lipodystrophies), 다낭난소 증후군, 위장성 당뇨병, 등과 같은 인슐린 저항성 증후군;

[0310] (4) 비만증 및 과체중;

[0311] (5) 지질대사 이상을 포함한 지질 장애;

[0312] (6) 심근 경색 및 말초 혈관 질환을 포함하는, 죽상동맥 경화증 및 그의 후유증;

[0313] (7) 대사성 증후군;

[0314] (8) 지방성 간염/지방 간 및 비-알코올성 지방간 질환;

[0315] (9) 2형 당뇨병, 글루코오스 불내성 및 노화에서, 및 정신질환 및 사전 정신분열증에서 인지 장애;

[0316] (10) 알츠하이머 질환, 다발 경색성 치매, 레위 소체 치매(dementia with Lewy bodies), 전두 측두형 치매 (fronto-temporal dementia) (픽병(Pick's disease)을 포함), 진행성 핵상 마비, 코르사코프 증후군 (Korsakoff's syndrome), 빈스왕거 질환(Binswanger's disease), HIV-관련 치매, 크로이츠펠트-야콥 질환 (CJD), 다발성 경화증, 운동 신경원성 질환, 파킨슨 질환, 헌팅تون 질환, 니이만-픽 질환 C형 (Niemann-Pick disease type C), 정상압 수두증, 및 다운 증후군(Down's syndrome)과 같은 치매;

[0317] (11) 가벼운 인지장애 (인지 장애, 치매 아님);

[0318] (12) 체장 질환에서 β 세포 장애;

[0319] (13) 녹내장;

[0320] (14) 불안;

[0321] (15) 우울증 및 기타 정동장애(affective disorders); 전형적 (우울성) 및 비정형적 우울증; 기분저하증 (dysthymia); 분만 후 우울증; 양극성 정동 장애; 약물 유발성 정동장애; 불안; 심적 외상 후 스트레스 장애; 공황; 공포증(phobias);

[0322] (16) 섬망(delirium) 및 급성 혼동상태;

[0323] (17) 염증성 질환;

[0324] (18) 골다공증;

[0325] (19) 심근경색증, 예를 들면 심근 경색 후 좌심실 기능 부전을 예방하기 위함; 및

[0326] (20) 뇌졸증, 예를 들면, 심혈관 사고 후 허혈성 신경세포 손상을 제한하기 위함.

[0327] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 다음 중 하나 이상의 치료 또는 예방이다:

[0328] (1) 고혈당증(hyperglycaemia);

[0329] (2) 글루코오스 불내성(glucose intolerance) 및 글루코오스 내성 장애;

[0330] (3) 인슐린 저항성;

[0331] (4) 고지혈증;

[0332] (5) 고 트리글리세리드 혈증;

- [0333] (6) 고 콜레스테롤 혈증;
- [0334] (7) 저 HDL 레벨;
- [0335] (8) 고 LDL 레벨;
- [0336] (9) 혈관 재협착;
- [0337] (10) 복부 비만;
- [0338] (11) 신경변성 질환;
- [0339] (12) 망막증(retinopathy);
- [0340] (13) 신경증(neuropathy);
- [0341] (14) 고혈압; 및
- [0342] (15) 인슐린 저항성이 한 요소인 다른 질환.

[0343] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 천식, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 피부질환, 류마티스성 관절염 및 다른 관절증과 같은 염증성 질환, 염증성 장 질환, 및 거대 세포 동맥염/다발성 근육통을 치료하기 위하여 사용되는 글루코르티코이드의 부작용의 치료 및 예방이다.

[0344] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 2형 당뇨병 및 비만 등의 질환, 및 인슐린 저항성을 포함한 질환, 고혈압, 지질장애 및 허혈성(관상동맥성) 심질환 등의 심혈관 장애를 포함하는 대사 증후군의 치료 또는 예방이다.

[0345] 하나의 실시양태(예, 치료요법에서의 용도, 약물의 제조에서의 용도, 치료방법)에서, 상기 치료는 알츠하이머 질환을 포함한 가벼운 인지기능 장애 및 초기의 치매 등의 CNS 장애(예, CNS 질환)의 치료 또는 예방이다.

치료

[0347] 장애를 치료하는 문맥에 있어서 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료"는 일반적으로, 인간이든 동물 (예, 수의학적 적용에서)이든, 약간의 원하는 치료 효과 예를 들면 장애의 진행의 억제가 달성되는 치료 또는 치료요법이며, 이것은 진행속도의 감소, 진행속도의 정지, 장애 증후군의 경감, 장애의 개선, 및 장애의 치료를 포함한다. 예방적 조치 (즉, 예방)로서 치료도 또한 포함된다. 예를 들면, 장애로 아직 발전되지 않았지만 장애로 발전할 위험이 있는 환자에게 사용하는 것이 용어 "치료"에 포함된다.

[0348] 예를 들면, 상기 치료는 대사 증후군의 예방, 대상 증후군 빈도의 감소, 대사 증후군의 증상 경감 등을 포함한다.

[0349] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은, 원하는 치료 계획에 따라 투여되었을 때 합리적인 유익유해 비율(benefit/risk ratio)에 잘 부합하며, 약간의 원하는 치료효과를 생기게 하는데 적합한, 화합물, 또는 물질, 화합물을 포함하는 조성물 또는 투여 형태의 량에 관한 것이다.

조합 요법

[0351] 용어 "치료"는 두 개 이상의 치료 또는 치료요법이 예를 들면 연속으로 또는 동시에 조합되는 조합 치료 또는 치료요법을 포함한다. 예를 들면, 본 명세서에 기술되는 화합물은 또한 조합요법에서, 예, 다른 약제와 조합하여 사용할 수 있다. 치료 또는 치료요법의 예는, 제한되지 않지만, 화학요법 (예를 들면 약물, 항체 (예, 면역 요법에서), 전구 약물(예, 광역학적 요법, GDEPT, ADEPT, 등에서)을 포함하는 활성제의 투여); 수술; 방사선 요법; 광역학적 요법; 유전자 요법; 및 식사조절을 포함한다.

[0352] 본 발명의 한 가지 양상은 하기 기술되는 바와 같이 하나 이상의 (예, 1, 2, 3, 4 등) 추가적인 치료제와 조합되는 본 명세서에 기술되는 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

[0353] 특별한 조합은 당해 분야의 기술자에게 알려진 통상의 일반 지식 및 투여계획을 사용하여 투여량을 선택하는 의

사의 재량에 의해 달라질 것이다.

[0354] 약제 (즉, 본 명세서에 기술되는 화합물, 및 하나 이상의 다른 약제)는 동시에 또는 연속으로 투여할 수 있으며, 또한 개별적으로 변하는 투여 스케줄로 또한 상이한 경로를 통해 투여할 수 있다. 예를 들면, 연속으로 투여되는 경우, 약제는 짧은 간격으로 (예, 5-10분의 기간에 걸쳐) 또는 더 긴 간격으로 (예, 1, 2, 3, 4 시간 또는 그 이상의 간격으로, 또는 필요에 따라 훨씬 더 긴 간격으로) 투여할 수 있으며, 정밀한 투여계획은 치료제(들)의 특성에 부합하다.

[0355] 약제 (즉, 본 명세서에 기술되는 화합물, 및 하나 이상의 다른 약제)는 단일 투여 형태로 또는 선택적으로 함께 제형화 할 수 있으며, 개개의 약제는 별개로 제형화할 수 있으며 또한, 경우에 따라 그의 사용 지침서를 갖는, 키트 형태로 함께 존재할 수 있다.

[0356] 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물로 처리하여 함께 투여하거나/조합할 수 있는 추가의 약제/치료요법은 다음을 포함한다:

[0357] (1) 인슐린 및 인슐린 유사물;

[0358] (2) 인슐린 자극제, 예를 들면 PAR- γ -작용제; PPAR- α -작용제; PPAR- α / γ 이중 작용제; 비구아나이드 (biguanide);

[0359] (3) 인크레틴 기본 치료법 및 인크레틴 모방체;

[0360] (4) 설포닐우레아 및 다른 인슐린 분비촉진물질;

[0361] (5) α -글루코시다제 억제제;

[0362] (6) 글루카곤 수용체 길항제;

[0363] (7) GLP-1, GLP-1 유사물, 및 GLP-수용체 작용제;

[0364] (8) GIP, GIP 모방체, 및 GIP 수용체 작용제;

[0365] (9) PACAP, PACAP 모방체, 및 PACAP 수용체 3 길항제;

[0366] (10) 메트포르민(metformin)과 같은 간 글루코오스 아웃풋(output)을 억제하는 약제;

[0367] (11) 아카보오스(acarbose)와 같은, 장으로부터 글루코오스의 흡수를 감소하도록 고안된 약제;

[0368] (12) 포스포티로신 포스파타제 1B 억제제;

[0369] (13) 글루코오스 6-포스파타제 억제제;

[0370] (14) 글루코시다제 활성제;

[0371] (15) 글리코겐 인산분해 효소 억제제;

[0372] (16) 프력토오스 1,6-비포스파타제 억제제;

[0373] (17) SIRT1 활성제;

[0374] (18) SGLT2 억제제;

[0375] (19) 글루타민: 프력토오스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라제 억제제;

[0376] (20) 항비만제 : 오리리스타트(orlistat), 프람린타이드(pramlintide), 시부트라민(sibutramine), 펜플루아민(fenfluramine), 펜테르민(phentermine), 덱스펜플루라민(dexfenfluramine), 칸나비노이드(cannabinoid) CB1 수용체 길항제 또는 역작용제, 예를 들면 리모노반트(rimonabant), 그레린(ghrelin) 길항제, 옥신토모듈린(oxintomodulin), 뉴로펩티드(neuropeptide) Y1 또는 Y5 길항제, 5-HT_{1B} 수용체 작용제, 5-HT_{2C} 수용체 작용제, 5-HT_{1B/2C} 수용체 이중 작용제, 멜라노코르틴(melanocortin) 수용체 작용제, 및 멜라닌-농축 호르몬 수용체 길항제, 부프로피온(bupropion), 날트렉손(naltrexone), 토피라메이트(topiramate), 성장 호르몬 유사체, 및 β 3 작용제를 포함함;

[0377] (21) 항-지질대사이상제: HMG-CoA 환원효소 억제제, PPAR- α 작용제, PPAR- α / γ 이중작용제, 담즙산 격리제, 회장 담즙산(ileal bile acid) 흡수억제제, 아실 CoA:콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억

제제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 억제제, 니코티닐 알코올 및 그의 유사체, 및 항-산화제를 포함함

[0378] (22) 항-염증제: 아스피린 등의 비-스테로이드 항-염증성 약물; 및 하이드로코르티손 및 텍사메타손 등의 스테로이드 항-염증제를 포함함;

[0379] (23) 항-고혈압제: 아테놀올(atenolol) 및 인데랄(inderal) 등의 β -차단제; 니페디핀(nifedipine) 등의 칼슘 길항제; 리시노프릴(lisinopril), 앱토프릴(aptopril) 및 캡토프릴 등의 ACE 억제제; 칸데사르탄(candesartan), 로사르탄(losartan) 및 실렉세틸(cilexetil) 등의 안지오텐신 수용체 길항제; 푸로세미드(furosemide) 및 벤즈티아지드 등의 이뇨제; α -길항제; 클로니딘, 메틸 도파, 및 인다파미드 등의 중추 작용제; 레닌 억제제(renin inhibitors); 및 히드라라진(hydralazine) 등의 혈관확장제를 포함함;

[0380] (24) 시타글립틴(sitagliptin) 및 삭사글립틴(saxagliptin) 등의 디펩티딜 웨티다제 IV (DPP-IV) 억제제;

[0381] (25) 아세틸콜린스테라제 억제제(acetylcholinesterase inhibitors): 도네제필 하이드로클로라이드(donezepil hydrochloride), 리바스티그민(rivastigmine) 및 갈란타민(galanthamine)을 포함함;

[0382] (26) 메만틴 하이드로클로라이드를 포함하는 NMDA 수용체 차단제;

[0383] (27) 히스타민 H3 길항제;

[0384] (28) 5-HT₆ 수용체 길항제;

[0385] (29) α 7 수용체 길항제; 및

[0386] (30) 타렌플루르빌(tarenflurbil)을 포함한 γ -세크레타제 조절제.

0387] 다른 용도

[0388] 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물은 또한 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11 β -HSD1) 등을 억제하기 위하여 세포 배양 첨가제로서 사용할 수 있다.

[0389] 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물은 또한, 예를 들면 후보 숙주가 문제의 화합물에 의한 치료로부터 혜택이 있는지 여부를 결정하기 위하여, 생체외 분석의 일부로서 사용할 수 있다.

[0390] 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물은 또한, 예를 들면 다른 활성 화합물, 다른 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 1형 (11 β -HSD1) 등을 억제하기 위하여 분석에서 표준으로 사용할 수 있다.

0391] 키트

[0392] 본 발명의 한 가지 양상은 (a) 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물, 또는 본 명세서에 기술된 PPPT 화합물을 포함하는 조성물, 예, 바람직하게는 적절한 용기 및/또는 적절한 포장으로 제공됨; 및 (b) 사용지침서, 예, 상기 화합물 또는 조성물을 투여하는 방법에 관한 서면 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0393] 상기 서면 지침서는 또한 활성성분이 적절한 치료인 지시 리스트를 포함할 수 있다.

0394] 투여 경로

[0395] PPPT 화합물 또는 상기 PPPT 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신적으로/말초적으로/국소적으로 (즉 원하는 작용 부위에서) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다.

[0396] 투여 경로는, 제한되지 않지만, 경구(예, 섭취); 볼; 설하; 경피 (예, 패치, 반창고, 등을 포함); 점막(예, 패치, 반창고, 등을 포함); 비강내 (예, 코 분무); 눈(예, 점안약); 패(예, 에어로졸, 예, 입 또는 코를 통하여 흡입 또는 흡입 치료법); 직장(예, 좌제 또는 관장제); 질 (예, 질 좌제); 비경구, 예를 들면, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척추내, 포내(intracapsular), 피막하, 안와내(intraorbital), 복강내, 기관내(intratracheal), 표피하(subcuticular), 관절내(intraarticular), 거미막밑(subarachnoid), 및 흉골을 포함한 주사; 데포(depots) 또는 저장소(reservoir)의 이식, 예를 들면, 피하 또는 근육 내를 포함한다.

[0397]

대상/환자

[0398]

대상/환자는 척삭동물(chordate), 척추동물(vertebrate), 포유동물, 태반을 가진 포유동물, 유대목동물 (예, 캥거루, 웜뱃), 설치류 (예, 기니 피그, 햄스터, 래트, 마우스), 생쥐류 (예, 마우스), 토끼목 포유동물 (예, 토끼), 조류 (예, 새), 케이나인(canine) (예, 개), 고양이 (예, 캐트), 말 (예, 호스), 돼지 (예, 피그), 양류(예, 면양), 우형 (예, 암소), 영장류, 원숭이류 (예, 원숭이 또는 에이프(ape)), 원숭이 (예, 명주 원숭이, 개코 원숭이), 유인원(ape) (예, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄(orangutang), 긴팔 원숭이(gibbon)), 또는 인간일 수 있다.

[0399]

더욱이, 대상/환자는 발전 형태의 어느 것, 예를 들면 태아일 수 있다.

[0400]

하나의 바람직한 실시양태에서, 대상/환자는 인간이다.

[0401]

제형

[0402]

PPPT 화합물을 단독으로 투여할 수 있지만, 본 명세서에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 PPPT 화합물을 포함하는, 당해 분야의 기술자에게 잘 알려진 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분들, 예를 들면, 제한되지 않지만, 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충진제, 완충제, 보존제, 항산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예, 습윤제), 마스킹제, 착색제, 향미제, 및 감미제와 함께, 포함하는 약학적 제형 (예, 조성물, 제제, 약제)으로서 존재하는 것이 바람직하다. 제형은 다른 활성제, 예를 들면 다른 치료 또는 예방제를 추가로 포함할 수 있다.

[0403]

따라서 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 약학적 조성물, 본 명세서에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 PPPT 화합물을, 당해 분야의 기술자에게 잘 알려진 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분, 예를 들면 담체, 희석제, 부형제 등과 함께, 혼합시킴을 포함하는 약학적 조성물의 제조방법을 추가로 제공한다. 별개의 단위 (예, 정제 등)로 제형화되는 경우, 각각의 단위는 소정량(투여량)의 화합물을 함유한다.

[0404]

본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"은 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 문제의 대상 (예, 인간)의 조직과 접촉에 사용하기에 적합하며, 적절한 유익/유해 비율에 잘 부합하는, 화합물들, 성분들, 물질들, 조성물들, 투여형태들 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 제형의 다른 성분들과 양립성이 있다는 의미에서 "허용가능"(acceptable)하여야 한다.

[0405]

적절한 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 표준 약학 교재, 예를 들면 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005에서 발견될 수 있다.

[0406]

상기 제형은 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 방법은 하나 이상의 부수 성분들을 구성하는 담체와 상기 화합물을 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 상기 화합물을 담체 (예, 액상 담체, 미세하게 분리된 고형 담체 등)과 균일하게 및 친밀하게 결합시킨 한 다음 필요에 따라 상기 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0407]

상기 제형은 속방성, 서방성; 즉각 방출, 지연 방출, 시간내 방출, 또는 지속성 방출; 또는 이의 조합을 제공하기 위하여 제조할 수 있다.

[0408]

제형은 적합하게는 액체, 용액(예, 수성, 비수성), 혼탁액 (예, 수성, 비수성), 유제 (예, 수증유, 유증수), 엘릭시르, 시럽, 연질약, 입가심약, 방울, 정제 (예, 피복된 정제를 포함), 과립제, 분말제, 로젠지(losenge), 향정(pastilles), 캡슐제 (예, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함), 카세제(cachets), 환제(pills), 앰풀(ampoules), 큰 환약(boluses), 좌제, 폐사리(pessaries), 텅크제(tinctures), 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일, 거품, 분무, 안개, 또는 에어로졸 형태일 수 있다.

[0409]

제형은 적합하게는 하나 이상의 화합물 및 경우에 따라 패치, 반창고, 밴드, 드레싱, 또는 예를 들면 침투, 투과 및 흡수 증강제를 포함하는 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분과 함침되는 것으로서 제공될 수 있다. 제형은 또한 적합하게는 데포(depot) 또는 저장소(reservoir)의 형태로 제공될 수 있다.

[0410]

상기 화합물은 하나 이상의 다른 약학적으로 허용되는 성분들에 용해되거나, 혼탁되거나 또는 혼합될 수 있다. 상기 화합물은 상기 화합물을 예를 들면 혈액 성분들 또는 하나 이상의 기관들로 표적화하기 위해 고안된 리포

좀 또는 다른 미세입자로 존재할 수 있다.

[0411] 경구 투여 (예, 섭취)에 적합한 제형은 액체, 용액 (예, 수성, 비수성), 혼탁액 (예, 수성, 비수성), 유제 (예, 수중유, 유중수), 엘릭시르, 시럽, 연질약, 정제, 과립제, 분말제, 캡슐제, 카세제, 환제, 앰풀, 큰 환약을 포함한다.

[0412] 볼 투여에 적합한 제형은 입가심약, 로젠지(losenge), 향정(pastilles)은 물론, 패치, 반창고, 데포(depots), 및 저장소를 포함한다. 로젠지는 전형적으로 향미 기본의 화합물, 통상 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸스를 포함한다. 입가심약은 전형적으로 적절한 액상 담체 중에 상기 화합물을 포함한다.

[0413] 설하 투여에 적합한 제형은 정제, 로젠지, 향정, 캡슐제, 및 환제를 포함한다.

[0414] 경구 점막관통 투여에 적합한 제형은 액체, 용액 (예, 수성, 비수성), 혼탁액 (예, 수성, 비수성), 유제(예, 수중유, 유중수), 입가심약, 로젠지, 향정은 물론 패치, 반창고, 데포(depots) 및 저장소를 포함한다.

[0415] 비경구 점막 관통투여에 적합한 제형은 액체, 용액(예, 수성, 비수성), 혼탁액(예, 수성, 비수성), 유제 (예, 수중유, 유중수), 좌제, 향정, 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일은 물론 패치, 반창고, 데포(depots), 및 저장소를 포함한다.

[0416] 피부통과 투여에 적합한 제형은 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 및 오일은 물론 패치,반창고, 봉대, 드레싱, 데포(depots), 및 저장소를 포함한다.

[0417] 정제는, 임의로는 하나 이상의 부수 성분들과 함께, 통상적인 수단, 예를 들면 압축 또는 성형에 의해 만들 수 있다. 압축된 정제는 분말 또는 과립 등의 자유 흐름 형태의 화합물을 적절한 기계로, 임의로는 하나 이상의 결합제(예, 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트라가칸트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스); 충진제 또는 희석제 (예, 락토오스, 미세 결정성 셀룰로오스, 인산수소 칼슘); 활제 (예, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 실리카); 붕괴제(예, 전분 글리콜산 나트륨, 가교결합 포비돈, 가교결합 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스); 계면활성 또는 분산 또는 습윤제(예, 라우릴 황산 나트륨); 보존제(예, 메틸 p-하이드록시 벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 소르빈산); 향미제, 향미 증강제 및 감미제와 함께 혼합할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제과 습윤처리 분말 화합물을 적절한 기계로 성형함으로써 만들 수 있다. 정제는 경우에 따라 피복되거나 스코어 할 수 있으며 또한 예를 들면 원하는 방출 프로필을 제조하기 위하여 다양한 비율로 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 여기에서 화합물의 느린 또는 조절된 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다. 정제는 경우에 따라 피복물로 제공하여 예를 들면 장용 피복에 영향을 미치고, 위 이외의 창자의 일부로 제공할 수 있다.

[0418] 연고는 전형적으로 상기 화합물 및 파라핀 또는 수-혼화성 연고 베이스로부터 제조된다.

[0419] 크림은 전형적으로 상기 화합물 및 수중유 크림 베이스로부터 제조된다. 필요에 따라, 상기 크림 베이스의 수성상은 예를 들면 적어도 약 30% w/w의 다가 알코올, 즉 두 개 이상의 하이드록시 그룹을 갖는 알코올 예를 들어 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소적 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 감염 부위를 통하여 화합물의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예는 디메틸셀룰로오스 및 관련 유사체를 포함한다.

[0420] 유제(emulsions)은 전형적으로 경우에 따라 단순히 유화제(달리는 여과촉진제로 알려짐)를 포함할 수 있는 오일상 및 상기 화합물로부터 제조되거나, 또는 지방 또는 오일과 또는 지방 및 오일 둘 다와 적어도 하나의 유화제의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지질성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 함께, 안정화제 함유 또는 불함유 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 형성하며 또한 오일 및/또는 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 오일상으로 분산된 상을 형성하는 소위 유화 연고를 형성한다.

[0421] 적절한 유화 촉진제(emulgent) 및 유액 안정화제는 트윈 60, 스판 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트 및 라우릴 황산 나트륨을 포함한다. 제형에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 약학적 에밀젼 제형에서 사용될 가능성이 있는 대부분의 오일에서 상기 화합물의 용해성이 매우 낮을 수 있기 때문에 원하는 화장용 특성을 달성하는 것을 기본으로 한다. 따라서 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터의 누출을 피하기 위하여 적절한 일관성을 갖는 비-그리스성, 비오염성 및 세척성 제품이어야 한다. 직쇄 또는 측쇄 모노- 또는 이염기성 알킬 에스테르 예를 들면 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸

스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로서 알려진 분지쇄 에스테르의 블랜드가 사용될 수 있으며, 마지막 세개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 단독으로 또는 요구된 특성에 따라 조합하여 사용할 수 있다. 대안적으로, 백색 연진 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광물유와 같은 고융점 지질이 사용될 수 있다.

[0422] 비강내 투여에 적합한 제형은, 담체가 액체인 경우, 예를 들면 비내 분무, 점비제이며, 또는 분무기에 의한 에어로졸 투여는 화합물의 수성 또는 오일상 용액을 포함한다.

[0423] 비강내 투여에 적합한 제형은, 담체가 고체인 경우, 예를 들면 코 카타르(snuff)가 취하는 방식으로, 즉 분말의 용기로부터 비강을 통하여 코 근처까지 빠른 흡입에 의해 투여되는 약 20 내지 약 500 마이크론 범위의 입자를 갖는 조경 분말로서 존재하는 것들을 포함한다.

[0424] 폐내 투여 (예, 흡입 또는 공기흡입 요법)에 적합한 제형은 적절한 추진제 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적절한 가스의 사용과 함께, 가압 팩으로부터 에어로졸 분무로서 존재하는 것들을 포함한다.

[0425] 안내 투여에 적합한 제형은 화합물이 적절한 담체, 특히 화합물용 수성 용매 중에 용해 또는 혼탁되는 점안약을 포함한다.

[0426] 직장 투여에 적합한 제형은 예를 들면 천연 또는 경화유, 왁스, 지방, 반액상 또는 액상 폴리올, 예를 들면 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 갖는 좌제로서, 또는 관장에 의한 치료용 용액 또는 혼탁액으로서 존재할 수 있다.

[0427] 질 투여에 적합한 제형은 상기 화합물 외에도 당해 분야에 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 포함하는 파세리(pessaries), 탬폰(tampons), 크림(creams), 젤(gels), 페이스트(pastes), 폼(foams) 또는 분무 제형으로 존재할 수 있다.

[0428] 비경구 투여 (예, 주사)에 적합한 제형은 수성 또는 비수성, 등장성, 발열원-자유, 무균성 액체 (예, 용액, 혼탁액)을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 용해되거나, 혼탁되거나 또는 달리 (예, 리포좀 또는 마이크로 입자상으로) 제공된다. 이러한 액체는 다른 약학적으로 허용되는 성분, 예를 들면 항산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 정균제(bacteriostats), 혼탁제, 비후제(thickening agents), 및 의도된 수혈자의 혈액(또는 다른 관련 채액)과 등장성인 제형을 만드는 용질을 추가로 함유할 수 있다. 부형제의 예는 예를 들면 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 포함한다. 이러한 제형에서 사용되는 적절한 등장성 담체의 예는 염화 나트륨 주사, 링거 용액, 또는 락트산 첨가 링게르액(Lactated Ringer's Injection)을 포함한다. 전형적으로, 액체 중에 상기 화합물의 농도는 약 1 ng/mL 내지 약 10 μ g/mL, 예를 들면 약 10 ng/mL 내지 약 1 μ g/mL이다. 상기 제형은 단위 투여량 또는 멀티 투여량 밀봉 용기 예를 들면 앰플 및 바이알에 존재할 수 있으며 또한 무균 액상 담체, 예를 들면 사용 직전에 주사용 물의 첨가만 필요로 하는 냉동 건조(동결건조) 상태로 저장할 수 있다. 임시주사 용액 및 혼탁액은 무균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.

투여량

[0429] [0430] PPPT 화합물, 및 PPPT 화합물을 포함하는 조성물의 적정 투여량은 환자마다 달라질 수 있는 것으로 당업자에게 이해될 것이다. 최적 투여량을 결정하는 것은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대하여 치료적 유익의 레벨을 균형화하는 것을 포함할 것이다. 선택된 투여량 레벨은 다양한 인자, 예를 들면, 제한되지 않지만, 특수한 PPPT 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, PPPT 화합물의 분비 속도, 치료 기간, 다른 약제, 화합물, 및/또는 조합에 사용되는 물질, 장애의 중증도, 및 종, 성, 나이, 체중, 컨디션, 일반건강, 및 환자의 이전의 치료역(prior medical history)에 따라 달라질 것이다. PPPT 화합물의 양 및 투여 경로는 일반적으로 실질적인 해로운 또는 유해한 부작용의 원인이 되지 않고 원하는 효과를 달성하는 작용 부위에서 국부적 농도를 달성하도록 선택될 것이지만, 궁극적으로는 의사, 수의사, 또는 임상의사의 재량에 따라 달라질 것이다.

[0431] 투여는 치료의 전과정을 통하여 한번으로, 연속적으로 또는 간헐적으로 (예, 적절한 간격으로 분리 투여로) 수행할 수 있다. 가장 효과적인 수단 및 투여 용량을 결정하는 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있으며 또한 치료법에 사용되는 제형, 치료 목적, 치료되는 표적 세포(들), 및 치료되는 대상에 따라 변할 것이다. 단일 또는 다중 투여는 투여하는 의사, 수의사 및 임상의사에 의해 선택되는 투여 레벨 및 양상으로 수행할 수 있다.

[0432] 일반적으로, PPPT 화합물의 적절한 투여량은 일당 환자의 체중 kg 당 약 10 μ g 내지 약 250 mg (더욱 전형적

으로 약 100 μ g 내지 약 25 mg) 범위이다. 화합물이 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 등인 경우, 투여된 양은 모체 화합물을 기본으로 계산하여 따라서 사용되는 실제 양은 비례적으로 증가한다.

[0433] 실시예

[0434] 화학적 합성

[0435] 다음 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위하여 제공되는 것이지 본 명세서에 기술된 바와 같은 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0436] 분석방법 1

[0437] 시스템은 Hewlett Packard HP1100 LC 시스템 및 40°C로 유지되는 Higgins Clipeus 5 μ m C18 100 x 3.0mm 칼럼으로 구성된다. 검출은 Waters Quattro 마크로 트리플 사중극자 질량분광계 (전기분무, 양이온 및 음이온), DAD UV 검출기 및 Sedex ELS 85 중발 광 분산 검출기를 사용하여 달성하였다. 이동상 A: 0.1% 수성 포름산, 이동상 B: MeOH 중 0.1% 포름산. 유속 1 mL/min: 구배(gradient): 0-1 분 15% B; 1-13 분 15-95% B; 13-20 분 95% B; 20-22 분 95-15% B; 22-25 분 15% B.

[0438] 분석방법 2

[0439] 시스템은 Waters Acquity UPLC 시스템 및 40°C로 유지되는 Acquity BEH C18 1.7 μ m 100 x 2.1 mm 칼럼으로 구성된다. 검출은 Waters Micromass ZQ2000 사중극자 질량분광계(전기분무, 양이온 및 음이온), PDA UV 검출기를 사용하여 달성하였다. 이동상 A: 0.1% 수성 포름산, 이동상 B: MeCN 중 0.1% 포름산. 유속 0.4 mL/분: 구배: 0-0.4 분 5% B; 0.4-6.0 분 5-95% B; 6-6.8 분 95% B; 6.8-7.0 분 95-5% B; 7-8 분 5% B.

[0440] 분석방법 3

[0441] 시스템은 Waters Acquity UPLC 시스템 및 40°C로 유지되는 Higgins Clipeus 5 μ m C18 100 x 3.0 mm 칼럼으로 구성된다. 검출은 Waters Micromass ZQ2000 사중극자 질량분광계(전기분무, 양이온 및 음이온), PDA UV 검출기를 사용하여 달성하였다. 이동상 A: 0.1% 수성 포름산, 이동상 B: MeOH 중 0.1% 포름산. 유속 1 mL/분: 구배: 0-1 분 15% B; 1-13 분 15-95% B; 13-20 분 95% B; 20-22 분 95-15% B; 22-25 분 15% B.

[0442] 분석방법 4

[0443] 시스템은 Hewlett Packard 1050 LC 시스템 및 Luna 3 μ m C18(2) 30 x 4.6 mm 칼럼으로 구성된다. 검출은 Finnigan AQA 단일 사중극자 질량분광계 (전기분무, 양이온), UV 다이오드 어레이 검출기 및 Sedex ELS 65 중발 광 분산 검출기를 사용하여 달성하였다. 이동상 A: 0.1% 수성 포름산, 이동상 B: MeOH 중 0.1% 포름산. 유속 2 mL/분: 구배: 0-0.5 분 5% B; 0.5-4.5 분 5-95% B; 4.5-5 분 95% B; 5.5-6.0 분 95-5% B.

[0444] NMR 분석

[0445] 양성자 NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 조작하는 Varian Unity Inova 400 분광계를 사용하여 얻었다.

[0446] 약자

[0447] Bn = 벤질.

[0448] DAST = 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드.

[0449] DCM = 디클로로메탄.

[0450] DIPEA = 디이소프로필에틸아민.

[0451] DME = 1,2-디메톡시에탄.

[0452] DMF = 디메틸포름아미드.

[0453] HATU = (0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로-포스페이트).

[0454] HCl = 염산.

[0455] IMS = 공업용 변성 알코올(industrial methylated spirit).

[0456] 퍼얼만(Pearlman)의 촉매 = 탄소상의 수산화 팔라듐.

[0457] R.T. = 체류시간.

[0458] SM = 출발 물질.

[0459] TFA = 트리플루오로아세트 산.

[0460] THF = 테트라하이드로푸란.

[0461] s = 일중선.

[0462] d = 이중선.

[0463] t = 삼중선.

[0464] m = 다중선.

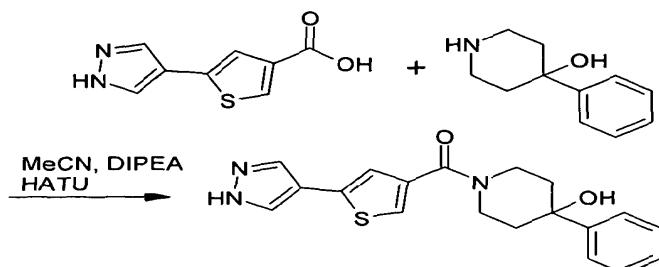
[0465] q = 사중선.

[0466] 화합물은 Autonom을 사용하여 명명하였다.

[0467] 키랄 중심을 함유하는 화합물은 달리 언급되지 않는 한 라세미 혼합물로서 제조하였다.

[0468] 합성 1

[0469] (4-하이드록시-4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온
(AA-01)



[0471]

[0472] 5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-카르복실산 (0.04 g, 0.2 mmol) 및 4-페닐-피페리딘-4-올 (0.041 g, 0.23 mmol)를 아세토니트릴 (3 mL)중에 용해하였다. HATU (0.24 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.077 mL, 0.45 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 교반하였다. 1시간 후에, 용매를 진공하에 증발시키고 잔사를 수성 수산화나트륨 (1N, 3 mL)으로 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카에 대한 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물 (0.041g)을 생성하였다.

[0473] LCMS m/z 354.2 [M+H]⁺ R.T.= 8.94 min (분석법 1). ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 13.0 (s, 1H), 8.2 (s,

1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (t, 1H), 5.2 (s, 1H), 4.4-3.2 (m broad, 4H), 1.8-2.0 (m broad, 2H), 1.5-1.8 (m broad 2H).

[0474]

다음 화합물은 (4-하이드록시-4-페닐-피페리딘-1-일)-[5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-일]-메탄온을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 몇몇의 경우에, 생성물은 0.1% 포름산과 40%-70% 메탄올/물로 용출하는, C18 카트리지 상에 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축하고 메탄올 및 물로부터 추가로 동결 건조하여 표제 화합물을 생성하였다.

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
AA-02		1	10.03	388.04
AA-03		1	10.27	422.05
AA-04		2	3.47	372.1
AA-05		1	9.14	372.1
AA-06		2	3.50	380.20
AA-07		2	3.93	406.01
AA-08		2	3.68	388.04

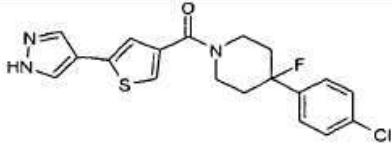
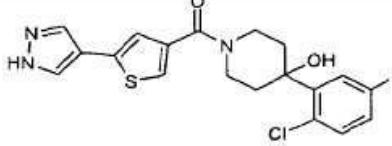
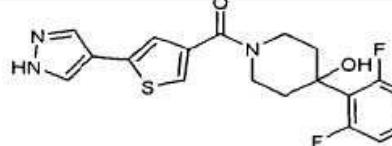
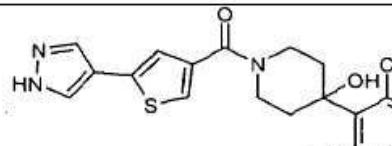
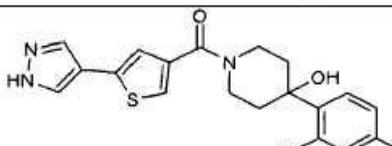
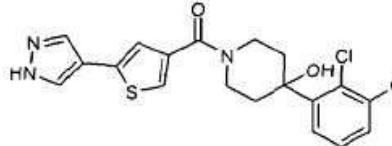
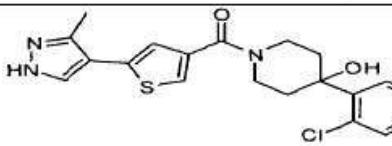
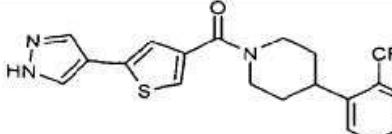
[0475]

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
AA-09		2	3.62	390.07
AA-10		2	3.30	370.0
AA-11		2	4.15	422.0
AA-12		2	3.82	406.0
AA-13		2	3.69	368.11
AA-14		2	3.89	422.1
AA-15		1	10.62	368.1
AA-16		2	4.42	352.1

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
AA-17		3	10.66	356.1
AA-18		2	4.28	374.1
AA-19		2	9.17	368.1
AA-20		3	9.59	363.1
BB-01		3	10.62	356.1
BB-02		3	9.37	363.1
BB-03		1	10.96	368.4
BB-04		2	3.94	363.11

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
BB-05		1	10.75	356.25
BB-06		2	4.63	372.17
BB-07		2	4.32	356.15
BB-08		2	4.38 & 4.41	364.12
BB-09		2	4.36	404.8
BB-10		2	4.42	374.1
BB-11		1	11.09	352.2

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
AA-22		2	3.80	386.1
AA-23		2	3.69	406.0
AA-26		2	3.81	406.0
AA-37		2	4.58	407.9
AA-40		2	4.60	388.0
AA-36		2	4.45	390.0
AA-38		2	4.98	423.9

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
AA-35		2	4.63	390.0
AA-31		2	4.08	421.9
AA-28		2	3.46	390.0
AA-27		2	3.88	421.9
AA-24		2	4.10	421.9
AA-21		2	3.96	421.9
AA-29		2	3.77	402.0
BB-13		2	4.69	406.0

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
BB-12		2	4.45	352.1
BB-15		2	4.62	372.0
BB-14		2	3.38	368.1
AA-34		2	4.73	386.0
AA-33		2	4.36	401.9
AA-41		2	4.10	396.9
AA-25		2	3.54	410.0

화합물 번호	화학식	분석법	R.T. (분)	MS [m/z] [M+H] ⁺
AA-30		2	3.65	414.0
AA-32		2	3.67	380.1

[0482]

[0483] 상기 화합물들의 여러 가지에 대한 추가적인 ^1H NMR 데이터는 하기에 주어진다.

화합물 번호	^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ :
AA-04	13.1 (s, 1H), 8.1 (s broad, 1H), 7.8 (m broad, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.1 (m, 1H), 5.4 (s, 1H), 4.4-3.8 (m, 2H), 3.7-3.1 (m broad, 2H), 2.2-2.0 (m, broad, 2H), 1.8-1.6 (m broad, 2H).
AA-06	13.1 (s, 1H), 8.15 (s broad, 1H), 7.9 (s broad, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 5.1 (s, 1H), 4.6-4.4 (m broad, 2H), 2.4-1.8 (m broad, 8H).
AA-07	13.1 (s, 1H), 8.1 (s broad, 1H), 7.8 (s broad, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 5.5 (s broad, 1H), 4.4-3.1 (m broad, 4H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.7-1.5 (m broad, 2H).
AA-08	13.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 5.4 (s, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.9-3.1 (m broad, 4H), 1.8-1.6 (m broad, 2H).
AA-14	13.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.2 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.4-3.1 (m broad, 4H), 2.2-1.7 (m broad, 4H).
AA-16	13.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 3.7-3.4 (m broad, 4H), 2.1 (m broad, 2H), 1.7 (m broad, 2H), 1.1 (s, 3H).
BB-04	13.1 (s, 1H), 8.1 (s broad, 1H), 7.8 (m broad, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.6-4.1 (m broad, 2H), 3.4-2.8 (m broad, 3H), 1.9-1.6 (m broad, 4H).

[0484]

[0485]

상기 나열된 유사물을 합성하는데 사용된 다음 피페리딘은 상업적으로 입수 가능하다:

	4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(4-플루오로-페닐)-피페리딘
	4-피페리딘-4-일-벤조니트릴
	4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘
	4-(3-플루오로-페닐)-피페리딘
	4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘
	4-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피페리딘-4-올
	4-페닐-피페리딘-4-카르보니트릴
	4-페닐-피페리딘

[0486]

다른 피페리딘은 이하 기술된 방법을 사용하여 제조하였다.

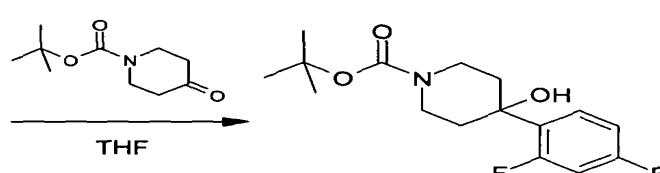
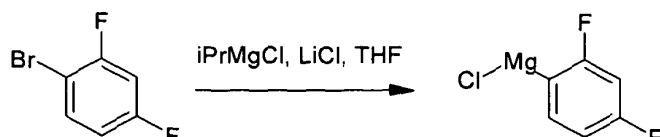
[0487]

[0488]

합성 2

[0489]

4-(2,4-디플루오로-페닐)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



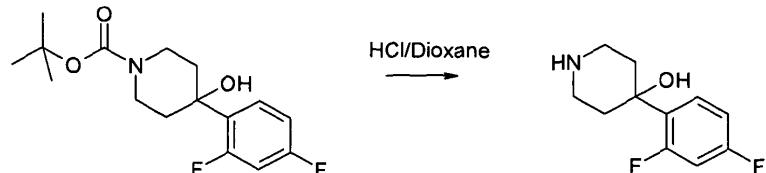
[0492]

1-브로모-2,4-디플루오로-벤젠 (0.67 g, 3.5 mmol)을 THF (5 mL)중에 용해하고 0°C로 냉각하였다. THF (1.3 M, 2.5 mL, 3.2 mmol)중에 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합물을 첨가하였다. 혼합물을 0.5

시간 교반한 다음 THF (10 mL)중에 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 용액 (0.5 g, 2.5 mmol)를 적가하고 -78°C로 냉각하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 -78°C까지 냉각하고 포화 수성 염화암모늄의 용액을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공 하에 증발시켜 제거하였다. 잔사를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 플래시 크로로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시켜 깨끗한 무색 오일로서 표제 화합물(0.7 g)을 얻었다. LCMS m/z 314.3 $[M+H]^+$. R.T. = 4.65분 (분석법 4).

[0494] 합성 3

[0495] 4-(2,4-디플루오로-페닐)-피페리딘-4-올



[0496] [0497]

4-(2,4-디플루오로-페닐)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.2 g)를 디옥산 (4 N, 1 mL)중 염화수소의 용액에 용해하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 고체를 에테르로부터 분쇄하여 담황색 고체로서 표제 화합물 (0.08 g)을 얻었다. LCMS m/z 214.25 $[M+H]^+$. R.T. = 1.06 분 (분석법 4).

[0498] 다음의 치환된 피페리딘은 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 4-(2,4-디플루오로-페닐)-피페리딘-4-올을 제조하는데 사용되는 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

	4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(4-플루오로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-피페리딘-4-올

[0499]

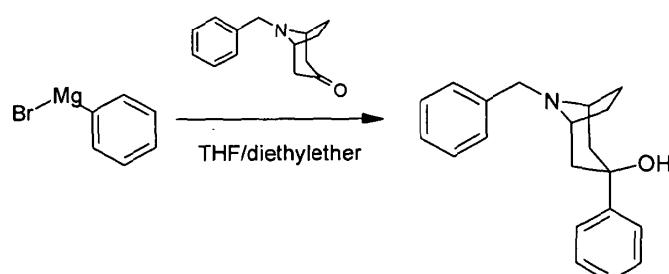
	4-(3,4-디클로로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2-플루오로-6-메틸-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2-클로로-6-플루오로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2-클로로-5-플루오로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2,5-디클로로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2,6-디클로로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2,6-디클로로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2,4-디클로로-페닐)-피페리딘-4-올
	4-(2,3-디클로로-페닐)-피페리딘-4-올

[0500]

합성 4

[0501]

8-벤질-3-페닐-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올



[0502]

에테르(3M, 2.3 mL) 중에 페닐마그네슘 브로마이드의 용액을 THF (20 mL) 중 8-벤질-8-아자-비시클로[3.2.1]옥

[0503]

[0504]

탄-3-온의 용액 (1.0 g, 4.6 mmol)을 적가하고 0°C로 냉각하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고 포화 수성 염화 암모늄을 첨가하고 생성물을 디에틸에테르로 추출하고 황산 나트륨으로 건조시키고 여과하고 용매를 진공하여 증발시켜 제거하였다. 잔사는 10-30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카에 대한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축시켜 오일로서 표제 화합물(0.5g)을 얻었다. LCMS m/z 294.4 [M+H]⁺. R.T.= 2.59 분 (분석법 4).

[0505]

다음의 화합물들은 8-벤질-3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

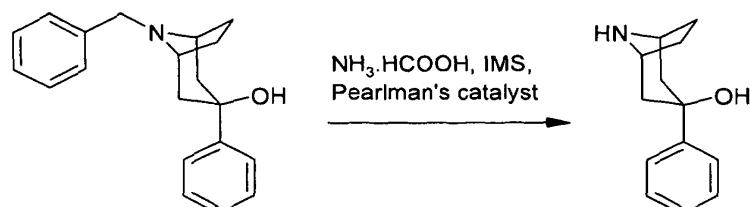
	8-벤질-3-(2-클로로-페닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올
	3-벤질-8-페닐-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올

[0506]

합성 5

[0508]

3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올



[0509]

8-벤질-3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (0.24 g, 0.84 mmol)을 IMS (4.5 mL) 및 물 (0.5 mL)중에 용해하였다. 포름산 암모늄(0.5 g) 및 퍼얼만(Pearlman) 촉매(0.12g)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하여 0.5 시간 동안 가열하고, 여과하고 용액을 농축시켜 오일을 생성시키고, 이를 메탄올 중에 암모니아 (2M)로 용출하는 SCX 카트리지 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축하여 오일로서 표제 화합물(0.13 g)을 얻었다. LCMS m/z 204.3 [M+H]⁺. R.T. = 0.36 분 (분석법 4).

[0511]

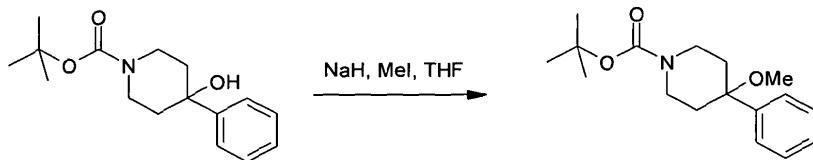
다음 화합물들은 3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

	3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올
	8-페닐-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올

[0512]

[0513] 합성 6

[0514] 4-메톡시-4-페닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르

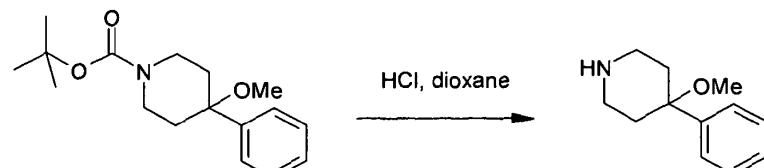


[0515]

[0516] 4-하이드록시-4-페닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.5 g, 1.8 mmol)를 무수 THF (15 mL)중에 용해하고 수소화 나트륨 (광물 오일 중에 60% 분산; 0.076 g, 1.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 요오드화 메틸(0.16 mL; 2.7 mmol)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 염수를 첨가하고 생성물을 초산 에틸로 추출하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 제거하였다. 잔사는 0-10% 초산 에틸/헥산으로 용출하는 실리카상에 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 진공하에 농축시켜 깨끗한 무색 오일로서 표제 화합물(0.35 g)을 얻었다. LCMS m/z 292.4 $[M+H]^+$. R.T. = 4.86 분 (분석법 4).

[0517]

4-메톡시-페닐-피페리딘



[0518]

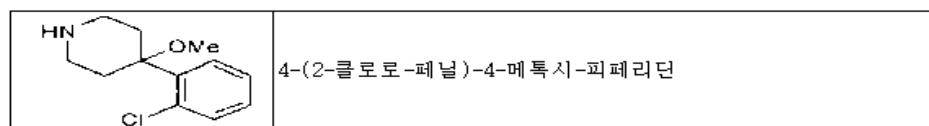
[0519] 4-메톡시-4-페닐-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.35 g)을 디옥산 (4N, 3 mL)중에 염화수소 용액으로 용해하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 고체를 에테르로부터 분쇄하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.25g)을 얻었다. LCMS m/z 192.2 $[M+H]^+$. R.T. = 1.96 분 (분석법4).

[0520]

다음의 치환된 피페리딘은 4-메톡시-4-페닐-피페리딘을 제조하기 위하여 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0521]

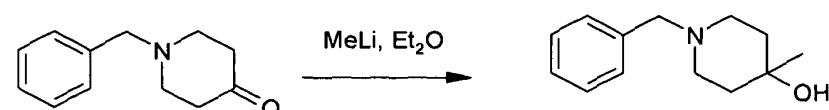
였다.



[0522]

[0523] 합성 8

[0524] 1-벤질-4-메틸-피페리딘-4-올



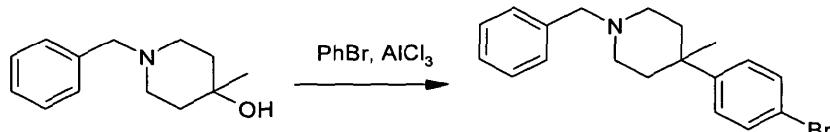
[0525]

[0526] 1-벤질-4-피페리딘 (1.0 g, 5.2 mmol)을 무수 디에틸 에테르(10 mL)로 용해하고 -78°C 로 냉각하였다. 디에틸 에테르 (1.6M; 4.6 mL, 7.4 mmol)중의 메틸 리튬을 첨가하고 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 생성물을 디에틸 에테르로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 잔사는 0-10% 에틸 아세테이트/메탄올로 용출하는 실리카상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물(0.35g)을 얻었다.

LCMS m/z 206.27 [M+H]⁺. R.T.= 0.83 분 (분석법 4).

[0527] 합성 9

[0528] 1-벤질-4-(4-브로모-페닐)-4-메틸-피페리딘

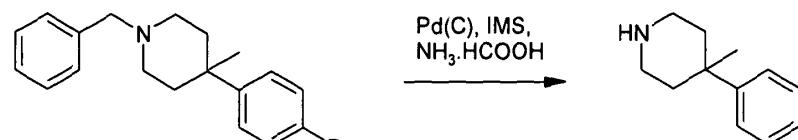


[0529]

[0530] 브로모벤젠(1.2 mL)중에 1-벤질-4-메틸-피페리딘-4-올 용액(0.4 g, 1.95 mmol)에 알루미늄 트리클로라이드(0.39 g, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 100°C로 14시간 가열하고 실온에서 48시간 방치하였다. 수성 수산화 나트륨 (1 N, 30 mL)을 첨가하고 생성물을 초산 에틸로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 잔사는 0-25% 초산 에틸/헥산으로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축시켜 갈색 오일로서 표제 화합물(0.5 g)을 얻었다. LCMS m/z 344.5 [M+H]⁺. R.T.= 3.13 분 (분석법 4).

[0531] 합성 10

[0532] 4-메틸-4-페닐-피페리딘 하이드로클로라이드

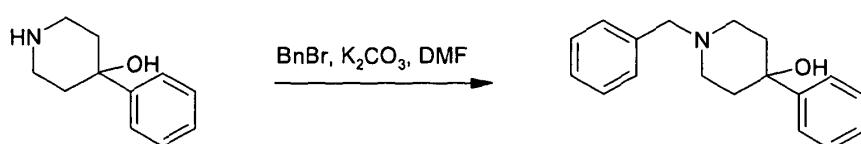


[0533]

[0534] 1-벤질-4-(4-브로모-페닐)-4-메틸-피페리딘(0.35g, 1.0 mmol)을 IMS (20 mL)중에 용해하고 물(2 mL)중 탄소상의 팔라듐(10%; 0.15 g)을 질소 하에 첨가하였다. 포름산 암모늄(0.63 g, 10 mmol)을 첨가하고 혼합물을 환류 하에 0.5 시간 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 잔사는 디옥 산 (4M; 0.5 mL)중의 염화수소 용액으로 처리한 다음 디에틸에테르로 분쇄하여 백색 고체로서 표제 화합물 (0.095 g)을 얻었다. LCMS m/z 176.2 [M+H]⁺. R.T. = 2.21 분 (분석법 4).

[0535] 합성 11

[0536] 1-벤질-4-페닐-피페리딘-4-올



[0537]

[0538] 4-하이드록시-4-페닐피페리딘(0.5 g, 2.8 mmol), 브롬화 벤질 (0.5 g, 3 mmol) 및 탄산 칼륨(0.8g, 6 mmol)을 DMF (5 mL)중에 용해하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 초산에틸로 희석하고 포화 수성 탄산나트륨 용액으로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 수득된 고체를 펜탄으로부터 재결정화 하여 백색 고체로서 표제 화합물 (0.47 g)을 얻었다. LCMS m/z 268.3 [M+H]⁺. R.T. = 2.37 분 (분석법 4).

[0539] 합성 12

[0540]

1-벤질-4-플루오로-4-페닐-피페리딘



[0541]

[0542]

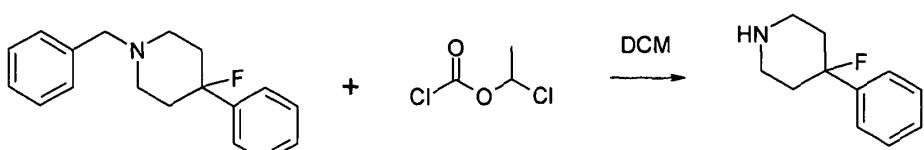
DCM (20 mL)중의 1-벤질-4-페닐-피페리딘-4-올 (0.45 g, 1.69 mmol)을 -78°C 로 냉각하였다. 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 0.5 시간 교반하고 실온까지 가온하였다. 혼합물을 DCM으로 회 석하고 물로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 오일은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z 270.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T.= 2.87 분 (분석법 4).

[0543]

합성 13

[0544]

1-벤질-4-페닐-피페리딘-4-올



[0545]

[0546]

무수 DCM (5 mL)중에 1-벤질-4-플루오로-4-페닐-피페리딘(0.22g)에 1-클로로에틸클로로포르메이트(1 mmol)을 첨 가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 메탄올(5 mL)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 수득된 고체를 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 백색 고체로서 표제 화합물 (0.12 g)을 얻었다. LCMS m/z 180.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T.= 2.27 분 (분석법 4).

[0547]

합성 14

[0548]

4-플루오로-4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르



[0549]

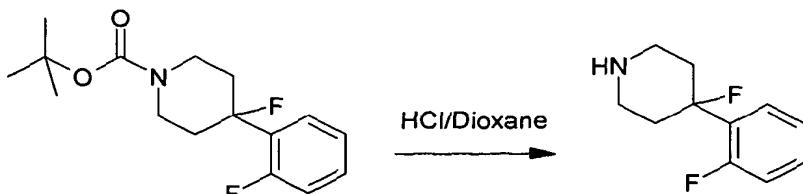
[0550]

DCM (20 mL)중의 4-(2-플루오로-페닐)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.5g, 1.69 mmol)를 -78°C 까지 냉각하였다. 디에틸암모늄설퍼 트리플루오라이드 (2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 0.5 시간 교 반하고 실온까지 가온하였다. 혼합물을 DCM으로 회석하고 물로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며, 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z 298.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T.= 4.97 분 (분석법 4).

[0551]

합성 15

[0552] 4-플루오로-4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘 하이드로클로라이드



[0553]

[0554] 4-플루오로-4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.4 g, 1.35 mmol)를 디옥산(4 M, 3 mL)중에 염화수소 용액에 용해하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 수득된 고체를 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 담황색 고체로서 표제 화합물(0.26g)을 얻고, 추가의 정제 없애 사용하였다.

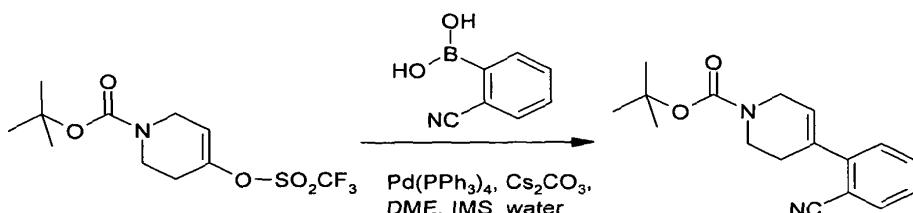
[0555] 다음의 치환된 피페리딘은 4-플루오로-4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 4-플루오로-4-(2-플루오로-페닐)-피페리딘 하이드로클로라이드를 제조하기 위하여 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

	4-(2-클로로-5-플루오로-페닐)-4-플루오로-피페리딘
	4-플루오로-4-(2-플루오로-6-메틸-페닐)-피페리딘
	4-(2-클로로-페닐)-4-플루오로-피페리딘
	4-(2,4-디클로로-페닐)-4-플루오로-피페리딘
	4-(4-클로로-페닐)-4-플루오로-피페리딘

[0556]

[0557] 합성 16

[0558] 4-(2-시아노-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



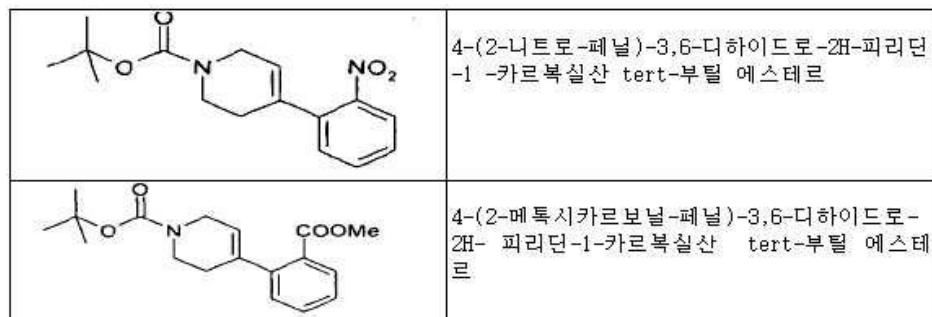
[0559]

[0560] 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.5 g, 1.5 mmol),

2-시아노페닐보론산 (0.23 g, 1.6 mmol), 테트라키스-트리페닐포스핀 (0.17 g, 0.15 mmol) 및 탄산 세슘(0.73 g, 2.26 mmol)을 아르곤 하에 DME (3 mL), IMS (1.0 mL) 및 물 (0.4 mL)의 혼합물 중에 용해하였다. 혼합물을 마이크로파 조사로 120°C까지 0.3 시간 동안 가열한 다음 물로 회석하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 진공 하에 증발에 의해 제거하였다. 잔사는 0~20% 초산에틸/헥산으로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공하에 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물(0.22 g)을 얻었다. LCMS m/z 261.2 $[M+H]^+$. R.T. = 4.59 분 (분석법 4).

[0561]

다음의 치환된 피페리딘은 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 4-(2-시아노-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 제조하기 위하여 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

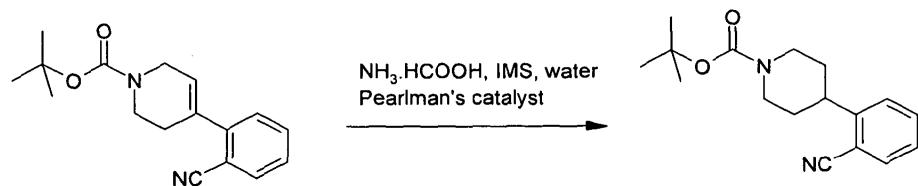


[0562]

합성 17

[0564]

4-(2-시아노-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

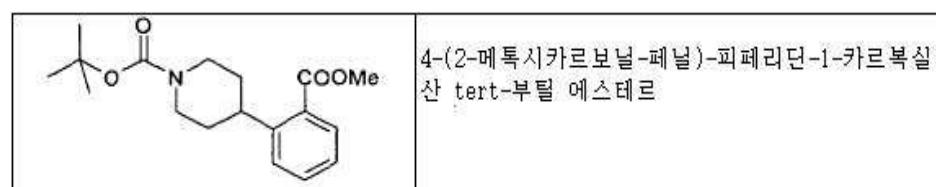


[0565]

4-(2-시아노-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.2 g)를 IMS (15 mL) 중에 용해하고 물(0.5 mL) 중에 탄소상의 팔라듐(10%; 0.08 g)을 첨가하였다. 포름산 암모늄(0.3 g)을 첨가하고 혼합물을 환류 하에 0.5 시간 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 제거하여 깨끗한 무색 오일로서 표제 화합물(0.15 g)을 얻었다. LCMS m/z 287.3 $[M+H]^+$. R.T. = 4.63 분 (분석법 4).

[0567]

다음의 치환된 피페리딘은 4-(2-시아노-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 4-(2-시아노-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

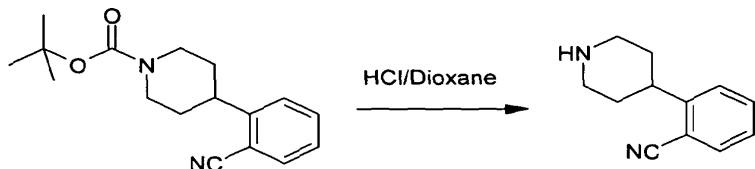


[0568]

합성 18

[0570]

2-피페리딘-4-일-벤조니트릴



[0571]

[0572]

4-(2-시아노-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.15 g)를 디옥산 (4 M, 2 mL)중의 염화수소 용액 중에 용해하고 혼합물을 1 시간 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 수득된 고체를 디에틸 에테르로부터 분쇄하여 회색 고체로서 표제 화합물(0.1 g)을 얻었다. LCMS m/z 187.2 [$M+H$]⁺. R.T.= 1.90 분 (분석법 4).

[0573]

다음의 치환된 피페리딘은 4-트리플루오로메탄설포닐옥시-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 2-피페리딘-4-일-벤조니트릴을 제조하기 위하여 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

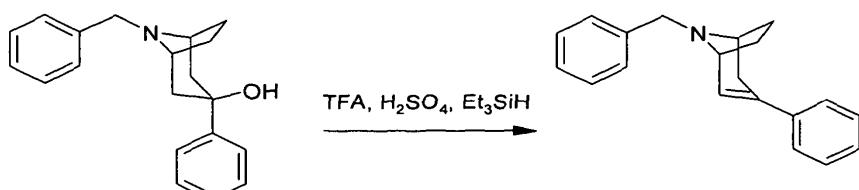
	4-(4-클로로-페닐)-피페리딘
	4-(2-디플루오로메톡시-페닐)-피페리딘
	4-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피페리딘
	4-0-톨일-피페리딘

[0574]

합성 19

[0576]

8-벤질-3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-2-엔



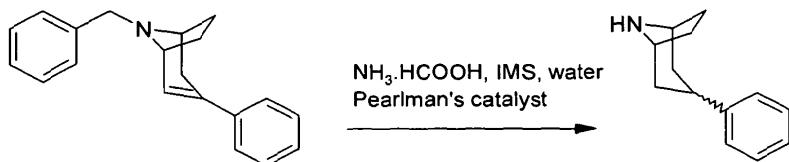
[0577]

8-벤질-3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (0.1g, 0.34mmol)을 TFA (1 mL)중에 용해하고 0°C로 냉각하였다. 진한 황산(0.054 mL)을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 트리에틸실란(0.17 mL)을 첨가하였다. 2 시간 후에, 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 60시간 유지시켰다. 혼합물을 진공하에 농축하고 포화 수성 탄산 나트륨 용액으로 희석하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS m/z 276.5 [$M+H$]⁺. R.T.= 2.94 분 (분석법 4).

[0579]

합성 20

[0580] 3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄

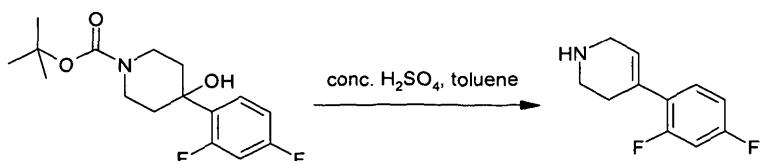


[0581]

[0582] 8-벤질-3-페닐-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-2-엔(0.1 g)을 IMS (5 mL) 및 물 (0.5 mL)중에 용해하였다. 포름산 암모늄 (0.21 g) 및 퍼얼만 촉매(0.02 g)를 첨가하고 혼합물을 90°C로 1 시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 여과하고 진공 하에 농축하였다. 잔사를 SCX 카트리지 상에 정제하고, 수성 암모니아(2M) 및 메탄올로 용출하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 진공 하에 농축하여 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다. LCMS m/z 188.4 $[M+H]^+$. R.T.= 2.22분 (분석법 4).

[0583] 합성 21

[0584] 4-(2,4-디플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘

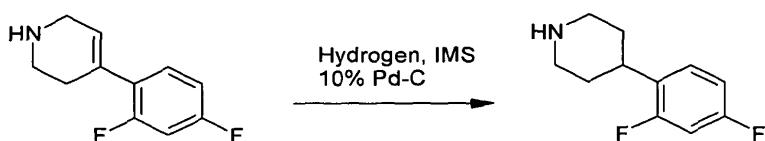


[0585]

[0586] 4-(2,4-디플루오로-페닐)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(0.4 g)을 툴루엔(10 mL)중에 용해하였다. 진한 황산(0.3 mL)을 첨가하고 혼합물을 환류 하에 2 시간 교반한 다음 실온에서 하룻밤 유지시켰다. 수성 수산화 나트륨 용액(1 N, 30 mL)을 첨가하고 생성물을 초산에틸로 추출하였다. 유기 용액을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하여 암색 오일로서 표제 화합물(0.2 g)을 얻고, 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z 196.1 $[M+H]^+$. R.T.= 2.12 분 (분석법 4).

[0587] 합성 22

[0588] 4-(2,4-디플루오로-페닐)-피페리딘 하이드로클로라이드



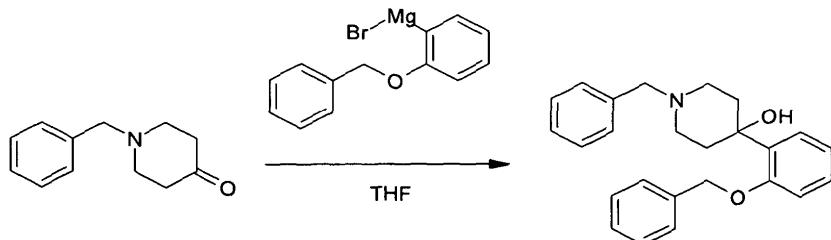
[0589]

[0589] 4-(2,4-디플루오로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘(0.2g)을 에탄올(15 mL)중에 용해하였다. 탄소상의 팔라듐(10%; 0.02 g)를 질소 하에 첨가하였다. 질소 분위기를 수소로 대체하고 혼합물을 36시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 잔사를 초산 에틸 중에 용해하고 디옥산(4N, 1 mL)중 염화수소 용액을 첨가하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 분리하고, 에테르로 세척하고 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물(0.15 g)을 얻었다. LCMS m/z 198.1 $[M+H]^+$. R.T.= 2.21 분 (분석법 4).

[0591] 합성 23

[0592]

1-벤질-4-(2-벤질옥시-페닐)-피페리딘-4-올



[0593]

[0594]

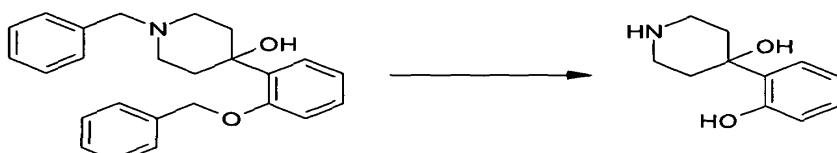
THF (10 mL) 중 1-벤질-4-피페리돈 용액 (0.5 g, 2.6 mmol)을 -78°C 로 냉각하고 2-(벤질옥시)페닐 브롬화 마그네슘(3.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 염산(1 N, 10mL)을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 수성 수산화 나트륨(1 N, 30 mL)을 첨가하기 전에 0.1 시간 동안 교반하였다. 생성물은 초산에틸로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 감압하에 증발시켜 제거하였다. 잔사는 0-50% 초산에틸/헥산으로 용출하는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획은 진공하에 농축하여 순수한 무색 오일로서 표제 화합물(0.6 g)을 얻었다. LCMS m/z 374.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T. = 3.44 분 (분석법 4).

[0595]

합성 24

[0596]

4-(2-하이드록시-페닐)-피페리딘-4-올 하이드로클로라이드



[0597]

[0598]

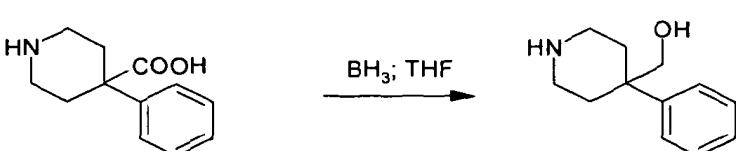
1-벤질-4-(2-벤질옥시-페닐)-피페리딘-4-올(0.6g, 1.6 mmol)을 에탄올(30 mL) 중에 용해하고 물(5 mL) 중에 탄소상의 팔라듐 혼탁액(10%; 0.3 g)을 첨가하였다. 포름산 암모늄(1 g)을 첨가하고 혼합물을 환류 하에 0.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 용매를 진공하에 증발시켜 제거하였다. 잔사는 디에틸 에테르 중에 용해하고 디옥산(4N, 1 mL) 중의 염화수소 용액을 첨가하였다. 수득된 침전물은 여과에 의해 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.2g)을 얻었다. LCMS m/z 194.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T. = 0.35 분 (분석법 4).

[0599]

합성 25

[0600]

(4-페닐-피페리딘-4-일)-메탄올



[0601]

[0602]

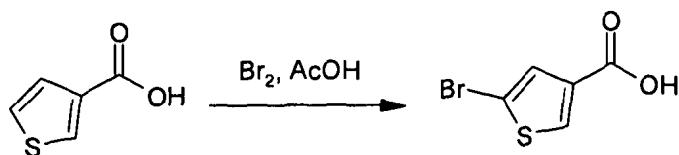
4-페닐-피페리딘-4-카르복실산(1.0 g, 2.7 mmol)을 THF (1M, 15 mL) 중의 보란 용액에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 환류하에 1 시간 동안 가열한 다음 메탄올(3 mL)을 조심스럽게 적가하였다. 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시키고 염산(1N, 2 mL)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 유지시켰다. 이어서 용매는 진공하에 증발에 의해 제거하고 잔사는 아세톤으로 분쇄하였다. 수득된 고체는 여과에 의해 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 백색 고체로 표제 화합물(0.37g)을 얻었다. LCMS m/z 192.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T. = 0.69 분 (분석법 4).

[0603]

합성 26

[0604]

5-브로모-티오펜-3-카르복실산



[0605]

[0606]

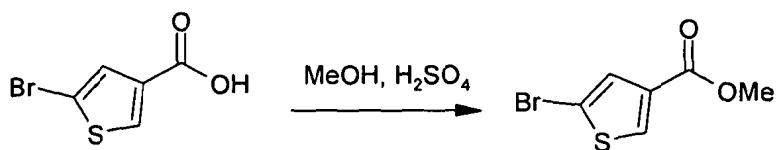
티오펜-3-카르복실산 (25 g, 195 mmol)을 초산(200 mL)중에 용해하였다. 브롬(10.4 mL, 200 mmol)을 0.5 시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간 더 교반하고 열음 위에 부었다. 0.5 시간 후에, 형성된 백색 침전물은 여과에 의해 수집하였다. 물로부터 재결정화는 백색 고체로서 표제 화합물(13.7 g)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

[0607]

합성 27

[0608]

5-브로모-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르



[0609]

[0610]

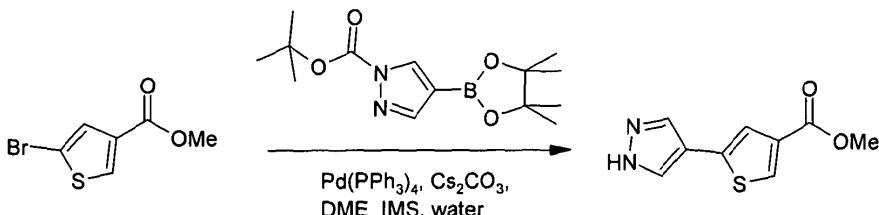
5-브로모-티오펜-3-카르복실산(13g, 64 mmol)을 메탄올(140mL)중에 용해하였다. 진한 황산(6.5mL)을 첨가하고 혼합물을 환류하에 14시간 동안 가열하였다. 반응물은 포화 수성 중탄산 나트륨 용액을 첨가하여 급냉하고 대부분의 용매는 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 이어서 혼합물은 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 회석하고 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기 용액은 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 제거하여 백색 결정성 고체(13.2g)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.0 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0611]

합성 28

[0612]

5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르



[0613]

[0614]

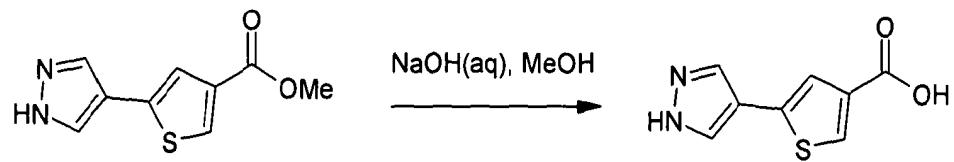
5-브로모-티오펜-3-카르복실산 메틸에스테르(6 g, 27 mmol)를 DME (75 mL), IMS (25 mL) 및 물(12.5 mL)의 혼합물 중에 용해하였다. 탄산 세슘 (13.2 g, 40 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피라졸-1-카르복실산tert-부틸 에스테르(9.2 g, 31 mmol)를 첨가하고 혼합물을 아르곤 하에 교반하였다. 이어서 팔라듐 테트라카이스-(트리페닐포스핀) (3.1g, 2.7 mmol)을 첨가하고 혼합물을 110°C 로 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물로 회석하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고 염수로 세척한 다음, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 잔사는 디에틸 에테르로 분쇄하여 담황색 고체로서 표제 화합물(3.01 g)을 얻었다. LCMS m/z 209.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. R.T.= 3.72 분 (분석법 4). ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.2 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 3.8 (s, 3H).

[0615]

합성 29

[0616]

5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-카르복실산

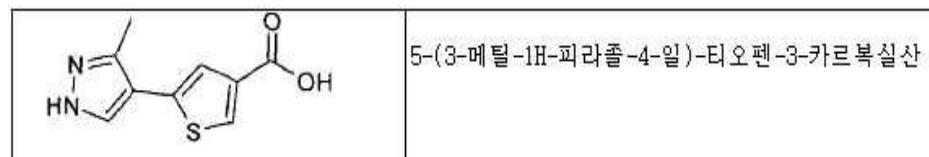


[0617]

[0618] 5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르 (2.8 g, 13.3 mmol) 을 메탄올(18 mL)과 수성 수산화나트륨 용액(1N, 18 mL)의 혼합물을 중에 용해하고 혼합물을 50°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물은 진공 하에 농축하고 수성 염산(1N)으로 산성화하였다. 수득된 침전물은 여과에 의해 분리하고 진공 하에 건조 전에 세척하여 백색 고체로서 표제 화합물(1.77g)을 얻었다. LCMS m/z 195.1 $[M+H]^+$. R.T.= 3.23 분 (분석법 4). 1H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.1 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.45 (s, 1H).

[0619]

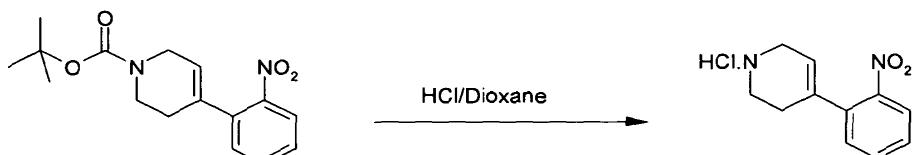
다음의 치환된 카르복실산은 5-브로모-티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르로부터 5-(1H-피라졸-4-일)-티오펜-3-카르복실산을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.



[0620]

합성 30

[0622] 4-(2-니트로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘 하이드로클로라이드



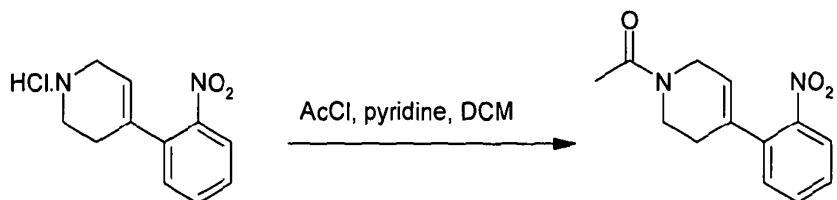
[0623]

[0624] 4-(2-니트로페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.45g)를 디옥산(4N, 4 mL) 중 염화수소 용액 중에 용해하였다. 50°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후에, 용매를 중발에 의해 제거하고 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.29 g)을 얻었다. LCMS m/z 205.2 $[M+H]^+$. R.T.= 3.80 분 (분석법 4).

[0625]

합성 31

[0626] 1-[4-(2-니트로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일] 에탄온



[0627]

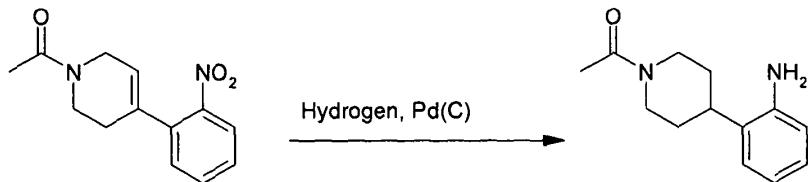
[0628] 4-(2-니트로-페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘하이드로클로라이드 (0.44 g, 1.8 mmol)를 피리딘(0.4 mL) 및 DCM (20 mL)의 용액 중에 용해하였다. 염화 아세틸(0.142 mL)을 첨가하고 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)으로 회석하고 유기 용액을 물로 세척한 다음 1N 염산으로 세척하였다. 용액을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 진공하에 중발에 의해 제거하여 오렌지 오일로서 표제 화합물 (0.4g)을 얻었다. LCMS m/z 247.4 $[M+H]^+$. R.T.= 3.70 분 (분석법 4).

[0629]

합성 32

[0630]

1-[4-(2-아미노-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄온



[0631]

[0632]

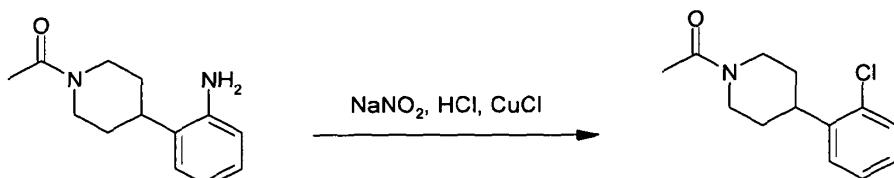
1-[4-(2-나트로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피페리딘-1-일]에탄온(0.43 g, 1.8 mmol)을 IMS (20 mL) 및 물 (20 mL) 중에 포름산 암모늄 용액(1.13 g, 18 mmol) 중에 용해하였다. 이어서 탄소상의 팔라듐 (10% w/w, 0.2 g)를 첨가하고 혼합물을 환류하여 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 여과한 다음 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 잔사를 초산에틸 (50 mL) 중에 용해하고 수득된 용액을 포화 수성 탄산 수소 나트륨 용액으로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하여 얇은 핑크색 오일로서 표제화합물(0.3 g)을 얻었다. LCMS m/z 219.38 $[M+H]^+$. R.T.= 2.29 분 (분석법 4).

[0633]

합성 33

[0634]

1-[4-(2-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄온



[0635]

[0636]

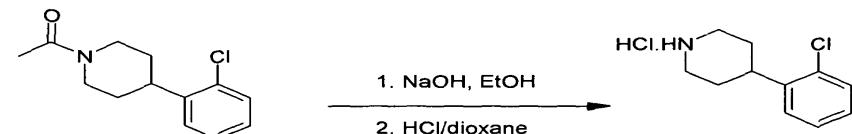
1-[4-(2-아미노-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄온(0.3 g, 1.38 mmol)을 염산용액 (6 N, 6 mL) 중에 용해하고 0 °C로 냉각하였다. 물(1 mL) 중에 아질산 나트륨 용액(0.097 g, 1.4 mmol)을 적가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 수득된 용액을 염산(6N, 6 mL) 중의 염화구리(I) 용액(0.35g, 3.5 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 물(20 mL)로 희석하고 생성물을 초산 에틸로 추출하였다. 유기 용액을 물(20 mL)로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하여 오렌지 오일로서 표제화합물(0.2 g)을 얻었다. LCMS m/z 238.2 $[M+H]^+$. R.T.= 4.30 분 (분석법 4).

[0637]

합성 34

[0638]

4-(2-클로로-페닐)-피페리딘 하이드로클로라이드



[0639]

[0640]

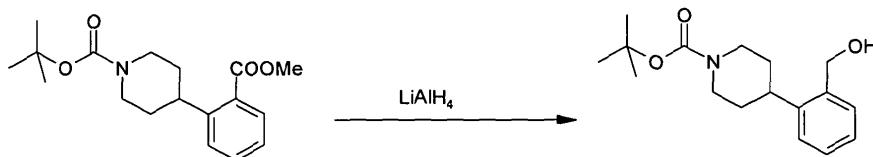
1-[4-(2-클로로-페닐)-피페리딘-1-일]-에탄온(0.2 g)을 수성 수산화 나트륨 (1N, 5 mL) 및 에탄올(10 mL)의 용액 중에 용해하고 50°C로 6시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하고 생성물을 초산에틸로 추출하고, 물(20 mL)로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 잔사는 디옥산(4 N, 1 mL) 중에 염화수소 용액 중에 용해하고 용매를 증발시켜 담황색 고체로서 표제화합물(0.12 g)을 얻었다. LCMS m/z 196.1 $[M+H]^+$. R.T.= 2.46 분 (분석법 4).

[0641]

합성 35

[0642]

4-(2-하이드록시메틸-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0643]

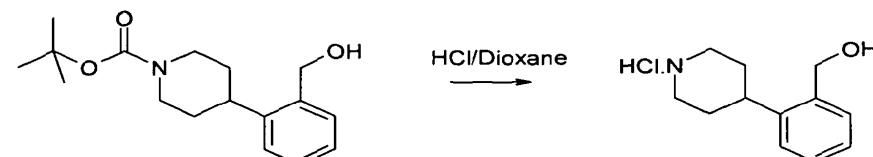
수소화 알루미늄 리튬(0.026 g, 0.7 mmol)을 질소 분위기 하에 무수 THF (1 mL)중에 혼탁하고 얼음 욕에 냉각하였다. 무수 THF(2 mL)중에 4-(2-메톡시카르보닐-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.27 g, 0.7 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(5 mL)로 희석하고 염산(1 N, 5 mL)으로 급냉하였다. 유기 용액을 분리하고 포화 수성 탄산수소 나트륨(5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 무색 고무(gum)으로서 표제 화합물(0.13 g)을 얻었다. LCMS m/z 292.0 $[M+H]^+$. R.T.= 4.57 분 (분석법 4).

[0645]

합성 36

[0646]

(2-피페리딘-4-일-페닐)-메탄올 하이드로클로라이드



[0647]

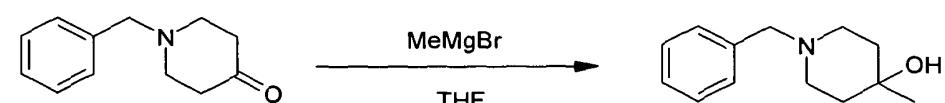
4-(4-(2-하이드록시메틸-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.13 g, 0.44 mmol)를 디옥산(4 N, 2 mL)중에 염화 수소 용액 중에 용해하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 고체는 에테르로부터 분쇄하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.08 g)을 얻었다. LCMS m/z 192.2 $[M+H]^+$. R.T.= 0.72 분 (분석법 4).

[0649]

합성 37

[0650]

1-벤질-4-메틸-피페리딘-4-올



[0651]

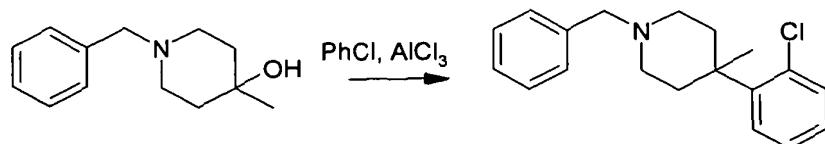
THF (50 mL)중의 1-벤질-4-피페리돈 용액(26.5 mmol, 5 g)을 -15°C 로 냉각하고 에테르(3 M, 22 mL) 중의 브롬화 마그네슘 메틸 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 다음 실온으로 가온시켰다. 포화 수성 염화 암모늄(50 mL)을 첨가하고 생성물을 초산에틸로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하여 담황색 고체로서 표제 화합물(5.0 g)을 얻고 추가의 정제 없이 직접 사용하였다.

[0653]

합성 38

[0654]

1-벤질-4-(2-클로로-페닐)-4-메틸피페리딘



[0655]

[0656]

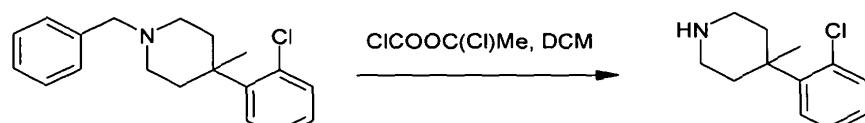
1-벤질-4-메틸-피페리딘-4-올(4.5 g)을 클로로벤젠(50 mL)중에 용해하였다. 삼염화 알루미늄 (15 g)을 적가한 다음 혼합물을 환류 하에 0.5 시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 냉각시키고 얼음 위에 부었다. 수득된 용액을 염기성이 될 때까지 수산화 나트륨으로 처리하고 생성물을 초산 에틸로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 잔사는 초산 에틸 및 혼합물로 용출하는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 결합시키고 용매를 증발에 의해 제거하여 표제 화합물 및 1-벤질-4-(4-클로로-페닐)-4-메틸-피페리딘의 4:1 혼합물을 얻고 추가의 정제 없이 직접 사용하였다.

[0657]

합성 39

[0658]

4-(2-클로로-페닐)-4-메틸-피페리딘



[0659]

[0660]

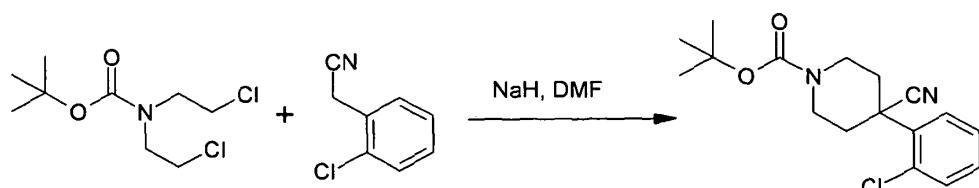
1-벤질-4-(2-클로로-페닐)-4-메틸피페리딘과 1-벤질-4-(4-클로로-페닐)-4-메틸-피페리딘(1.6 g)의 혼합물을 메탄올(30 mL)중에 용해하고 1-클로로에틸클로로포르메이트(0.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 10분 동안 가열하고 냉각시켰다. 용매를 진공하에 증류에 의해 제거하고 잔사는 초산에틸로부터 에테르로 침전시켜 표제 화합물과 4-(4-클로로-페닐)-4-메틸-피페리딘의 4:1 혼합물을 얻고 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z 210.2 [M+H]⁺. R.T.= 2.64 분 (분석법 4).

[0661]

합성 40

[0662]

4-(2-클로로-페닐)-4-시아노-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0663]

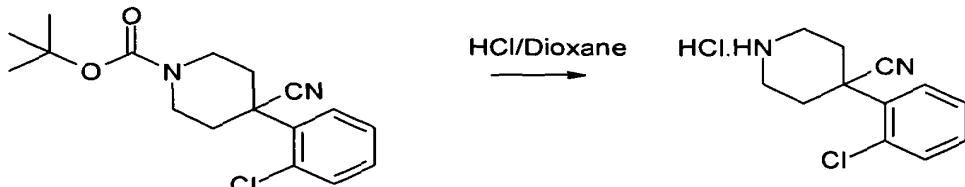
[0664]

수소화 나트륨 (광물 오일중에 60% 분산액, 1.28 g, 45 mmol)을 DMF (20 mL)중에 혼탁하고 질소 분위기 하에 얼음 욕에 냉각하였다. DMF (5 mL)중에 (2-클로로-페닐)-아세토니트릴 (1.77 g, 11.7 mmol)을 서서히 첨가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 DMF(5mL) 중에 비스-(2-클로로-에틸)-카르박산 tert-부틸 에스테르(3.3 g, 11.1 mmol)를 첨가하고 혼합물을 75°C로 6 시간 동안 가열하였다. 용매는 진공 하에 증류에 의해 제거하고 잔사는 초산 에틸(50 mL)중에 용해하고, 물로 세척한 다음 염수로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 잔사는 초산에틸과 혼합물로 용출하는 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 결합시키고 용매를 증발에 의해 제거하여 오렌지색 고무(gum)로서 표제 화합물(1.1 g)을 얻었다. LCMS m/z 321.0 [M+H]⁺. R.T.= 4.76 분 (분석법 4).

[0665]

합성 41

[0666] 4-(2-클로로-페닐)-페페리딘-4-카르보니트릴 하이드로클로라이드

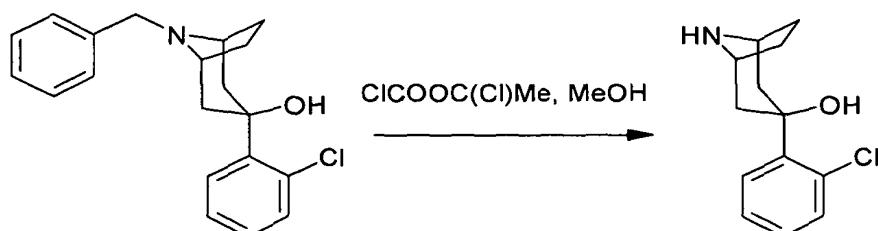


[0667]

[0668] 4-(2-클로로-페닐)-4-시아노-페페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.25 g, 0.78 mmol)를 디옥산 (4 N, 1 mL) 중에 염화수소 용액에 용해하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 증발에 의해 제거하였다. 고체는 에테르로부터 분쇄하여 황색 고체로서 표제 화합물(0.178 g)을 얻었다. LCMS m/z 221.2 [M+H]⁺. R.T. = 2.18 분 (분석법 4).

[0669] 합성 42

[0670] 3-(2-클로로-페닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올

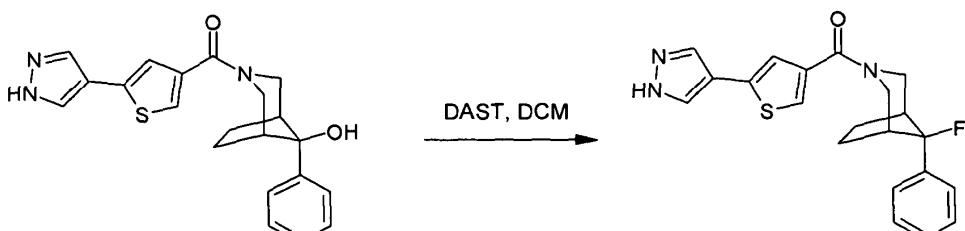


[0671]

[0672] 8-벤질-3-(2-클로로-페닐)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(0.30 g, 0.93 mmol)을 메탄올(5 mL) 중에 용해하고 1-클로로에틸클로로포르메이트(0.14 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 6 시간 동안 가열하고 냉각시켰다. 용액은 진공하에 증발에 의해 제거하고 잔사는 초산에틸로부터 아세테이트로 침전시켜 백색 고체(0.12 g, 56%)를 얻었다. LCMS m/z 287.2 [M+H]⁺. R.T. = 1.96 분 (분석법 4).

[0673] 합성 43

[0674] (8-플루오로-8-페닐-3-아자-비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-[5-(1H-페라졸-4-일)-티오펜-3-일]메탄온 (AA-39)



[0675]

[0676] DCM (2 mL) 중에 (8-하이드록시-8-페닐-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-[5-(1H-페라졸-4-일)-티오펜-3-일]메탄온(0.05 g, 0.12 mmol)을 질소 분위기 하에 -78°C로 냉각하였다. 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (0.05 mL)를 첨가하고 혼합물을 0.25 시간 동안 교반하고 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 물로 세척한 다음 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔사는 역상 HPLC로 정제하고 원하는 생성물을 함유하는 분획을 결합시키고 용매를 동결건조에 의해 제거하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.02 g)을 얻었다. LCMS m/z 382.1 [M+H]⁺. RT. = 4.25 분 (분석법 2).

[0677] 생물학적 방법

[0678] 세포 생체와 11 β -HSD1 효소 억제 분석

[0679] 화합물들은 다음의 프로토콜에 따라 수행된 신틸레이션 접근 어세이(SPA)에 의해 분석하였다.

[0680] HEK293 세포는 인간 11β -HSD1를 코딩하는 완전길이 유전자(full-length gene)를 함유하는 구조물로 안정하게 트랜스팩션 하여 HEK293/ 11β HSD1 세포를 생성하였다. 세포는 10% 송아지 태아혈청, 1% 글루타민 및 1% 페니실린 및 스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 중에 정기적으로 배양하였다. 분석 전에, 세포는 96-웰 폴리-D-Lys 피복된 편평 바닥 마이크로플레이트에서 2×10^4 세포/웰로 플레이트 하고 37°C에서 5% CO₂, 95% O₂중에 24시간 배양하였다. 각각의 웰에서 배지는 분석 직전에 제거하였다.

[0681] 시험하려는 화합물은 10 mM에서 DMSO중에 용해하고 0% DMSO를 함유하는 물 속에 연속으로 희석하였다. 10 μ l의 용적으로 희석된 화합물은 96-웰 V-바닥 마이크로플레이트의 웰에 첨가하였다. DMEM, 1% 글루타민, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신, 및 22 nM 3중 수소화 코르티손의 용액을 제조하고 90 μ l을 분석 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 이 용액 (100 μ l/웰)을 세포를 함유하는 플레이트에 옮겼다. 이어서 플레이트는 37°C에서 5% CO₂, 95% O₂ 중에 2 시간 동안 배양하였다.

[0682] 이러한 배양 후에, 50 μ l의 분석 용액을 96-웰 신틸레이션 마이크로플레이트의 각 웰에 옮겼다. 분석 완충액 (50 mM 트리스.HCl, pH 7.0; 300 mM NaCl; 1 mM EDTA, 5% 글리세롤) 중에 안티-코르티솔 항체로 예비 혼합된 안티-마우스 YSi SPA 비드로 이루어진 혼합물을 제조하고 50 μ l을 신틸레이션 마이크로플레이트의 각 웰에 옮겼다. 접착 스트립(adhesive strip)은 마이크로플레이트에 적용시키고 플레이트는 실온에서 적어도 2 시간 동안 약하게 교반한 다음 저속 원심분리로 간단하게 회전시켰다(spun). 플레이트는 96-웰 마이크로플레이트에 적합한 신틸레이션 카운터로 해독하였다. % 억제율의 계산에 있어서, 일련의 웰들은 분석 최대치 및 분석 최소치를 나타내는 플레이트에 첨가하였다: 즉 세포 없는 기질을 함유하는 한 세트(최소치) 및 임의의 화합물이 없는 세포 및 기질을 함유하는 다른 하나의 세트(최대치).

[0683] 상기 화합물들에 대한 중간억제농도(C₅₀) 값은 GraphPad Prism® 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 각각의 화합물에 대한 용량 반응 곡선은 4개의 파라미터 로지스틱 방정식에 적합한 분획 억제로서 플롯하였다.

[0684] 세포 생체와 11β -HSD2 효소 억제 분석

[0685] 11β -HSD2의 억제율을 측정함에 있어서, 인간 11β -HSD2를 코딩하는 완전길이 유전자로 안정하게 트랜스팩트 된 CHO 세포를 사용하였다. 분석은 1×10^5 세포/웰을 함유하는 96-웰 마이크로플레이트에서 수행하였다. 대조군 및 화합물은 각각의 웰에서 최종 DMSO 농도가 1%가 되도록 상기와 같이 플레이트 하였다. 분석을 개시하기 위하여, 1% 글루타민, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신, 및 22nM 분쇄된 코르티솔을 함유하는 HAS F-12 배지의 용액 90 μ l을 분석 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 이어서 플레이트를 37°C에서 16시간 동안 5% CO₂, 95% O₂중에 배양하였다.

[0686] 분석 용액은 글라스튜브로 옮기고 20 μ l 초산 에틸을 각각의 튜브에 첨가하였다. 각각의 튜브를 완전하게 소용돌이 시키고 분쇄된 스테로이드를 함유하는 상부 층을 새로운 유리관으로 옮겼다. 용매는 질소 가스의 흐름 하에 65°C에서 가열 블록 내에 상기 관을 놓고 증발시켰다. 20 μ l 에탄올을 건조 샘플의 각각에 첨가하고 간단하게 소용돌이 시켰다. 각각의 샘플을 실리카 TLC 플레이트로 적용시키고 상기 플레이트를 전조사켰다. 상기 플레이트를 92% 클로로포름 : 8% 에탄올을 함유하는 유리 탱크에 수직으로 놓고 용매는 플레이트를 올리게 하였다. 플레이트는 건조하고, 영상 카세트에 넣고 트리튬 영상 플레이트로 1-2일간 오버레이 하였다. 각각의 샘플에서 효소 억제의 량은 포스포이미저(phosphoimager)를 사용하여 기질 및 생성물 스폿의 세기를 측정함으로써 결정하였다.

[0687] 억제제에 대한 IC₅₀값은 11β -HSD1에 대해 기술된 바와 같이 결정하였다.

[0688] 생체와 인간 간장 마이크로좀 안정성 분석

[0689] 화합물의 생체내 대사를 예측하기 위하여, 생체와 인간 간장 마이크로좀으로 배양된 화합물의 안정성을 측정하였다. 인간 간장 마이크로좀 제제는 -80°C에서 저장하고 사용 전에 얼음에 해동하였다. 해동된 마이크로좀을 pH 7.4인 50mM 인산 나트륨 중에 2 mg/mL의 농도로 희석하였다. 참조 및 시험 화합물은 100% DMSO 중에 10mM 스톡(stock)으로 제조하고, 사용 전에 아세토니트릴 중에 1mM로 희석하였다. 각각의 화합물을 다음과 같이 3회 시험

하였다:

[0690] $4\mu\text{l}$ 의 시험 또는 참조 화합물을 24-웰 마이크로플레이트의 웰에 첨가하고 0.5 mL 의 4mM NADPH를 첨가하였다. 이어서 플레이트를 실온에서 10 분간 쉐이커(shaker)에 옮겼다. $30\mu\text{l}$ 의 화합물/NADPH 용액을 96-마이크로플레이트의 웰에 옮기고 37°C 에서 5 분간 배양하였다. $30\mu\text{l}$ 의 인간 간장 마이크로좀 (37°C 에서 5분간 예비 배양됨)은 화합물/NADPH 용액을 함유하는 웰에 첨가하고 플레이트를 선택된 시간 (전형적으로 0 내지 30분) 동안 배양하였다. 반응은 $60\mu\text{l}$ 의 빙냉 $300\mu\text{m}$ 트리클로로 초산을 첨가하여 정지시켰다. 플레이트는 실온에서 5분간 1000 rpm 으로 원심분리하고 상등액은 질량 분광 분석을 위해 새로운 96-웰 v-바닥 마이크로플레이트의 벽에 옮겼다.

[0691] 샘플은 TSQ 양자 발견 탄데姆 질량 분석계(TSQ Quantum Discovery Tandem Mass Spectrometer) 및 관측 액체 크로마토그램(Thermo, Hemel-Hempstead, 영국)으로 분석하였다. $10\mu\text{l}$ 의 각 샘플은 $0.5\text{ mL}/\text{분}$ 의 유동속도에서 $60\%:40\%$ 메탄올: 5 mM 초산 암모늄으로 구성된 유동 상에서 주입하였다. 사용된 칼럼은 $5\mu\text{m}$ 입자 크기를 갖는 BDS 하이퍼실(hypersil), C18, $50\text{ X }2.1\text{ mm}$ 이었다.

[0692] 각각의 화합물은 3000V 의 스프레이 전압 및 300°C 의 모세관 온도 및 투브 렌즈에 대한 값으로 조정하고 CID 및 생성물 이온을 결정하였다.

[0693] 각각의 화합물에 대한 피크 영역은 0 및 30분동안 샘플에서 3회 측정하고 각각의 평균을 보고하였다. 30분 후에 잔류하는 비율은 30분 후의 샘플의 평균 피크 영역을 0 분에서의 평균 피크 영역으로 나눔으로써 계산하였다. RSD는 각각의 화합물에 대해 10% 또는 그 이하이었다.

래트에서 약물 동력학

[0695] 특정 화합물의 약물 동력학(pharmacokinetics)은 수컷 Sprague Dawley 래트에 정맥내 투여(1 mg/kg) 및 경구 투여(10 mg/kg) 이후에 결정하였다. 투여 용액은 각각의 화합물을 2% DMSO, 38% PEG-400 및 60% (0.9%) NaCl과 혼합하여 제조하였다. 용액은 투여 전에 $0.2\mu\text{m}$ 여과기를 통과시켰다.

[0696] 투여 후 및 적절한 시점에서, 혈액 샘플은 측면 꼬리 정맥으로부터 취하고 EDTA로 전처리된 투브로 옮겼다. 혈액샘플은 LCMS로 모체화합물에 대해 측정하고 잔류하는 모체 화합물의 량을 측정하였다. 비-컴파트먼트 분석은 WinNonlin™ 소프트웨어를 사용하여 데이터에 적용시켜 각각의 화합물에 대한 약물 동력학적 파라미터를 결정하였다.

생물학적 데이터

세포 생체외 효소 억제 데이터

[0699] 다음의 화합물은 상술한 세포 생체외 효소 억제 분석: AA-01 내지 AA-41, 및 BB-01 내지 BB-15를 사용하여 시험하였다.

[0700] 시험한 화합물의 모두는 약 $10\mu\text{M}$ 미만의 11β -HSD1에 대한 IC_{50} 을 갖는다. 화합물중 많은 것은 약 $1\mu\text{M}$ 미만의 11β -HSD1에 대한 IC_{50} 을 갖는다. 화합물 중 많은 것은 약 $500\mu\text{M}$ 미만의 11β -HSD1에 대한 IC_{50} 을 갖는다.

[0701] 일반적으로, 11β -HSD2 대 11β -HSD1의 IC_{50} 비는 적어도 약 5 이상, 및 많은 경우에 10 이상이다. 예를 들면, 상기 화합물들의 일부에 대한 데이터는 다음의 표에 나타낸다.

화합물 번호	표 1 생체외 효소억제 데이터	
	11 β -HSD1(HEK293)에 대한 IC ₅₀	11 β -HSD2(CHO)에 대한 IC ₅₀
AA-01	208 nM	> 10,000 nM
AA-04	44 nM	> 10,000 nM
AA-06	21 nM	> 10,000 nM
AA-08	10 nM	> 10,000 nM
AA-12	99 nM	> 10,000 nM
AA-15	110 nM	> 10,000 nM
AA-18	104 nM	> 10,000 nM
AA-22	38 nM	> 10,000 nM
AA-30	15 nM	> 10,000 nM
AA-33	19 nM	> 10,000 nM
AA-36	42 nM	> 10,000 nM
AA-37	35 nM	> 10,000 nM
BB-03	107 nM	> 10,000 nM
BB-08	114 nM	> 10,000 nM
BB-11	638 nM	> 10,000 nM

[0702]

[0703] 다음의 화합물들은 500 nM (0.5 μ M) 또는 그 미만의 11 β -HSD1(HEK293)에 대한 IC₅₀을 갖는다: AA-01, AA-02, AA-04, AA-05, AA-06, AA-07, AA-08, AA-09, AA-11, AA-12, AA-13, AA-14, AA-15, AA-16, AA-18, AA-21, AA-22, AA-23, AA-24, AA-25, AA-26, AA-27, AA-28, AA-29, AA-30, AA-31, AA-33, AA-34, AA-36, AA-37, AA-38, AA-40, BB-03, BB-04, BB-05, BB-07, BB-08, BB-09, BB-12, BB-14 및 BB-15.

[0704]

다음의 화합물들은 500 nM (0.5 μ M) 이상 및 1000 nM (1 μ M) 또는 그 미만의 11 β -HSD1(HEK293)에 대한 IC₅₀을 갖는다: AA-03, AA-17, AA-32, AA-35, BB-01, BB-06, BB-10, BB-11 및 BB-13.

[0705]

다음의 화합물들은 1000 nM (1.0 μ M) 이상 및 10 μ M 또는 그 미만의 11 β -HSD1(HEK293)에 대한 IC₅₀을 갖는다: AA-10, AA-19, AA-20, AA-39, AA-41 및 BB-02.

[0706]

인간 간장 마이크로좀 안정성 데이터

[0707]

화합물들의 일부에 대한 데이터는 다음 표에 나타낸다:

화합물 번호	표 2 인간 간장 마이크로좀 안정성 데이터	
	30분에서 % 잔류 모체	(a)
AA-01	+++	
AA-02	+++	
AA-04	+++	
AA-05	+++	
AA-06	+++	
AA-07	+++	
AA-08	++	
AA-09	+++	
AA-15	++	
AA-16	+	
AA-17	+++	
AA-18	++	
AA-22	+++	
AA-30	++	
AA-33	+	
AA-36	+	
AA-37	++	
BB-01	+++	
BB-03	+	
BB-04	++	
BB-05	++	
BB-06	+++	
BB-07	+	
BB-08	++	
BB-13	+++	

(a) 30분 후에 잔류모체 : 0-30% +; 31-60% ++; 61-100% +++.

[0708]

생체내 투여된 화합물들은 통상적으로 주로 간장에서 및 보다 적게 내장에서 주로 일어나는 대사를 한다. 상기 화합물의 대사는 전형적으로 몸으로부터 모체 화합물보다 더욱 신속하게 없어지는 극성 종을 발생시킨다. 체내에서 화합물의 농도를 증가시키는 한 가지 방법은 간장 (및 내장)에서 그의 대사를 감속하며 따라서 몸으로부터

그의 제거를 감소시키는 것이다. 특정의 화합물이 경구적으로 투여되어 내장 벽에서 대사가 일어나는 경우, 화합물의 대사를 느리게 하면 또한 내장을 통해 그의 흡수를 증가시켜 경구 생체 이용률 증가를 유도한다. 화합물이 대사 안정성을 증가시키고 화합물의 제거를 낮추면 체내에 화합물의 농도를 유지하는 것을 보조하며 또한 화합물의 작용 기간을 연장할 수 있기 때문에 바람직하다.

[0710] 인간 간장 마이크로좀으로 화합의 배양은 통상 생체내 화합물의 대사를 예측하는데 사용된다. 높은 마이크로좀 안정성을 갖는 화합물은 이것이 흔히 증가된 생체내 약물동력학적 프로필과 상호 관계하기 때문에 일반적으로 유리하다.

[0711] 인간 마이크로좀 안정성 분석에서 시험된 대부분의 PPPT 화합물은 높은 마이크로좀 안정성(61-100% 잔류 모체 화합물)을 갖는다. 더 적은 화합물은 중간 정도의 마이크로좀 안정성 (31-60% 잔류 모체 화합물)을 가지며 또한 더 적은 화합물은 낮은 마이크로좀 안정성(0-30%)을 갖는다.

[0712] 래트 약물동력학적 데이터

[0713] 화합물들의 일부에 대한 데이터는 다음 표에 나타낸다:

표 3 래트 약물동력학적 데이터	
화합물 번호	%F ^(b)
AA-01	+++
AA-02	+++
AA-04	+++
AA-06	++
AA-08	+++
AA-17	+++

[0714] [0715] ^(b)% 생체 이용률(%F): 0-10% +; 11-30% ++; 31-100% +++

[0716] 시험된 PPPT 화합물의 대부분의 래트에서 생체 이용률(%F)는 30% 이상이다.

[0717] 전술한 내용은 본 발명의 원리, 바람직한 실시양태, 및 작용양상을 설명하였다. 그러나 본 발명은 논의된 특정의 실시양태로 제한되는 것으로 해석해서는 안 된다. 대신에, 상술한 실시양태는 제한적인 것보다는 예시적인 것으로 간주 되어야 하며 또한 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 당해 분야의 기술자들에 의해 이들 실시양태에서 변형이 이루어질 수 있다는 것으로 인식되어야 한다.

참조문헌

[0719] 다수의 문헌들이 본 발명 및 발명이 속하는 기술상태를 더욱 충분하게 기술하고 개시하기 위하여 상기에 인용되어 있다. 이들 문헌들의 충분한 인용이 하기에 제공된다. 이들 문헌들의 각각은 개개의 문헌들이 참고로 포함되도록 구체적으로 및 개별적으로 나타내는 것과 마찬가지로 본 개시내용에 그의 전체가 여기에서 참고로 포함된다.

[0720] Andrews, R.C., et al., 2003, "Effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 88, pp. 285-291.

[0721] Christy, C., et al., 2003, "Glucocorticoid action in mouse aorta; localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and effects on responses to glucocorticoids in vitro," *Hypertension*, Vol. 42, pp. 580-587.

[0722] Cooper, M.S., et al., 2000, "Expression and functional consequences of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone," *Bone*, Vol. 27, pp. 375-381.

[0723] Eckhardt et al., 2010, "Aryl- and Heteroarylcarbonyl derivatives of substituted nortropanes, medicaments containing such compounds and their use", international patent publication number WO 2010/023161 A1 published 04 March 2010.

[0724] Hadoke, P.W.F., et al., 2001, "Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase," Circulation, Vol. 104, pp. 2832-2837.

[0725] Kotelevtsev, Y.V., et al., 1997, "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid inducible responses and resist hyperglycaemia on obesity and stress," Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 94, pp. 14924-14929

[0726] Masuzaki, H., et al., 2001, "A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome," Science, Vol. 294, pp. 2166-2170.

[0727] Moisan, M. P., et al., 1990, "11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase bioactivity and messenger RNA expression in rat forebrain: localization in hypothalamus, hippocampus, and cortex," Endocrinology, Vol. 127, pp. 1450-1455.

[0728] Morton, N.M., et al., 2001, "Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice," J. Biol. Chem., Vol. 276, pp. 41293-41300.

[0729] Morton, N.M., et al., 2004, "Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice," Diabetes, Vol. 53, pp. 931-938.

[0730] Paterson, J.M., et al., 2004, "Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice," Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 101, pp. 7088-7093.

[0731] Rask, E., et al., 2001, "Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity," J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 86, pp. 1418-1421.

[0732] Rauz, S., et al., 2001, "Expression and putative role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes within the human eye," Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 42, pp. 2037-2042.

[0733] Sandeep, T.C., et al., 2004, "11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics," Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 101, pp. 6734-6739.

[0734] Seckl, J.R., Walker, B.R., 2001, "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action," Endocrinology, Vol. 142, pp. 1371-1376.

[0735] Small, G.R., et al., 2005, "Preventing local regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis," Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 102, pp. 12165-12170.

[0736] Walker, B.R., et al., 1991, "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase in vascular smooth muscle and heart: implications for cardiovascular responses to glucocorticoids," Endocrinology, Vol. 129, pp. 3305-3312.

[0737] Walker, B.R., et al., 1995, "Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation," J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 80, pp. 3155-3139.

[0738] Yau, J.L.W., et al., 2001, "Lack of tissue glucocorticoid reactivation in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice ameliorates age-related learning impairments," Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 98, pp. 4716-4721.