

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 401/12
A61K 31/40

(11) 공개번호 특1999-0072124
(43) 공개일자 1999년09월27일

(21) 출원번호	10-1998-0704442	(87) 국제공개번호	WO 1997/21703
(22) 출원일자	1998년06월13일	(87) 국제공개일자	1997년06월19일
번역문제출일자	1998년06월13일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/19443		
(86) 국제출원출원일자	1996년12월10일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아		
(30) 우선권주장	60/008,634 1995년12월14일 미국(US) 9603369.1 1996년02월16일 영국(GB) 603369.1 1996년02월16일 영국(GB)		
(71) 출원인	머크 앤드 캄파니 인코포레이티드 폴락 돈나 엘. 미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126애쉬톤 윌레이스 티		
(72) 발명자	미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 골렛 마크 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 츄 린 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 피셔 마이클 에이치 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 지로트라 나린다 엔 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 린 피터 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 왈쉬 토마스 에프 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126 위브랏트 매튜 제이 미국 뉴저지주 07065 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126		
(74) 대리인	이병호		

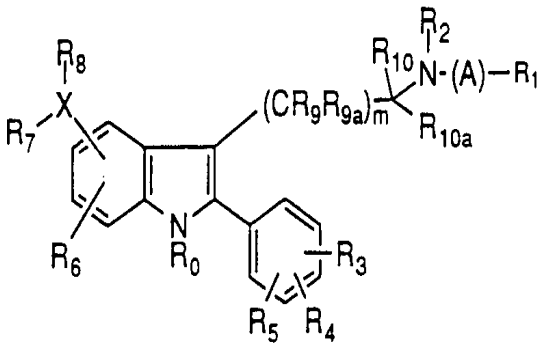
심사청구 : 없음

(54) 고나도트로핀 방출 호르몬의 길항제

요약

GnRH의 길항제로서 유용하고, 또한 그 자체로서 남성 및 여성 모두에서의 각종 성 호르몬 관련 상태 및 기타 상태의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 기술되어 있다.

화학식 I



명세서

배경기술

황체 형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH)으로서 지칭되기도 하는, 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH)은 사람 생식에서 중요한 역할을 하는 10-펩티드이다. 상기 호르몬은 시상하부로 부터 방출되고 뇌하수체선에 작용하여 황체 형성 호르몬(LH) 및 여포-자극 호르몬(FSH)의 생합성 및 분비를 자극한다. 뇌하수체선으로 부터 방출된 LH는 남성과 여성 모두에서 생식선 스테로이드 생성을 조절하는데 1차적으로 관여하는 반면, FSH는 남성에서 정자 형성을 조절하고 여성에서 여포 발달을 조절한다. GnRH 작용제 및 길항제는 LH/FSH 방출의 억제가 요구되는 특정 상태를 치료하는데 효과적임이 입증되었다. 특히, GnRH-기제 치료제는 자궁내막증, 자궁 유섬유, 다낭 난소 질환, 춘정숙발증 및 몇몇 생식선 스테로이드-의존성 신형성, 특히 전립선, 유방 및 난소 암의 치료에 효과적임이 입증되었다. 또한, GnRH 작용제 및 길항제는 수정 기술을 조력하는데 다양하게 이용되며, 남성 및 여성 모두에서 잠재적인 임신조절구제로서 연구되어 왔다. 또한, 이들은 뇌하수체 항생식선 세포 선종, 수면 장애(예: 수면 질식), 피자극성 장 증후군, 월경전기 증후군, 양성 전립선 과형성, 및 조모증의 치료에 있어서, 성장 호르몬 결핍 아동 및 낭창의 쥐 모델의 성장 호르몬 치료의 보조제로서 유용할 수 있음이 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 칼슘, 포스페이트 및 골 대사의 장애를 치료 및 예방하기 위하여, 특히 GnRH 길항제에 의한 치료중의 골 손실을 예방하기 위하여 비스포스포네이트(비스포스포산) 및 기타 제제, 예를 들면 성장 호르몬 분비 촉진제(예: MK-0677)와 혼합하여 사용하거나, GnRH 길항제에 의한 치료중의 골 손실 또는 성기능부전증, 예를 들면 열 섬광(hot flashes)의 예방 및 치료를 위하여 에스트로겐, 프로게스테론, 안티에스테론, 안티프로게스틴 및/또는 안드로겐과 혼합하여 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 5 α -리덕타제 2 억제제, 예를 들면 피나스테라이드 또는 에프리스테라이드; 5 α -리덕타제 1 억제제, 예를 들면 4,7 β -디메틸-4-아자-5 α -콜레스탄-3-온, 3-옥소-4-아자-4,7 β -디메틸-16 β -(4-클로로페녹시)-5 α -안드로스탄 및 3-옥소-4-아자-4,7 β -디메틸-16 β -(페녹시)-5 α -안드로스탄 [참조: WO 93/23420 및 WO 95/11254]; 5 α -리덕타제 1 및 5 α -리덕타제 2의 이중 억제제, 예를 들면 3-옥소-4-아자-17 β -(2,5-트리플루오로메틸페닐-카바모일)-5 α -안드로스탄 [참조: WO 95/07927]; 안티안드로겐(예: 플루타미드, 카소텍스 및 시프로테론 아세테이트) 및 알파-1 차단제(예: 프라조신, 테라조신, 독사조신, 탐솔로신 및 알푸조신)와 함께 투여될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물을 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 호르몬 또는 성장 호르몬 분비 촉진제와 혼합 사용하여 성장 호르몬 결핍 아동의 청춘기를 지연시키고, 이로써 골단이 융합되고 청춘기에서 성장이 멈추기 전에 상기 아동이 계속적으로 신장할 수 있도록 해준다.

현재의 GnRH 길항제는 GnRH-유사 10-펩티드로서, 이는 무시할 수 있을 정도의 경구 활성 때문에, 일반적으로 정맥내 또는 피하로 투여된다. 이들은 통상적으로 1, 2, 3, 6 및 10 위치에서 아미노산 치환체를 갖는다.

비-펩티드 GnRH 길항제는 경구 투여할 수 있는 이점을 제공한다. 비-펩티드 GnRH 길항제는 문헌[참조: 유럽 특허권 제0 219 292호, De, B. et al., J. Med. Chem., 32, 2036-2038(1989), WO 95/28405, WO 95/29900 및 EP 0679642; 이상 모두 Takeda Chemical Industries, Ltd.의 소유임]에 기술되어 있다.

당업계에서 공지된 치환된 인돌에는 하기의 특허 및 특허원에 기술된 것들이 포함된다. 미국 특허 제 5,030,640호에는 강력한 β -작용제인 알파-헤테로사이클릭 에탄올 아미노알킬 인돌이 기술되어 있다. 미국 특허 제 4,544,663호에는 남성용 피임제로서 유용한 것으로 주장되고 있는 인돌아민 유도체가 기술되어 있다. WO 90/05721에는 항-당뇨병제, 항-비만제 및 항-아테롬성 동맥경화증제로서 유용한 알파-아미노-인돌-3-아세트산이 기술되어 있다. 프랑스 특허 제 2,181,559호에는 진정제성, 신경이완제성, 진통제성, 저혈압제성, 항세로토닌성 및 항아드레날린성 활성을 지닌 인돌 유도체가 기술되어 있다. 벨기에 특허 제 879381호에는 고혈압, 레이노 질환 및 편두통을 치료하는데 사용되는 심장혈관계인 3-아미노알킬-1H-인돌-5-티오아미드 및 카복사미드 유도체가 기술되어 있다.

발명의 요약

본 발명은 남성 및 여성에서의 각종 성-호르몬 관련 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 GnRH의 비-펩티드 길항제인 화합물 및 이의 제조방법 및 상기 화합물을 포함하는 포유동물용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

호르몬 GnRH의 길항제로서의 활성 때문에, 본 발명의 화합물은 남성 및 여성 모두에서 각종 성-호르몬 관련 상태를 치료하는데 유용하다. 이들 상태에는 자궁내막증, 자궁 유섬유, 다낭 난소 질환, 조모증, 춘

정숙발증, 전립선, 유방 및 난소 암과 같은 생식선 스테로이드-의존성 신형성, 뇌하수체 항생식선 세포선종, 수면 질식, 피자극성 장 증후군, 월경전기 증후군 및 양성 전립선 과형성이 포함된다. 또한, 이들은 성장 호르몬 결핍 및 짧은 체세의 치료 보조제로서 유용하고, 전신 홍반성 낭창의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 시험관내 수정에서, 및 임신조절구제로서 유용하다. 또한, 본 화합물은 자궁 내막증 및 유성유를 치료하고 피임하는데 있어서 안드로겐, 에스트로겐, 프로게스테론, 안티에스트로겐 및 안티프로게스토겐과 혼합되어 사용될 수 있다. 또한, 이들은 테스토스테론 또는 기타 안드로겐 또는 안티프로게스토겐과 혼합되어 남성 임신조절구제로서 사용될 수 있다. 또한, 본 화합물은 자궁 유성유를 치료하는데 있어서, Enalapril 또는 Captopril과 같은 안기오텐신-전환 효소 억제제, Losartan과 같은 안기오텐신 II-수용체 길항제 또는 레닌 억제제와 혼합하여 사용할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 갈증, 포스페이트 및 골 대사의 장애를 치료 및 예방하기 위하여, 특히 GnRH 길항제에 의한 치료중의 골 손실을 예방하기 위하여 비스포스포네이트(비스포스포산) 및 기타 제제와 혼합하여 사용하거나, GnRH 길항제에 의한 치료중의 골 손실 또는 성기능부전증, 예를 들면 열 성광의 예방 또는 치료를 위하여 에스트로겐, 프로게스테론 및/또는 안드로겐과 혼합하여 사용할 수 있다.

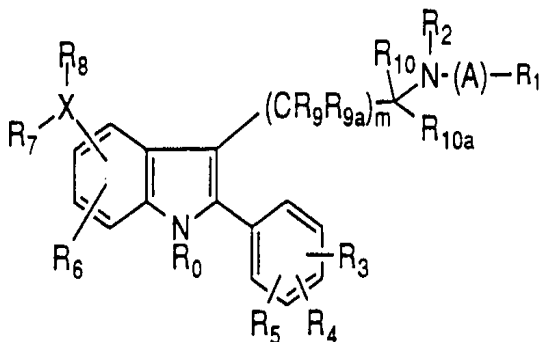
또한, 본 발명의 화합물은 5α -리덕타제 2 억제제, 예를 들면 피나스테라이드 또는 에프리스테라이드; 5α -리덕타제 1 억제제, 예를 들면 4,7 β -디메틸-4-아자- 5α -콜레스탄-3-온, 3-옥소-4-아자-4,7 β -디메틸-16 β -(4-클로로페녹시)- 5α -안드로스탄 및 3-옥소-4-아자-4,7 β -디메틸-16 β -(페녹시)- 5α -안드로스탄[참조: WO 93/23420 및 WO 95/11254]; 5α -리덕타제 1 및 5α -리덕타제 2의 이중 억제제, 예를 들면 3-옥소-4-아자-17 β -(2,5-트리플루오로메틸페닐-카바모일)- 5α -안드로스탄[참조: WO 95/07927]; 안티안드로겐(예: 플루타미드, 카소텍스 및 시프로테론 아세테이트) 및 알파-1 차단제(예: 프라조신, 테라조신, 독사조신, 탐솔로신 및 알푸조신)와 함께 투여될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물을 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 호르몬 또는 성장 호르몬 분비 촉진제와 혼합 사용하여 성장 호르몬 결핍 아동의 청춘기를 지연시키고, 이로써 골단이 융합되고 청춘기에서 성장이 멈추기 전에 상기 아동이 계속적으로 신장할 수 있도록 해준다.

발명의 상세한 설명

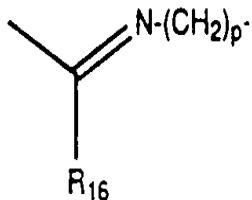
본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염 및/또는 수화물, 적당한 경우 이의 기하학적 또는 광학적 이성질체 또는 라세미체 혼합물에 관한 것이다.

화학식 I



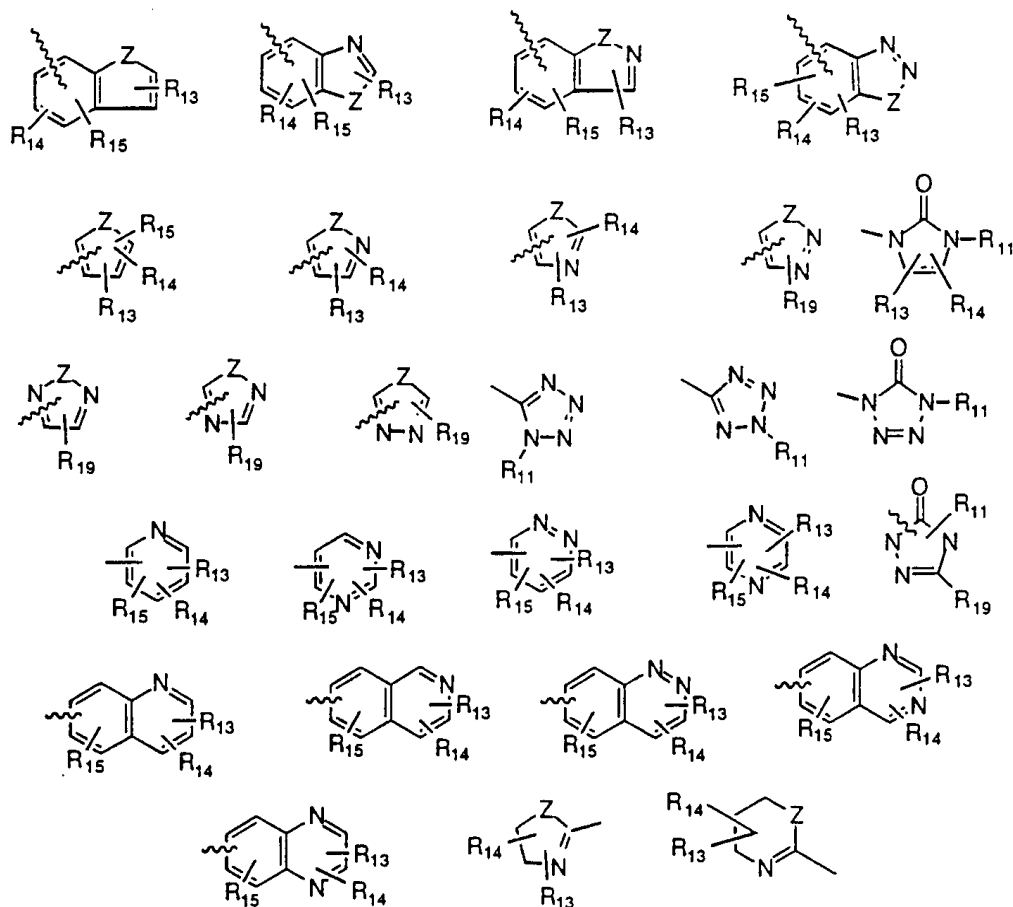
상기식에서,

A는 C_1 - C_6 알킬, 치환된 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬, 치환된 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_3 - C_6 알케닐, 치환된 C_3 - C_6 알케닐, C_3 - C_6 알키닐, 치환된 C_3 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_0 - C_5 알킬-S(O) $_n$ - C_0 - C_5 알킬, C_0 - C_5 알킬-O- C_0 - C_5 알킬, C_0 - C_5 알킬-NR $_{18}$ - C_0 - C_5 알킬(여기서, R $_{18}$ 과 C_0 - C_5 알킬은 연결되어 환



을 형성할 수 있다) 또는 단일 결합이고,

R $_0$ 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 치환된 C_1 - C_6 알킬(여기서, 치환체는 하기 정의된 바와 같다), 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬(여기서, 치환체는 R $_3$, R $_4$ 및 R $_5$ 에서 정의된 바와 같다)이고,



R₁은

이고;

R₂는 수소, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 아릴, 치환된 아릴, 알킬-OR₁₁, C₁-C₆(NR₁₁R₁₂), C₁-C₆(CONR₁₁R₁₂) 또는 C(NR₁₁R₁₂)NH이고,

R₂ 및 A는 함께 5 내지 7원의 환을 형성하고;

R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, CN, 니트로, C₁-C₃ 퍼플루오로알킬, C₁-C₃ 퍼플루오로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, R₁₁O(CH₂)_p-, R₁₁C(O)O(CH₂)_p-, R₁₁OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR₁₇ (여기서, R₁₇은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₃ 퍼플루오로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다), -(CH₂)_pC(O)NR₁₁R₁₂ 또는 할로겐이고,

R₃ 및 R₄는 함께 3 내지 7개 탄소원의 카보사이클릭 환 또는 N, O 및 S중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

R₆은 수소, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 치환된 아릴, C₁-C₃ 퍼플루오로알킬, CN, NO₂, 할로겐, R₁₁O(CH₂)_p-, NR₁₂C(O)R₁₁, NR₁₂C(O)NR₁₁R₁₂ 또는 SO_nR₁₁이고,

R₇은 수소, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 단 X가 수소 또는 할로겐이 아닌 경우 R₇은 부재하고,

R₈은 수소, C(O)OR₉, C(O)NR₁₁R₁₂, NR₁₁R₁₂, C(O)R₁₁, NR₁₂C(O)R₁₁, NR₁₂C(O)NR₁₁R₁₂, NR₁₂S(O)₂R₁₁, NR₁₂S(O)₂NR₁₁R₁₂, OC(O)R₁₁, OC(O)NR₁₁R₁₂, OR₁₁, SO_nR₁₁, S(O)_nNR₁₁R₁₂, C₁-C₆ 알킬 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 단 X가 수소 또는 할로겐이 아닌 경우 R₈은 부재하거나,

R₇ 및 R₈은 함께 3 내지 7원의 카보사이클릭 환을 형성하고,


R₉ 및 R_{9a}는 m이 0이 아닌 경우, 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬이거나,

R₉ 및 R_{9a}는 m이 0이 아닌 경우, 함께 3 내지 7원의 카보사이클릭 환 또는 $\text{C}=\text{O}$ 을 형성하고,

R₉ 및 A는 m이 0이 아닌 경우, 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R₁₀ 및 R_{10a}는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된

아르알킬이거나,

R_{10} 및 R_{10a} 는 함께 3 내지 7원의 카보사이클릭 환 또는  을 형성하고,

R_9 및 R_{10} 은 m 이 0이 아닌 경우, 함께 3 내지 7개 탄소원자의 카보사이클릭 환 또는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_9 및 R_2 는 m 이 0이 아닌 경우, 함께 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{10} 및 R_2 는 함께 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{10} 및 A는 함께 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 3 내지 7원의 카보사이클릭 환 또는 3 내지 7개의 원자를 포함하는 치환된 카보사이클릭 환이고,

R_{11} 및 R_{12} 는 함께 비치환되거나 치환된 3 내지 7원의 환을 형성할 수 있고,

R_{13} 은 수소, OH, NR_7R_8 , $NR_{11}SO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $NR_{11}SO_2$ (치환된 C_1-C_6 알킬), $NR_{11}SO_2$ (아릴), $NR_{11}SO_2$ (치환된 아릴), $NR_{11}SO_2(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬, $SO_2NR_{11}(C_1-C_6)$ 알킬, SO_2NR_{11} (치환된 C_1-C_6 알킬), SO_2NR_{11} (아릴), SO_2NR_{11} (치환된 아릴), $SO_2NR_{11}(C_1-C_3)$ 퍼플루오로알킬, $SO_2NR_{11}(C(O)C_1-C_6)$ 알킬, $SO_2NR_{11}(C(O)-치환된 C_1-C_6)$ 알킬, $SO_2NR_{11}(C(O)-아릴)$, $SO_2NR_{11}(C(O)-치환된 아릴)$, $S(O)_n(C_1-C_6)$ 알킬, $S(O)_n$ (치환된 C_1-C_6 알킬), $S(O)_n$ (아릴), $S(O)_n$ (치환된 아릴), C_1-C_3 퍼플루오로알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알콕시, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, COOH, 할로겐, NO_2 또는 CN이고,

R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, CN, 니트로, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, $R_{11}O(CH_2)_p-$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p-$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pS(O)_{n1}R_{17}$ (여기서, R_{17} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다), $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 또는 할로겐이고;

R_{16} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 $N(R_{11}R_{12})$ 이고,

R_{18} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$ 이고,

R_{19} 는 R_{13} 또는 R_{14} 의 정의와 같고,

X는 수소, 할로겐, N, O, $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 치환된 C_2-C_6 알키닐이고, X가 수소 또는 할로겐인 경우 R_7 및 R_8 은 부재하고, X가 O, $S(O)_n$, $C(O)$, 또는 $CR_{11}R_{12}$ 인 경우 단지 R_7 또는 R_8 만이 가능하고,

Z는 O, S 또는 NR_{11} 이고,

m은 0 내지 3이고,

n은 0 내지 2이고,

p는 0 내지 4이고,

알킬, 알케닐 및 알키닐 치환체는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 하이드록시, 옥소, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 플루오로, $C(O)OR_{11}$, 아릴 C_1-C_3 알콕시, 치환된 아릴 C_1-C_3 알콕시중에서 선택되고, 아릴 치환체는 R_3 , R_4 및 R_5 에서 정의된 바와 같다.

다른 언급 또는 지시가 없는 한, 하기의 정의는 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐서 적용될 것이다.

특정 변형체(예: 아릴, 헤테로아릴, R_1 , 등)가 특정 구성체 또는 화학식 I 중에 1개 이상 존재하는 경우, 각각 존재하는 곳에서의 이의 정의는 그밖의 존재하는 모든 곳에서의 정의와는 별개이다. 또한, 치환체 및/또는 변형체의 조합은 이러한 조합의 결과 안정한 화합물이 생성되는 경우에만 허용될 수 있다.

'알킬'이란 용어는 특정 수의 탄소 원자를 갖는, 측쇄 및 직쇄 모두의 포화 탄화수소 그룹, 예를 들면 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노나닐, 데실, 운데실, 도데실; 및 이의 이성체, 예를 들면 이소프로필(i-Pr), 이소부틸(i-Bu), 2급-부틸(s-Bu), 3급-부틸(t-Bu), 이소펜탄, 이소헥산 등을 포함하는 것으로 이해된다.

'아릴'이란 용어는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 바람직하게는, 아릴은 페닐이다.

'할로겐' 또는 '할로'란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함하는 것으로 이해된다.

본원에서 사용된 바와 같이, '조성물'이란 용어는 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물은 물론 특정 양의 특정 성분의 배합 결과 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 모든 생성물을 포함하는 것으로 이해

된다.

연결 그룹 A는 벤조-융합된 헤테로사이클릭 그룹의 모든 환을 포함하는, 헤테로방향족 그룹의 이용가능한 탄소 또는 헤테로원자중의 어느 하나에 결합될 수 있고, 마찬가지로, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅도 헤테로방향족 그룹 R₁의 이용가능한 탄소 원자중의 어느 하나에 결합될 수 있다.

또한, 전술한 헤테로사이클릭 그룹의 다수는 하나 이상의 토우토머형으로 존재할 수 있다는 것이 당업자에 익히 공지되어 있다. 이러한 모든 토우토머는 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 이해된다.

본 발명의 광학적 이성질체 형, 즉 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물(예: 라세미체) 및 각각의 에난티오머 또는 부분입체이성질체도 포함된다. 이들 각각의 에난티오머는 통상적으로 광회전에 따라 지정되는데, 이들은 (+) 및 (-), (L) 및 (D), (l) 및 (d)의 기호 또는 이의 조합으로 표시된다. 또한, 이들 이성질체는, 이의 절대 공간 형태에 따라, 각각 좌 및 우를 상징하는 (S) 및 (R)로 지정될 수 있다.

각각의 광학적 이성질체를, 통상의 분석 공정, 예컨대 적당한 광학적 활성산으로 처리하고, 부분입체이성질체를 분리한 후 목적하는 이성질체를 회수하여 제조할 수 있다. 또한, 각각의 광학적 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.

또한, 주어진 화학식 또는 화학명은 약제학적으로 허용되는 이의 부가염 및 용매 화합물(예: 수화물)을 포함한다.

그 자체가 효과적인 본 발명의 화합물은 안정성, 결정화의 편리성, 용해도의 증가 및 기타 원하는 특성을 위하여 약제학적으로 허용되는 이의 부가염의 형태로 제형화되고 투여될 수 있다.

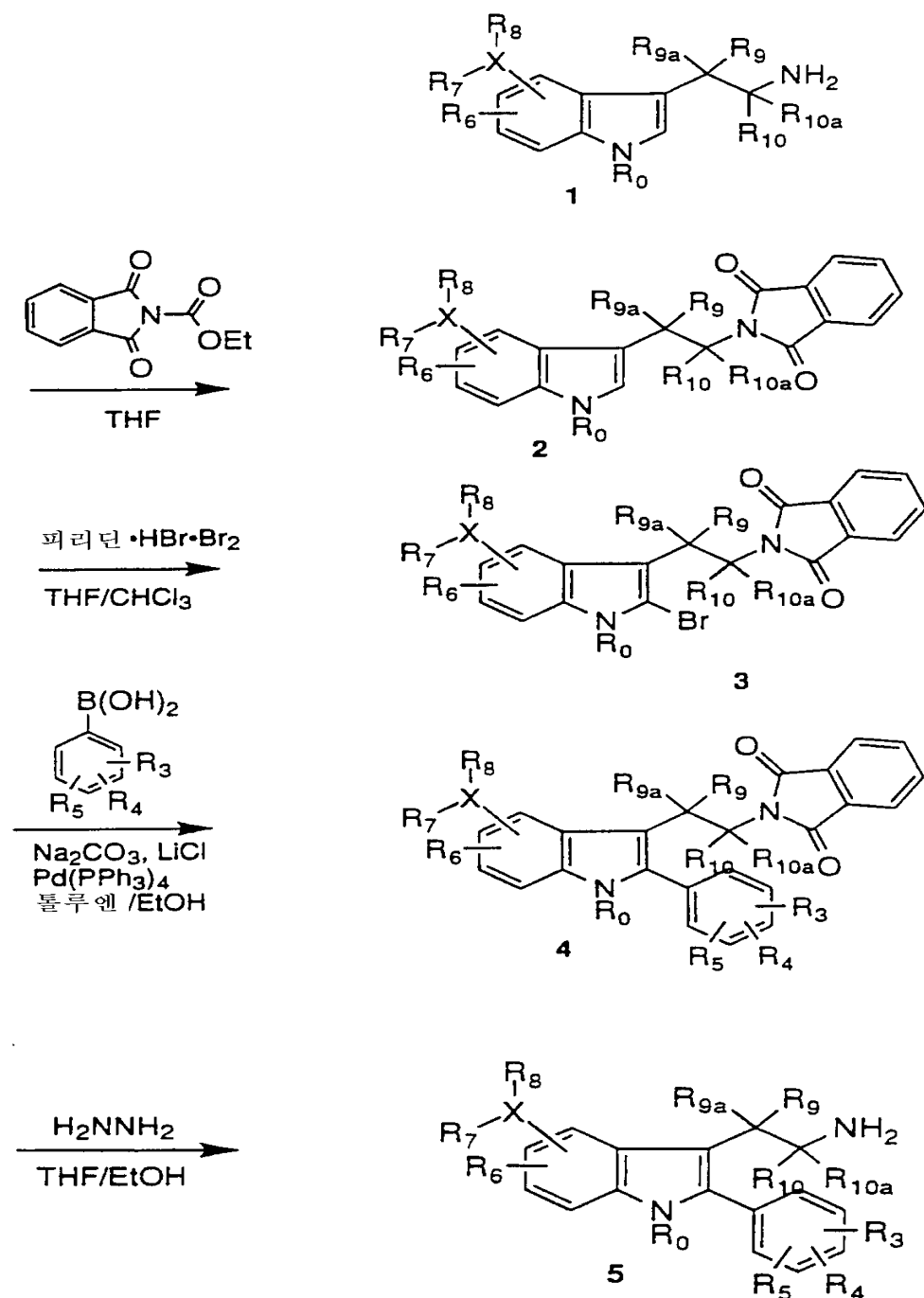
본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. '약제학적으로 허용되는 염'이란 용어는 모든 허용되는 염, 예를 들면 염산, 질산, 황산, 인산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 말레산, 석신산, 말론산, 메탄 설폰산 등의 산염을 포함하는 것으로 이해되는데, 이는 용해도 또는 가수분해성을 개선시키기 위한 투여형으로서 사용하거나 지속적 방출 또는 프로-드럭 제형으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 특정한 작용기에 따라, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 아연과 같은 양이온; 및 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루타민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 및 테트라메틸암모늄 하이드록사이드와 같은 염기로 부터 형성된 것들이 포함된다. 이들 염은 표준 공정으로써, 예를 들면 유리 산을 적당한 유기 또는 무기 염기와 반응시키거나, 유리 염기를 적당한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

또한, 산(-COOH) 또는 알콜 그룹이 존재할 경우, 약제학적으로 허용되는 에스테르, 예를 들면 메틸, 에틸, 부틸, 아세테이트, 말레에이트, 피발로일옥시메틸 등이 사용될 수 있고, 이들 에스테르는 용해도 또는 가수분해성을 개선시키므로, 지속적 방출 또는 프로-드럭 제형으로서 사용할 수 있다는 것이 당업계에 공지되어 있다.

본 발명의 화합물은 화학식 I 에 입체화학적으로 표시된 중심외에 키랄 중심을 가지므로, 라세메이트, 라세미체 혼합물 및 각각의 에난티오머 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있으며, 이러한 모든 이성질체형 및 이의 혼합물은 본 발명의 범위내에 포함된다. 게다가, 본 발명의 화합물의 결정형의 일부는 다형(polymorph)으로서 존재할 수 있으며, 이들도 마찬가지로 본 발명의 범위내에 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물의 일부는 물 또는 통상의 유기 용매와 용매 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 용매 화합물은 본 발명의 범위내에 포함된다.

본 발명의 화합물은 하기의 반응식에 의해 제조된다. 모든 치환체는 다른 언급이 없는 한, 상기 정의의 바와 같다.

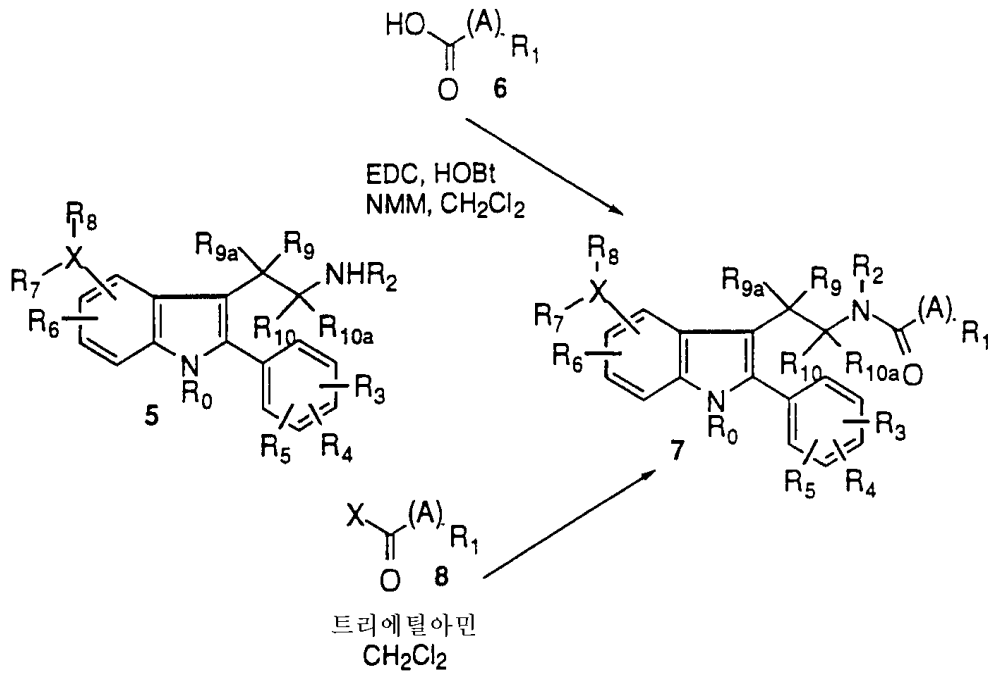
반응식 A



반응식 A

반응식 A에 제시된 바와 같이, 트립타민(1)을 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 유기 용매중에서 N-카복시프탈이미드로 20 내지 65°C의 온도, 바람직하게는 65°C에서 12 내지 48시간 동안 처리하면, 상응하는 N-프탈이미도트립타민 유도체(2)가 수득된다. 추가로, N-프탈이미도트립타민 유도체(2)를, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 브롬화제, 예를 들면 피리디늄 하이드로브로마이드 퍼브로마이드, 피롤리돈 하이드로트리브로마이드 등으로 0 내지 25°C에서 30분 내지 4시간 동안 처리하여 개질시키면, 2-브로모트립타민(3)이 수득된다. 브로마이드(3)를, 톨루엔, 벤젠, 에탄올, 프로판올 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 용매중에서 팔라듐(0) 촉매, 수성 탄산나트륨 등과 같은 약 염기, 리튬 클로라이드와 같은 클로라이드원을 사용하여, 아릴보론산(문헌[참조: Gronowitz, S.; Hornfeldt, A.-B.; Yang, Y.-H. Chem. Scr. 1986, 26, 311-314]에 기재된 바와 같이 실질적으로 제조됨)과 25 내지 100°C, 바람직하게는 80°C의 온도에서 1 내지 6시간 동안 반응시키면, 2-아릴트립타민 유도체(4)가 수득된다. 최종적으로, 메탄올 또는 에탄올과 같은 불활성 용매중에서 수성 히드라진으로 0 내지 25°C의 온도에서 4 내지 24시간 동안 화합물(4)를 처리하여 프탈이미도 그룹을 제거하면, 트립타민(5)이 수득된다.

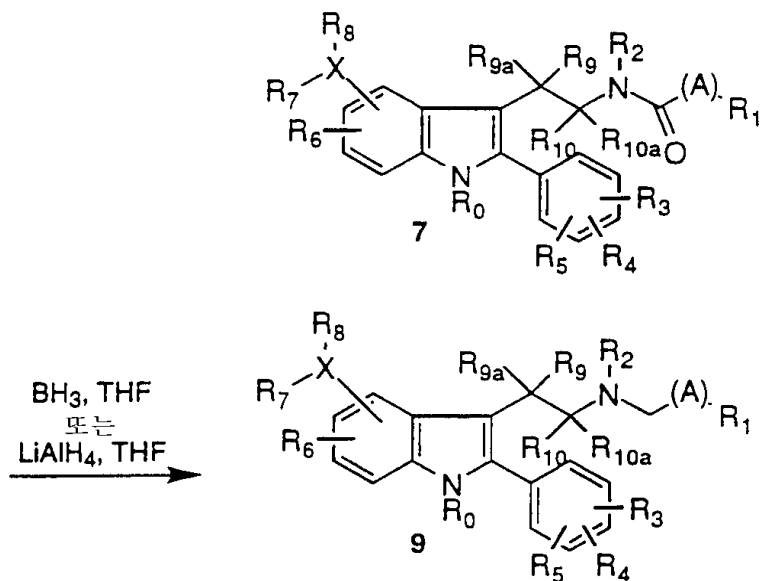
반응식 B



반응식 B

반응식 B에 제시된 바와 같이, 2-아릴트립타민을, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디에틸포름아미드 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 및 3급 아민 염기, 예를 들어 N-메틸모르폴린(NMM), 트리에틸아민 등의 존재 또는 부재하에 커플링제인 1-(3-디에틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 등을 사용하여, 카복실산 형(6)과 실온 또는 거의 실온에서 3 내지 24시간 동안 축합시키면, 상응하는 아미드 유도체(7)가 수득된다. 다른 한편으로, 2-아릴트립타민(5)을, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르 등과 같은 유기 불활성 용매중의 활성 에스테르 또는 산 클로라이드 형(8) 및 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등과 같은 3급 아민 염기로 0 내지 25°C의 온도에서 30분 내지 4시간 동안 처리하면, 화합물(7)이 수득된다.

반응식 C

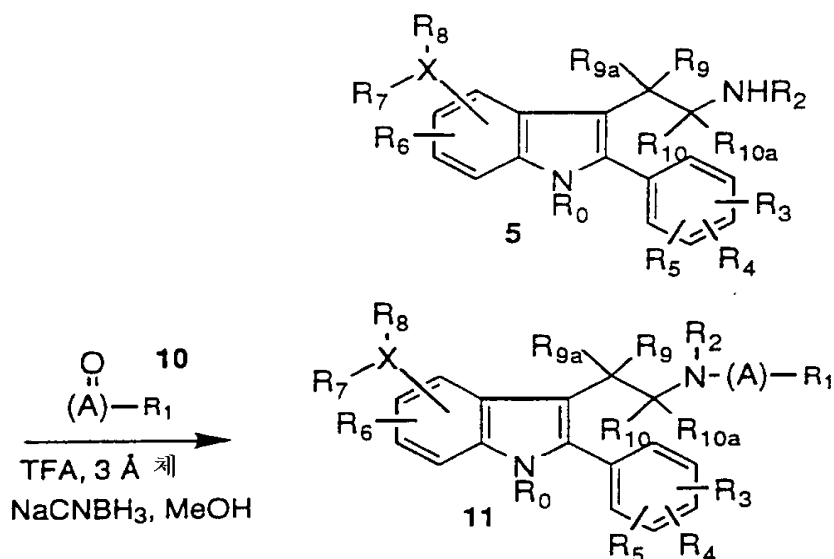


반응식 C

반응식 C에 제시된 바와 같이, 아미드 카보닐(7)을, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 1,4-디옥산 등

과 같은 불활성 유기 용매중에서 보란, 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 상응하는 하이드라이드원으로 25 내지 100°C, 바람직하게는 65°C에서 1 내지 8시간 동안 처리하여 환원시키면, 상응하는 아민 화합물 (9)이 수득된다.

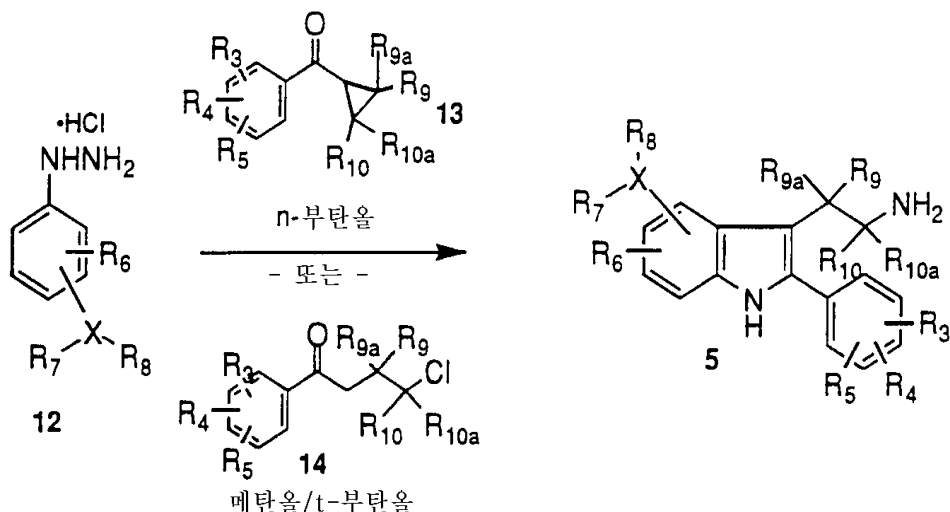
반응식 D



반응식 D

반응식 D에 제시된 바와 같이, 2-아릴트립타민(5)을, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름, 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 건조제, 예를 들면 3 Å 분자 체(sieve) 또는 마그네슘 설페이트 및 하이드라이드원, 예를 들어 나트륨 보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하거나 사용하지 않으면서 약산, 예를 들면 트리플루오로아세트산(TFA), 아세트산 등의 존재하에 알데하이드 또는 케톤 형(10)으로 0 내지 25°C의 온도에서 1 내지 12시간 동안 처리하여 개질시키면, 상응하는 2급 또는 3급 아민 유도체(11)가 수득된다.

반응식 E

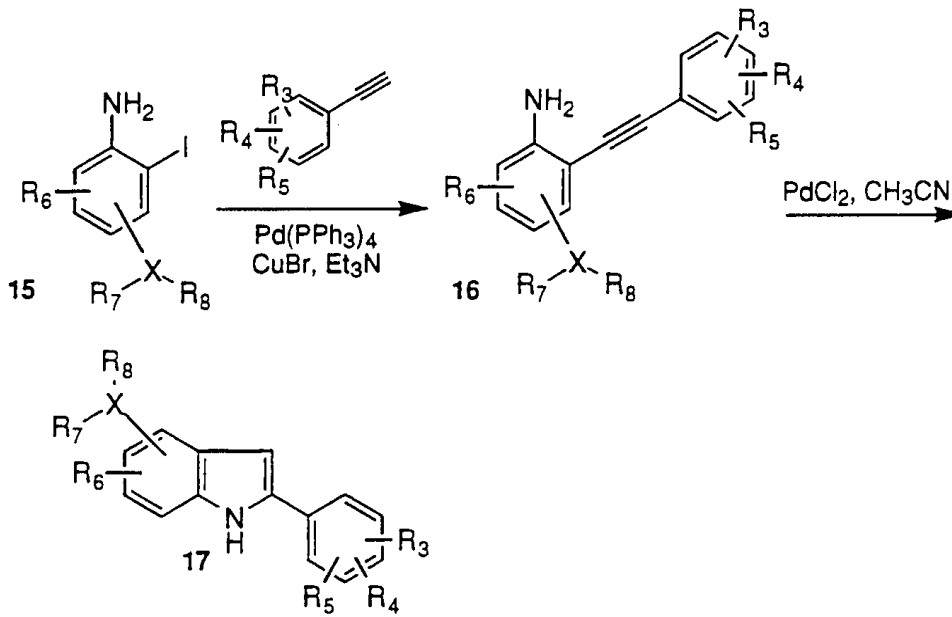


반응식 E

반응식 E에 제시된 바와 같이, 아릴하이드라진 또는 아릴하이드라진 하이드로클로라이드(12)를, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올, 바람직하게는 n-부탄올과 같은 극성 유기 용매중에서 아릴사이클로프로필케톤 형(13)으로 70 내지 120°C의 온도에서 8 내지 24시간 동안 처리하면, 2-아릴트립타민(5)이 수득된다. 다른 한편으로, 아릴하이드라진 또는 아릴하이드라진 하이드로클로라이드(12)를, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올, 또는 이의 혼합물과 같은 극성 유기 용매중에서 이탈 그룹(클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 0-메탄설포네이트, 0-트리플루오로메탄설포네이트 등)을 4-위치에 포함하는 아릴부틸 케톤 형(14)으로 실온에서 30분 내지 2시간 동안

처리하고, 이어서 65 내지 100℃에서 4 내지 24시간 동안 가열하면, 2-아릴트립타민(5)이 생성된다.

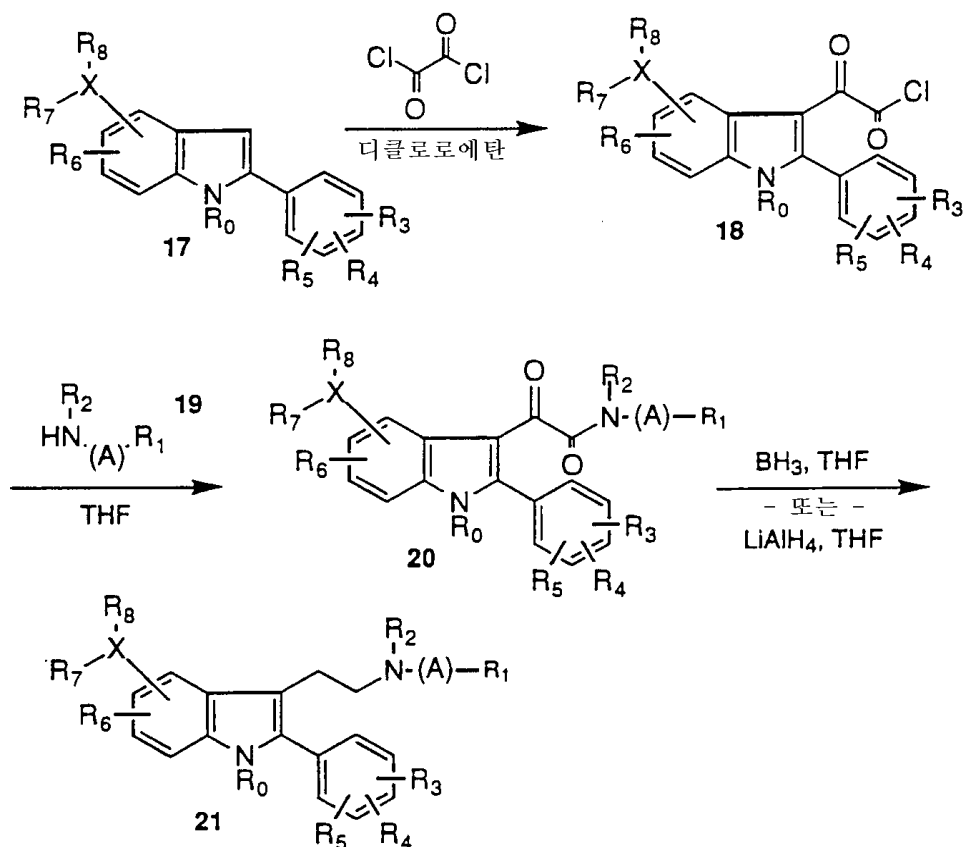
반응식 F



반응식 F

반응식 F에 제시된 바와 같이, 요오도아닐린 형(15)을, 트리에틸아민과 같은 불활성 유기 용매중에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 적당한 팔라듐(0) 촉매 및 브롬화 구리와 같은 구리(I) 할라이드의 존재하에, 아릴 아세틸렌과 50 내지 88℃의 온도에서 30분 내지 5시간 동안 반응시키면, 디아릴아세틸렌(16)이 수득된다. 추가로, 아세틸렌(16)을, 아세토니트릴과 같은 불활성 유기 용매중에서 팔라듐(II) 촉매, 예를 들면 팔라듐(II) 클로라이드 또는 팔라듐(II) 아세테이트로 50 내지 82℃의 온도에서 30분 내지 6시간 동안 처리하여 개질시키면, 2-아릴인돌(17)이 수득된다.

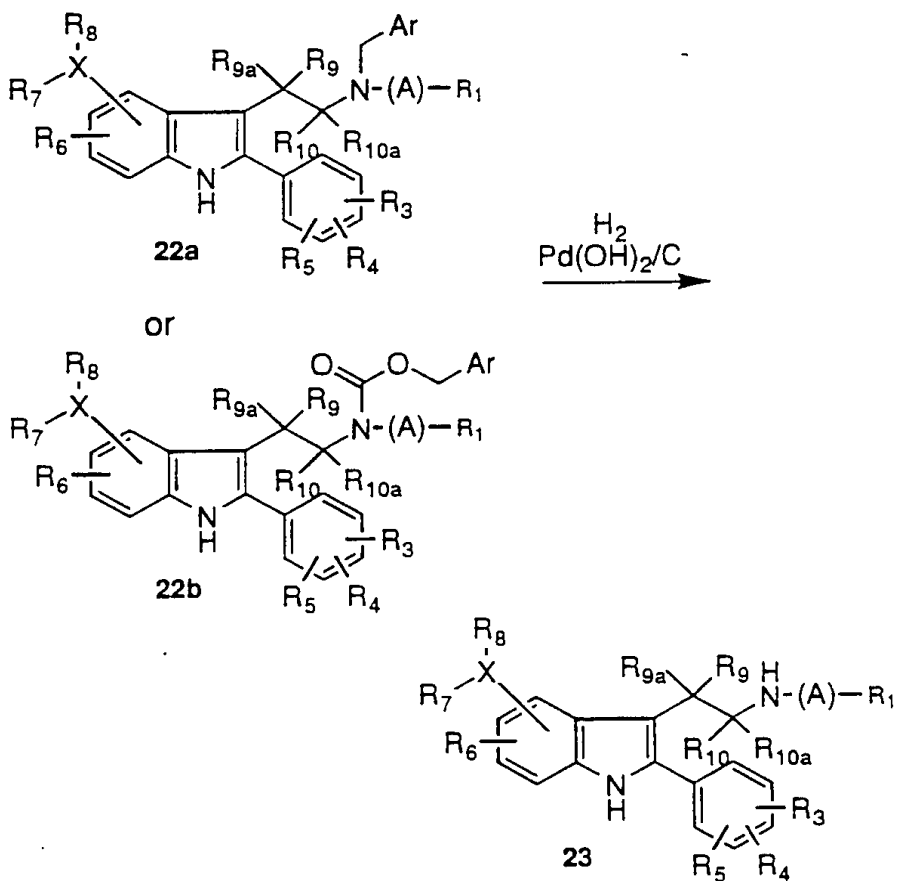
반응식 G



반응식 G

반응식 G에 제시된 바와 같이, 2-아릴인돌(17)을, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 테트라하이드로푸란 등과 같은 불활성 유기 용매중에서 또는 이러한 용매없이 옥살릴 클로라이드로 25 내지 65 °C의 온도에서 3 내지 24시간 동안 처리하면, 아실클로라이드 부가물(18)이 수득된다. 이러한 조 생성물(18)을, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등과 같은 불활성 용매중에서 아민 형(19) 및 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 피리딘 등과 같은 아민 염기와 0 내지 25 °C의 온도에서 30분 내지 4시간 동안 반응시키면, 아마이드 유도체(20)이 수득된다. 추가로, 아마이드(20)를, 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 유기 용매중에서 환원제, 예를 들면 보란 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드로 승온에서, 바람직하게는 환류하에 1 내지 5시간 동안 처리하여 개질시키면, 화합물(21)이 수득된다.

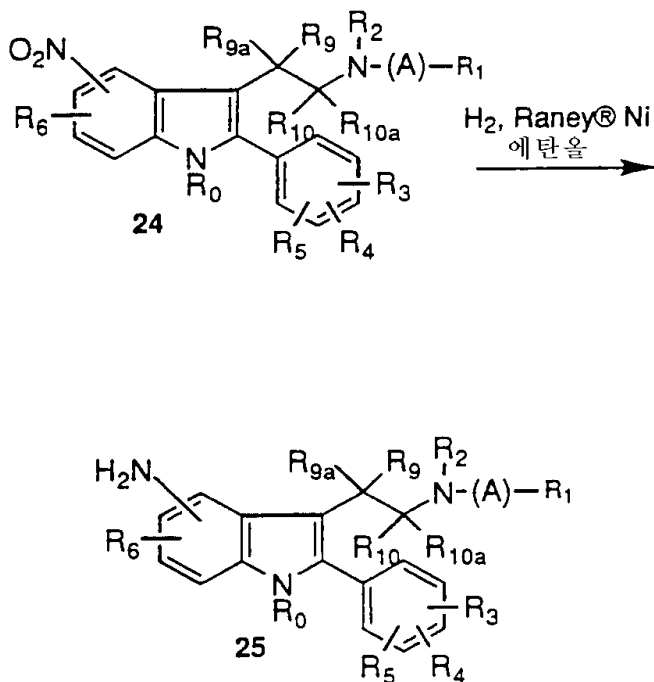
반응식 H



반응식 H

반응식 H에 제시된 바와 같이, N-벤질 유도체 형(22a) 또는 N-벤질옥시카보닐 유도체 형(22b)를, 30% 수성 아세트산과 같은 약산이 가해진 불활성 유기 용매, 예를 들면 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 또는 이의 혼합물 중에서 수소(1 atm) 및 적당한 촉매, 예를 들면 탄소상의 팔라듐, 탄소상의 팔라듐 하이드록사이드 등으로 10분 내지 3시간 동안 또는 아릴 그룹이 제거되어 2급 아민이 생성될 때까지 처리하여 환원시키면, 2급 아민 동족체(7)가 생성된다.

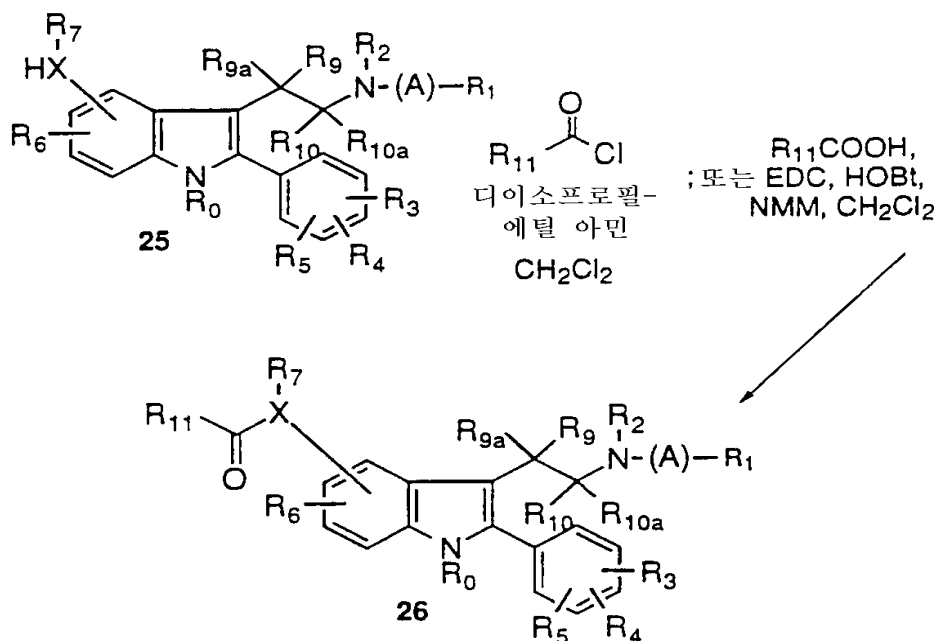
반응식 I



반응식 I

반응식 I에 제시된 바와 같이, 니트로인돌 형(24)을, 에탄올, 메탄올 등과 같은 불활성 유기 용매중에서 수소(1atm) 및 적당한 촉매, 예를 들면 Raney[®] 니켈로 실온에서 2 내지 12시간 동안 처리하면, 상응하는 아미노인돌 유도체(25)가 수득된다.

반응식 J

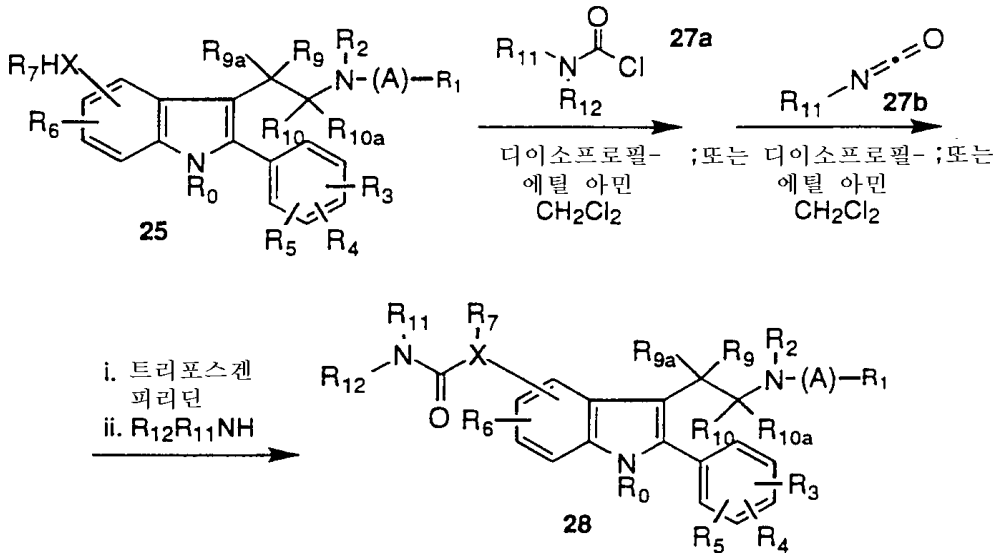


반응식 J

반응식 J에 제시된 바와 같이, 아미노- 또는 하이드록시인돌(25)을 다양한 조건하에 아실화시켜 개질시킬 수 있다. 예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로푸란 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서, 산 클로라이드, 산 무수물 또는 활성 에스테르 및 아민 염기, 예를 들면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등으로 0°C 내지 실온에서 1 내지 12시간 동안 화합물(25)을 처리하

면, 상응하는 아마이드 또는 에스테르 유도체(26)가 수득된다. 다른 한편으로, 화합물(25)을 통상적으로 사용되는 많은 탈수제중의 하나로 카복실산과 커플링시킬 수 있다. 예를 들면, 아미노인돌(25)을, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 및 N-메틸모르폴린(NMM), 트리에틸아민 등과 같은 3급 아민 염기의 존재 또는 부재하에 적당한 카복실산 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 등으로 실온 또는 거의 실온에서 3 내지 24시간 동안 처리하면, 상응하는 아마이드 또는 에스테르 유도체(26)가 수득된다.

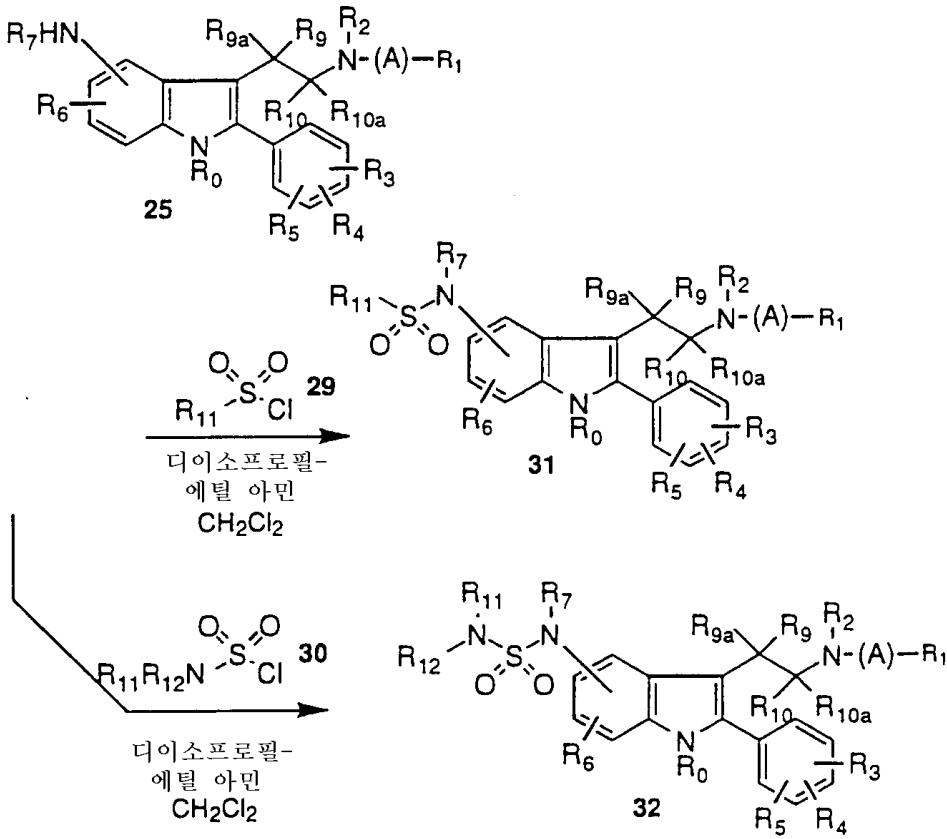
반응식 K



반응식 K

반응식 K에 제시된 바와 같이, 화합물(25)의 우레아 또는 카바메이트 유도체를, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 카바모일 클로라이드 형(27a)으로, 또는 달리 이소시아네이트 시약 형(27b)으로, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 등과 같은 아민 염기와 함께 0 내지 65°C의 온도에서 1 내지 72시간 동안 처리하면, 화합물(28)이 수득된다. 화합물(25)을, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등과 같은 불활성 용매중에서 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 등과 같은 아민 염기를 가하거나 가하지 않으면서 비스(친전자성) 시약, 예를 들면 포스겐, 트리포스겐, 1,1'-카보닐디이미다졸, N,N'-디석신이미딜 카보네이트 등으로 -20 내지 0°C의 온도에서 20분 내지 2시간 동안 처리하여 개질시킬 수 있다. 이후, 상기 반응 혼합물을 1- 또는 2-치환된 적당한 아민으로 -20 내지 -25°C에서 1 내지 5시간 동안 처리하면, 우레아 또는 카바메이트 동족체(28)가 수득된다.

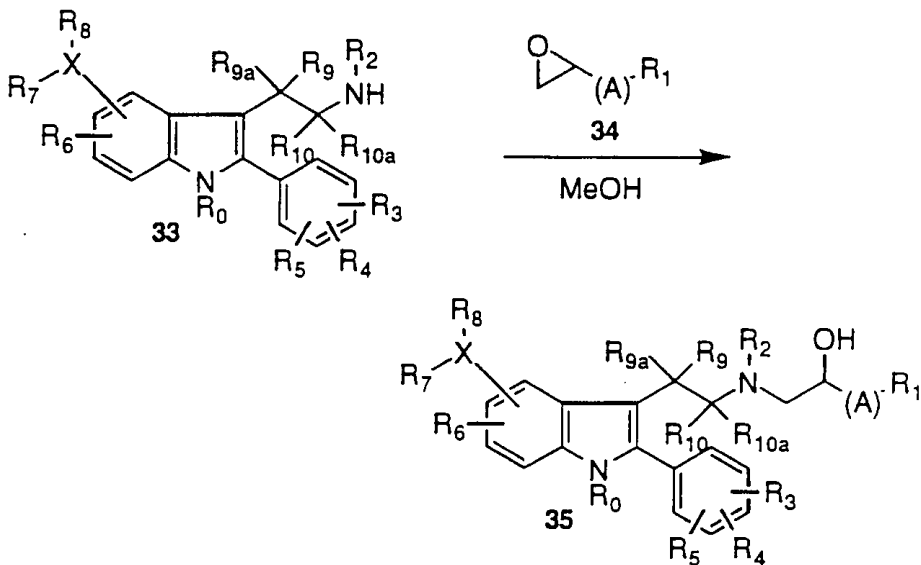
반응식 L



반응식 L

반응식 L에 제시된 바와 같이, 아민(25)을, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄 등과 같은 불활성 용매중에서 적당한 설폰일 클로라이드 형(29) 또는 설파밀 클로라이드 형(30)으로 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 등과 같은 아민 염기와 함께 -20 내지 25°C의 온도에서 20분 내지 2시간 동안 처리하여 개질시키면, 상응하는 N-설폰아미드(31) 또는 N-설파밀아미드(32) 유도체가 각각 수득된다.

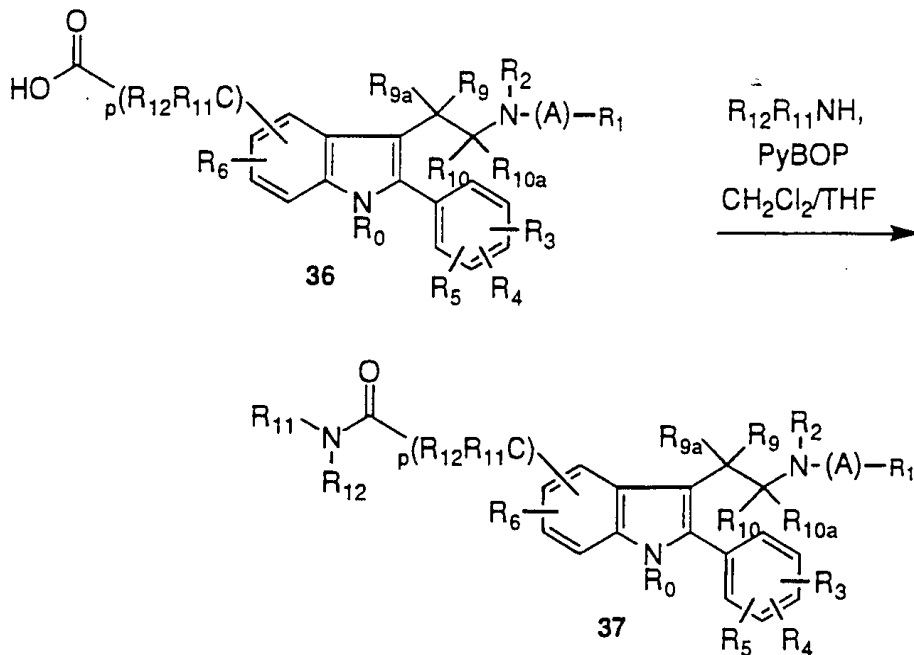
반응식 M



반응식 M

반응식 M에 제시된 바와 같이, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 3급-부탄올 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 2-아릴트립타민(33)을 화합물(34)와 같은 에폭사이드로 65 내지 110°C의 온도에서 8 내지 20시간 동안 처리하여 개질시키면, 상응하는 아미노-알콜(35) 유도체가 수득된다.

반응식 N



반응식 N

반응식 N에 제시된 바와 같이, 화합물(36)과 같은 산-함유 인돌 유도체의 아미드 유도체를, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 유기 용매중에서 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 및 3급 아민 염기, 예를 들면 N-메틸모르폴린(NMM), 트리에틸아민 등의 존재 또는 부재하에 적당한 아민($R_{12}R_{11}NH$) 및 적당한 커플링제, 예를 들면 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC), 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 등으로 실온 또는 거의 실온에서 3 내지 24시간 동안 처리하면, 상응하는 아미드 유도체(37)가 수득된다.

본 발명의 화합물은 남성 및 여성에서의 각종 성-호르몬 관련 상태를 치료하는데 유용하다. 이러한 유용성은 하기 시험관내 분석에서의 활성에 의해 입증된 바와 같이 신경-펩티드 호르몬 GnRH의 길항제로서 작용할 수 있는 이의 능력에 의해 명백해진다.

랫트 뇌하수체 GnRH 수용체 결합 분석

랫트 뇌하수체 조직으로부터 수득된 조 원형질막을, 소혈청 알부민(0.1%), [1-125]D-t-Bu-Ser6-Pro9-에틸 아미드-GnRH, 및 목적하는 농도의 시험 화합물을 포함하는 트리스 HCl 완충액(50mM, pH 7.5)에서 항온 처리한다. 이 분석 혼합물을 4°C에서 90 내지 120분간 항온처리한 후, 신속하게 여과하고 유리 섬유 필터를 통해 반복하여 세척한다. 막 결합 방사성 리간드의 방사능을 감마-계수기로 측정한다. 상기 자료로부터, 시험 화합물의 존재하에서 GnRH 수용체에 결합하는 방사성 리간드의 IC_{50} 를 산정한다.

내 방출 억제 분석

또한, 시험관내 내 방출 분석과 함께, GnRH 수용체 결합 분석으로 부터 활성 화합물의 길항제 활성(GnRH-유도된 내 방출)을 확인한다.

1. 샘플 제조

분석할 화합물을 DMSO중에서 용해 및 희석시킨다. 항온 배지중의 DMSO의 최종 농도는 0.5%이다.

2. 분석

Wistar 수컷 랫트(150 내지 200g)를 찰스 리버 래보라토리즈(월링톤, MA)로부터 구입한다. 랫트를 항온(25°C)에서 12시간 주, 12시간 야 사이클로 유지한다. 랫트의 먹이 및 물은 제한없이 공급될 수 있다. 상기 동물을 참수시켜 희생시키고, 뇌하수체선을 무균상태로 제거하고 50ml 폴리프로필렌 원심분리 튜브내의 한스-균형화 염 용액(Hank's Balanced Salt Solution; HBSS)에 넣는다. 수집 튜브를 5분간 250×g로 원심분리하고, HBSS를 흡기시켜 제거한다. 뇌하수체선을 1회용 페트리 플레이트로 옮기고 작은 칼로 잘게 썬다. 이어서, 잘게 썬 조직을, 0.2% 콜로게나제 및 0.2% 하이알루로니다제를 함유하는 HBSS의 3개의 연속적인 10ml 분획중에 조직 단편을 현탁시켜, 50ml의 1회용 원심분리 튜브로 옮긴다. 세포 분산액을 30분간 부드럽게 교반하면서 37°C에서 수욕을 수행한다. 항온처리 말엽에, 상기 세포를 피펫으로 20

내지 30회 흡기시키고, 분해되지 않은 뇌하수체 단편을 3 내지 5분간 정치시킨다. 현탁된 세포를 탈기시켜 제거한 뒤 5분간 1200g로 원심분리시킨다. 이어서, 상기 세포를 배양 배지에 재현탁시킨다. 분해되지 않은 뇌하수체 단편을 상기한 콜라게나제/하이알루로니다제 혼합물을 갖는 총 3개의 분해물과 같은 분해 효소의 30ml 분획으로 처리한다. 생성된 세포 현탁액을 수집하고, 계수하고 3×10^5 세포/ml의 농도로 희석시키고, 이 현탁액 1.0ml을 24-웰 트레이(Costar, Cambridge, MA)의 각 웰에 넣는다. 세포를 가슴된 5% CO₂ 내지 95% 공기 대기중에서 37°C로 3 내지 4일 동안 유지시킨다. 배양 배지는 0.37% NaHCO₃, 10% 말 혈청, 2.5% 태아 소 혈청, 1% 비-필수 아미노산, 1% 글루타민, 및 0.1% 겐타마이신을 함유하는 DMEM으로 이루어진다. 실험 당일에, 0.37% NaHCO₃, 10% 말 혈청, 2.5% 태아 소 혈청, 1% 비-필수 아미노산(100×), 1% 글루타민(100×), 1% 페니실린/스트렙토마이신(페니실린 10,000 단위 및 mI당 스트렙토마이신 10,000μg) 및 25mM HEPES(pH 7.4)을 함유하는 DMEM으로 실험을 시작하기 1 1/2 시간 전에 3회 세척하고, 상기 실험을 시작하기 직전에 2회 이상 세척한다. 2nM GnRH의 존재하에 시험 화합물을 함유하는 신선한 배지 1ml를 각 웰에 2회 가하여 LH 방출을 개시시킨다. 항온처리를 37°C에서 3시간 동안 수행한다. 항온처리 후, 배지를 제거하고 2,000×g로 15분간 원심분리하여 특정 세포 물질을 제거한다. 상층액을 제거하고, Dr. A.F. Parlow(Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA)로 부터 구입된 물질을 사용하여 이중 항체 RIA 공정으로 LH 함량에 대해 분석한다.

화학식 I의 화합물은 GnRH에 의해 영향 받은 다수 부위에서 유용하다. 이들은 성-호르몬 관련 상태, 성-호르몬 의존성 암, 양성 전립선 과영양 또는 자궁의 근종에 유용하다. 본 발명의 화합물의 투여로 부터 이득을 볼 수 있는 성-호르몬 의존성 암에는 전립선암, 자궁암, 유방암 및 뇌하수체 항생식선 세포 선종이 포함된다. 본 발명의 화합물의 투여로 부터 이득을 볼 수 있는 기타 성-호르몬 의존성 상태에는 자궁 내막증, 다낭 난소 질환, 자궁 유성유 및 춘정숙발증이 포함된다. 또한, 상기 화합물을, Enalapril 또는 Captopril과 같은 앙기오텐신-전환 효소 억제제, Losartan과 같은 앙기오텐신 II-수용체 길항제 또는 레닌 억제제와 혼합하여 자궁 유성유를 치료하는데 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 남성 및 여성 모두에서 임신 조절을 위한 피임제로서 및 시험관내 수정을 하는데 유용하고, 월경전기 증후군의 치료, 흥반성 난창의 치료, 조모증의 치료, 피자극성 장 증후군의 치료 및 수면 질환과 같은 수면 장애의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명 화합물의 또 다른 용도는 성장 호르몬 결핍 아동에서의 성장 호르몬 치료 보조제로서의 용도이다. 상기 화합물을, 성장 호르몬의 내생적 생성 및 방출을 증가시키는 성장 호르몬 또는 화합물과 함께 투여할 수 있다. 내생 성장 호르몬의 방출을 자극하는 특정 화합물이 개발되었다. 내생 성장 호르몬의 방출을 자극하는 것으로 공지된 펩티드에는 성장 호르몬 방출 호르몬, 성장 호르몬 방출 펩티드 GHRP-6 및 GHRP-1[참조: 미국 특허 제4,411,890호, PCT 특허 공보 제WO 89/07110호, 및 PCT 특허 공보 제WO 89/07111호] 및 GHRP-2[참조: PCT 특허 공보 제WO 93/04081호], 뿐만 아니라 헥사렐린[참조: J. Endocrinol Invest., 15(Suppl4), 45 (1992)]이 있다. 내생 성장 호르몬의 방출을 자극하는 기타 화합물이, 예를 들어 하기의 문헌에 기술되어 있다: 미국 특허 제3,239,345호, 미국 특허 제4,036,979호, 미국 특허 제4,411,890호, 미국 특허 제5,206,235호, 미국 특허 제5,283,241호, 미국 특허 제5,284,841호, 미국 특허 제5,310,737호, 미국 특허 제5,317,017호, 미국 특허 제5,374,721호, 미국 특허 제5,430,144호, 미국 특허 제5,434,261호, 미국 특허 제5,438,136호, EPO 특허 공보 제0,144,230호, EPO 특허 공보 제0,513,974호, PCT 특허 공보 제WO 94/07486호, PCT 특허 공보 제WO 94/08583호, PCT 특허 공보 제WO 94/11012호, PCT 특허 공보 제WO 94/13696호, PCT 특허 공보 제WO 94/19367호, PCT 특허 공보 제WO 95/03289호, PCT 특허 공보 제WO 95/03290호, PCT 특허 공보 제WO 95/09633호, PCT 특허 공보 제WO 95/11029호, PCT 특허 공보 제WO 95/12598호, PCT 특허 공보 제WO 95/13069호, PCT 특허 공보 제WO 95/14666호, PCT 특허 공보 제WO 95/16675호, PCT 특허 공보 제WO 95/16692호, PCT 특허 공보 제WO 95/17422호, PCT 특허 공보 제WO 95/17423호; Science, 260, 1640-1643(June 11, 1993); Ann. Rep. Chem., 28, 177-186(1993); Bioorg. Med. Chem. Ltrs., 4(22), 2709-2714(1994); 및 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7001-7005(July 1995).

본 배합물중에 사용되는 대표적인 바람직한 성장 호르몬 분비촉진제에는 하기의 것이 포함된다:

1) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

2) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄카보닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

3) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-벤젠설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

4)

N-[1(R)-[(3,4-디하이드로-스피로[2H-1-벤조피란-2,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

5) N-[1(R)-[(2-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로스피로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸-프로판아미드;

6) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(페닐메틸옥시)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

7) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(페닐메틸옥시)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드 메탄설폰네이트;

8) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(2',6'-디플루오로페닐메틸옥시)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

9) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐-5-플루오로스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-

2-(페닐메틸옥시)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

10) N-[1(S)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(페닐메틸티오)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

11) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-3-페닐프로필]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

12) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-3-사이클로헥실프로필]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

13) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-페닐부틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

14) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

15) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-메탄설폰닐-5-플루오로스피로[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

16) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1-(2-에톡시카보닐)메틸설폰닐스피로-[3H-인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드;

17) N-[1(R)-[(1,2-디하이드로-1,1-디옥소스피로[3H-벤조티오펜-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-(페닐메틸옥시)에틸]-2-아미노-2-메틸프로판아미드; 및

약제학적으로 허용되는 이의 염.

본 발명의 화합물은 갈슘, 포스페이트 및 골 대사의 장애를 치료 및 예방하기 위하여, 특히 GnRH 길항제에 의한 치료중의 골 손실을 예방하기 위하여 비스포스포네이트(비스포스포산) 및 기타 제제, 예를 들면 성장 호르몬 분비 촉진제(예: MK-0677)와 혼합하여 사용하거나, GnRH 길항제에 의한 치료중의 골 손실 또는 성기능부전증, 예를 들면 열 성광의 예방 및 치료를 위하여 에스트로겐, 프로게스테론 및/또는 안드로겐과 혼합하여 사용할 수 있다.

비스포스포네이트(비스포스포산)는 골 재흡수를 억제하는 것으로 공지되었고, 골 결석증의 치료에 유용하다[참조: 미국 특허 제4,621,077호, Rosini, et al.]

상기 문헌에는 골 재흡수와 관련된 질환의 치료 및 예방에 유용한 각종 비스포스포산이 기술되어 있다. 대표적 예를 하기의 문헌에서 발견할 수 있다: 미국 특허 제3,251,907호, 미국 특허 제3,422,137호, 미국 특허 제3,584,125호, 미국 특허 제3,940,436호, 미국 특허 제3,944,599호, 미국 특허 제3,962,432호, 미국 특허 제4,054,598호, 미국 특허 제4,267,108호, 미국 특허 제4,327,039호, 미국 특허 제4,407,761호, 미국 특허 제4,578,376호, 미국 특허 제4,621,077호, 미국 특허 제4,624,947호, 미국 특허 제4,746,654호, 미국 특허 제4,761,406호, 미국 특허 제4,922,007호, 미국 특허 제4,942,157호, 미국 특허 제5,227,506호, 미국 특허 제5,270,365호, EP0 특허 제0,252,504호, J. Org. Chem., 36, 3843(1971).

비스포스포산 및 할로비스포스포산의 제조는 당업계에 익히 공지되었다. 대표적 예를 상기 언급한 문헌에서 발견할 수 있으며, 이들 문헌에는 당해 화합물이 갈슘 또는 포스페이트 대사 장애의 치료에 있어서, 특히 골 재흡수의 억제제로서 유용한 것으로 기술되어 있다.

바람직한 비스포스포네이트는 하기 화합물의 그룹으로 부터 선택된다: 알렌드론산, 에티드론산, 클로드론산, 파미드론산, 티루드론산, 리체드론산, 6-아미노-1-하이드록시-핵실리덴-비스포스포산 및 1-하이드록시-3-(메틸펜틸아미노)-프로필리덴-비스 포스포산, 또는 임의의 약제학적으로 허용되는 이의 염.

특히 바람직한 비스포스포네이트는 알렌드론산(알렌드로네이트) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

특히 바람직한 비스포스포네이트는 알렌드로네이트 나트륨, 예를 들면 알렌드로네이트 나트륨 트리하이드레이트이다. 알렌드로네이트 나트륨은 FOSAMAX[®] 상표명하의 미국내 판매에 대한 당국의 승인을 얻었다.

또한, 본 발명의 화합물은 5 α -리덕타제 2 억제제, 예를 들면 피나스테라이드 또는 에프리스테라이드; 5 α -리덕타제 1 억제제, 예를 들면 4,7 β -디메틸-4-아자-5 α -콜레스탄-3-온, 3-옥소-4-아자-4,7 β -디메틸-16 β -(4-클로로페녹시)-5 α -안드로스탄 및 3-옥소-4-아자-4,7 β -디메틸-16 β -(페녹시)-5 α -안드로스탄[참조: WO 93/23420 및 WO 95/11254]; 5 α -리덕타제 1 및 5 α -리덕타제 2의 이중 억제제, 예를 들면 3-옥소-4-아자-17 β -(2,5-트리플루오로메틸페닐-카바모일)-5 α -안드로스탄[참조: WO 95/07927];

안티안드로겐(예: 플루타미드, 카소덱스 및 시프로테론 아세테이트) 및 알파-1 차단제(예: 프라조신, 테라조신, 독사조신, 탐솔로신 및 알푸조신)와 함께 투여될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물을 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 호르몬 또는 성장 호르몬 분비 촉진제와 혼합 사용하여 성장 호르몬 결핍 아동의 청춘기를 지연시키고, 이로써 골단이 융합되고 청춘기에서 성장이 멈추기 전에 상기 아동이 계속적으로 신장할 수 있도록 해준다.

활성제가 별개의 투여 제형인 하나 이상의 활성제와의 혼합 치료의 경우, 활성제는 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분의 투여는 다른 제제의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다.

활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 경구용으로 적합한 형태, 예를 들면 정제, 트로키제, 로렌지제, 수성 또는 유성 현탁제, 분산성 산제 또는 과립제, 유제, 경질 또는 연질 캡슐제, 또는 시럽제 또는 엘릭시르일 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조분야에서 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 감미제, 향미료, 착색제 및 방부제로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 제제를 포함함으로써 약제학적으로 안정하고 기호에 맞는 제제를 제공할 수 있다. 정제에는 정제의

제조에 적합한, 약제학적으로 허용되는 무-독성 부형제와 혼합된 활성 성분이 함유된다. 이들 부형제의 예에는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토즈, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 과립화제 및 붕해제, 예를 들면 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면 전분, 젤라틴 또는 아라비아 고무; 및 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석이 있다. 정제는 피막처리되지 않거나, 공지된 기술에 의해 피막처리되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킬 수 있으며, 이로써 장기간에 걸쳐 지속적 작용을 제공할 수 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 또한, 이들을 문헌[미국 특허 제4,256,108호, 제4,166,452호, 및 제4,265,874호]에 기재된 기술에 의해 피막처리하여, 제어 방출용 삼투압 치료 정제를 형성시킬 수 있다.

또한, 경구용 제형은, 활성 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐 또는 활성 성분이 물, 또는 유성 매질, 예를 들면 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

수성 현탁액에는 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질이 포함된다. 이러한 부형제에는 현탁제, 예를 들면 나트륨 카복시메틸-셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아라비아 고무; 분산제 또는 습윤제가 있으며, 이는 천연적으로 존재하는 포스파티드, 예를 들면 레시틴, 또는 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합산물(예: 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합산물(예: 헵타데카에틸렌-옥시세탄올), 지방산과 핵시톨로부터 유도된 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합산물(예: 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트), 또는 지방산과 핵시톨 무수물로 부터 유도된 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합산물(예: 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트)일 수 있다. 또한, 수성 현탁액은 하나 이상의 방부제, 예를 들면 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미료, 및 하나 이상의 감미제, 예를 들면 수크로즈, 사카린 또는 아스파탐을 포함할 수 있다.

유성 현탁액은 활성 성분을 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유와 같은 식물성 기름, 또는 액체 파라핀과 같은 광유중에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 농조화제, 예를 들면 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 포함할 수 있다. 상기와 같은 감미제, 및 향미료를 가하여 기호에 맞는 경구용 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 아스코브산과 같은 산화 방지제를 가함으로써 보존될 수 있다.

수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 산제 및 과립제에 물을 가하여, 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 수득할 수 있다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 언급된 것들에 의해 예시될 수 있다. 추가적 부형제, 예를 들면 감미제, 향미료 및 착색제도 존재할 수 있다.

또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 수중 유적 유제의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성 기름, 예를 들면 올리브유 또는 땅콩유; 또는 광유, 예를 들면 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제에는 천연에 존재하는 포스파티드, 예를 들면 대두, 레시틴, 및 지방산과 핵시톨 무수물로 부터 유도된 에스테르 또는 부분적 에스테르, 예를 들면 소르비탄 모노올레이트, 및 에틸렌 옥사이드와 상기 부분적 에스테르의 축합산물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트가 있다. 또한, 유제는 감미제 및 향미료를 포함할 수 있다.

시럽제 및 엘리시르는 감미제, 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로즈와 함께 제형화될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 점화제, 방부제, 향미료 및 착색제를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 주사용 멸균 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한, 주사용 멸균 제제는 비경구적으로 허용되는 무독성 희석액 또는 용매중의 주사용 멸균 용액 또는 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄 디올중의 용액일 수 있다. 허용되는 비히클 및 용매중 사용될 수 있는 것에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 비휘발성유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 상기 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 특정 블랜드 비휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제중에 사용될 수 있다.

또한, 화학식 1의 화합물은 약제의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 통상의 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체로 되므로, 직장내에서 용해되어 약제를 방출시키는 적당한 비-자극성 부형제와 약제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질에는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

국소용으로는, 화학식 1의 화합물을 포함하는, 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용될 수 있다.(본 출원의 목적을 위하여, 국소 적용에는 구강 세척제 및 양치질 약이 포함될 것이다.)

본 발명의 화합물은 적당한 비내 비히클의 국소적 사용을 통해 비내 형태로 투여되거나, 당업자에게 익히 공지된 경피용 피부 패치의 형을 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해서는, 용량 투여가 투여 과정 전반을 통해 간헐적이기 보다는 계속적이어야 함은 물론이다. 또한, 본 발명의 화합물은 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성 기름, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르와 같은 기제를 사용하는 좌제로서 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물을 사용하는 최적 투여 방법은 환자의 유형, 인종, 연령, 체중, 성 및 의학적 상태; 치료할 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용될 특정 화합물을 포함한 각종 인자에 따라 선택된다. 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 질환 상태의 진행을 예방하거나, 치료하거나, 억제하거나 호전시키는데 요구되는 약제의 유효량을 손쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 독성 없이 효능을 발휘하는 범위내의 약제의 농도를 달성하는데 있어서의 최적 정밀도는 표적 부위에 대한 약제의 이용도 활성을 토대로 하는 최적 방법을 요구한다. 이를 위하여 약제의 분포, 평형, 및 제거를 고려해야 한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법에서 유용한, 화학식 1의 화합물의 복용량은, 성인의 경우, 1일당 0.01 내

지 1000mg의 범위내이다. 가장 바람직하게는, 1일당 0.1 내지 500mg의 범위내이다. 경구 투여의 경우, 본 조성물은 활성 성분 0.01 내지 1000mg을 함유하는, 특히 복용량을 증상에 따라 조절하여 활성 성분 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 및 500mg을 함유하는 정제의 형태로 치료 받을 환자에게 제공하는 것이 바람직하다. 약제의 유효량은 1일에 체중(kg)당 약 0.0002mg 내지 약 50mg의 복용량 수준으로 공급되는 것이 통상적이다. 이 범위는 1일에 체중(kg)당 약 0.001mg 내지 1mg인 것이 특히 바람직하다.

유리하게도, 본 발명의 활성제는 1일 복용량을 1회로 투여하거나, 총 1일 복용량을 1일에 2, 3 또는 4회로 분할하여 투여할 수 있다.

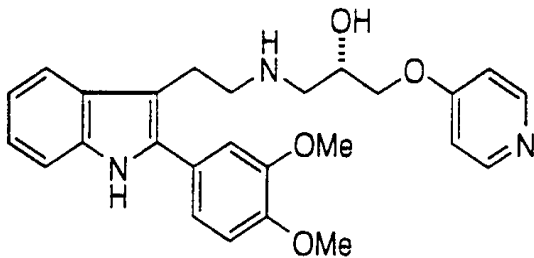
담체 물질과 혼합되어 단일 복용형을 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료받을 환자 및 특정 투여 방식에 따라 크게 달라질 수 있다.

그러나, 특정 환자에 대한 특정 복용 수준은 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성, 식사, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약제 배합 및 치료중인 특정 질환의 중증도에 따른다.

하기 실시예는 본 발명의 화합물중 일부의 제법을 설명하고 있지만, 이는 본원에 기술된 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

실시예

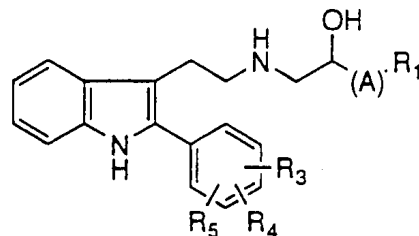
실시예 1



1-[2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]에틸아미노]-3-(피리딘-4-일옥시)프로판-2-올

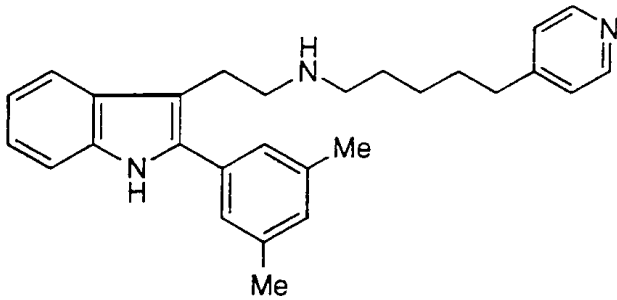
[2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]에틸아민(무수 메탄올 4ml 중 118mg) 용액에 4-옥시라닐메톡시피리딘 20mg을 가하고, 혼합물을 오일 욕에서 80°C로 가열한다. 6시간 후, 혼합물을 진공 농축하고, 실리카 겔(메틸렌 클로라이드: 메탄올: 암모늄 하이드록사이드, 90: 10: 1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(53mg)을 수득한다. m/e=448(M+H)

실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로, 하기의 화합물을 제조한다:



실시예 번호	R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	A	m/e
1A	피리딘-4-NH-COCH ₃	3,4-OMe	CH ₂ -O	--
1B	피리딘-4-NH ₂	3,4-OMe	CH ₂ -O	463 (M + H)

실시예 2.1



{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-(5-피리딘-4-일-펜틸)-아민

단계 2.1A 2-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-이소인돌-1,3-디온

2-(1H-인돌-3-일)에틸아민(무수 테트라하이드로푸란 20ml 중 2.0g)의 교반된 현탁액에 N-카브에톡시프탈이미드(2.85g)를 가하고, 혼합물을 오일 욕에서 가열하여 환류시킨다. 48시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과한 후 여액을 진공 농축시킨다. 생성된 고체를 헥산/메틸렌 클로라이드(2.5:1)의 혼합물에 현탁시키고, 여과시킨다. 수집된 고체를 섬광 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드: 메탄올, 97:3)로 정제하여 표제 화합물(3.1g)을 수득한다.

단계 2.1B 2-[2-(2-브로모-1H-인돌-3-일)-에틸]-이소인돌-1,3-디온

2-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-이소인돌-1,3-디온(무수 테트라하이드로푸란 10ml와 무수 클로로포름 10ml의 혼합물중 1.0g) 용액에 0°C에서 피리디늄 브로마이드 퍼브로마이드(1.14g)를 가하고, 반응물을 0°C에서 교반한다. 50분 후, 포화 중탄산나트륨을 가하여, 반응을 권징시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 포화 중탄산나트륨(3×) 및 0.3M 중황산나트륨(3×)으로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시킨다. 실리카 겔(헥산: 에틸 아세테이트, 3:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 농축물을 정제하여 표제 화합물(1.2g)을 수득한다.

단계 2.1C 2-{2-(2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일)-에틸}-이소인돌-1,3-디온

2-[2-(2-브로모-1H-인돌-3-일)에틸]-이소인돌-1,3-디온(톨루엔 5ml와 에탄올 5ml의 혼합물중 150mg) 용액에 3,5-디메틸페닐 보론산(85mg)을 가하고, 이어서 1M 탄산나트륨 1.0ml를 가한다. 상기 교반된 용액에 염화리튬(60mg)을 가하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(28mg)을 가한 후, 혼합물을 오일 욕에 영화리튬(60mg)을 가하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(28mg)을 가한 후, 혼합물을 오일 욕에서 가열하여 환류시킨다. 4시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공 농축한다. 실리카 겔(헥산: 에틸 아세테이트, 5:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(146mg)을 수득한다.

단계 2.1D 2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸아민

2-{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}-이소인돌-1,3-디온(테트라하이드로푸란 4ml와 에탄올 4ml의 혼합물중 87mg) 용액에 95% 수성 하이드라진 0.6ml를 가하고 반응물을 실온에서 교반한다. 18시간 후, 혼합물을 진공 농축하고, 실리카 겔(메틸렌 클로라이드: 메탄올: 암모늄 하이드록사이드, 9:6:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(54mg)을 수득한다.

단계 2.1E {2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-(5-피리딘-4-일-펜틸)-아민

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸아민(162mg) 및 5-(4-피리딜)-펜타날(무수 클로로포름 2ml중 100mg)의 용액에 무수 황산마그네슘(735mg)을 가하고, 혼합물을 0°C에서 15분간 교반한다. 이때 나트륨 보로하이드리드(92.7mg)를 가하고, 이어서 무수 메탄올 3ml를 가한 후, 혼합물을 0°C에서 교반한다. 1시간 후, 물(25ml)중에 넣어 반응을 권징하고, 30분간 교반한 후, 메틸렌 클로라이드(4×25ml)로 추출한다. 혼합된 유기물을 탄산칼륨으로 건조시키고, 진공 농축한 후, 실리카 겔(메틸렌 클로라이드: 메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(172mg)을 수득한다. m/e=412(M+H).

합성 중간체의 제조

단계 A: 5-(4-피리딜)-4-펜텐-1-올

4-브로모피리딘 하이드로클로라이드 염(3.89g)을 트리에틸아민(25ml)과 물(5ml)을 포함하는 용매 혼합물중에 용해시킨다. 무수 염화리튬(848mg), 구리(I) 브로마이드 분말(30mg) 및 5-펜트-4-인-1-올(1.68g)을 피리딘 염에 가하고, 혼합물을 교반하고 나서, 활성 질소 가스 스트림을 상기 용액을 통해 약 15분간 부드럽게 통과시킨 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(231.1mg)을 가한다. 반응 혼합물을 질소 대기하 가열하여 환류시켜 2.5시간 동안 환류 상태를 유지한 후, 가열을 중지하고 반응물을 실온에서 방치한다. 반응 산물을 에테르와 염수간에 분배하여 분리한다. 추가로, 수성층을 에테르(4×50ml)로 추출하고, 혼합된 추출물을 무수 황산나트륨 분말로 건조시킨다. 당해 추출물을 여과하고 감압하 증발시켜 암갈색 오일을 수득한다. 이렇게 수득된 갈색 오일을, 용출액으로서 에틸 아세테이트만을 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 황색 오일인 5-(4-피리딜)4-펜텐-1-올(2.1g)을 수득하며, 이를 실온에 방치하면, 천천히 고화되고 다소 색이 어두워진다.

단계 B: 5-(4-피리딜)-펜텐-1-올

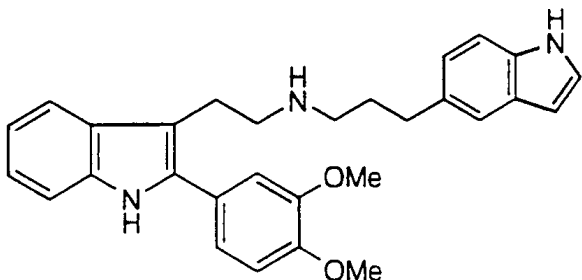
전 단계에서 수득된 5-(4-피리딜)-4-펜텐-1-올(1.5g)을 Parr 수소화 병내의 메탄올(35ml)중에 용해시키고, 플라티늄(IV) 옥사이드[Adams' Catalyst](0.3g)을 가한다. Parr 병을 Parr 수소화 장치상에 놓고, 상기 용액을 40psi에서 5.5시간 동안 수소화시킨다. 이때, 출발 물질은 TLC에 의해 소모되었다고 판단된다. 사용된 촉매를 셀라이트 패드로 여과하여 제거한 후, 당해 패드를 메탄올로 수회 조심스럽게

세척한다. 혼합된 여액을 회전식 증발기에서 감압하 증발시키고, 이어서 유성 잔사를, 용출액으로서 에틸 아세테이트만을 사용하여 짧은 실리카 칼럼상에서 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.4g)을 수득한다.

단계 C: 5-(4-피리딜)-펜타날

옥살릴 클로라이드(무수 메틸렌 클로라이드중 2M 용액 2ml)를 냉각 오븐-건조 플라스크에 넣고, 드라이아이스와 아세톤 냉각조를 사용하여 -78℃로 냉각시키고, 무수 메틸렌 클로라이드(1ml)중 DMSO(632mg) 용액을 상기 옥살릴 클로라이드에 3분에 걸쳐 적가하고, 추가로 3분간 교반한다. 무수 메틸렌 클로라이드(5ml)중 [5-(4-피리딜)-4-펜탄-1-올(0.6g) 용액을 약 3분에 걸쳐 상기 반응 플라스크에 가하고, 반응물을 15분간 교반한다. 무수 트리에틸아민(2.82ml)을 가하고, 반응 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하는데, 이 시간 동안 냉각조를 실온 이하로 승온시킨다. 포화 염수를 가하여 반응을 권칭시키고, 이어서 메틸렌 클로라이드로 분배시킨다. 수성층을 폐기하고, 메틸렌 클로라이드 추출물을 무수 황산나트륨 분말로 건조시키고, 여과한 후, 감압하 증발시켜 유성 잔사를 수득한다. 용출액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 생성물(488mg)을 분리한다.

실시에 2.2



{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}-[3-(1H-인돌-5-일)프로필]아민

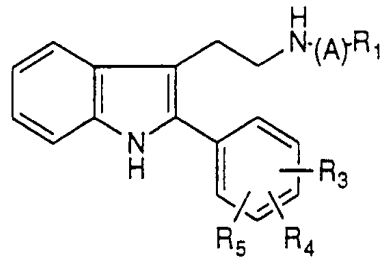
단계 2.2A N-{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}-3-(1H-인돌-5-일)프로피온아מיד

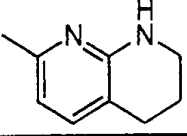
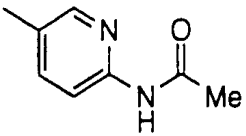
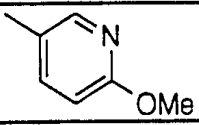
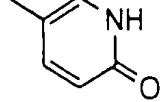
3-(1H-인돌-5-일)프로피온산(N,N-디메틸포름아מיד 2.5ml 중 50mg) 용액에 0℃에서 1-하이드록시-벤조트리아졸 43mg을 가하고, 이어서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 71mg을 가한 후, 혼합물을 실온으로 승온시킨다. 23분 후, 2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸아민 155mg을 가하고 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한다. 이어서, 물을 가하여 반응을 권칭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 혼합된 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 농축된 오일을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드: 메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(111mg)을 수득한다.

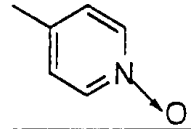
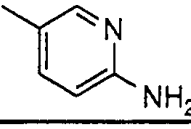
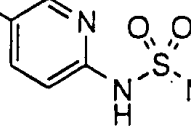
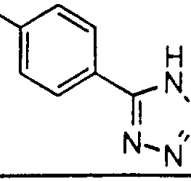
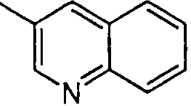
단계 2.2B {2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}-3-(1H-인돌-5-일)프로필]아민

N-{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}-3-(1H-인돌-5-일)프로피온아מיד(무수 테트라하이드로푸란 2.0ml 중 60mg) 용액에 0℃에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 26mg을 가하고, 혼합물을 오일 욕에서 77℃로 가열한다. 5.5시간 후, 혼합물을 0℃로 냉각하고, 물 0.025ml을 가하여 권칭시킨 후, 30분간 격렬하게 교반하고 나서 당해 현탁액을 황산나트륨 패드를 통해 여과시키고 여액을 진공 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드: 메탄올, 92:8)로 정제하여 표제 화합물(32mg)을 수득한다. m/e=454(M+H).

실시에 2.1 및 2.2에 기술된 바와 유사한 방법으로, 하기 화합물을 제조한다:



실시예 번호	R1	R3,R4,R5	A=(CH ₂) _n	m/e
2A	3-페닐트리아진	3,4-OMe	1	428 (M + H)
2B	5-인돌	3,4-OMe	1	426 (M + H)
2C	5-벤즈이미다졸	3,4-OMe	1	427 (M + H)
2D	4-인돌	3,4-OMe	1	426 (M + H)
2E	3-피리딜	3,5-Me	5	412 (M + H)
2F	4-피리딜	3,5-Me	4	398 (M + H)
2G	2-피리딜	3,5-Me	4	398 (M + H)
2H	3-피리딜	3,5-Me	4	398 (M + H)
2I	5-피리미딘	3,5-Me	4	399 (M + H)
2J		3,5-Me	4	453 (M + H)
2K		3,5-Me	4	455 (M + H)
2L		3,5-Me	4	428 (M + H)
2M		3,5-Me	4	415 (M + H)

2N		3,5-Me	4	414 (M + H)
2O		3,5-Me	4	413 (M + H)
2P		3,5-Me	4	491 (M + H)
2Q	4-피리딜	3,5-Me	2	370 (M + H)
2R	3-피리딜	3,5-Me	2	370 (M + H)
2S	2-피리딜	3,5-Me	2	370 (M + H)
2T	4-이미다졸릴	3,5-Me	2	359 (M + H)
2U	4-피리딜	3,5-Me	1	356 (M + H)
2V	2-피리딜	3,5-Me	1	356 (M + H)
2W	3-피리딜	3,5-Me	1	356 (M + H)
2X	3-피리딜	3,5-Me	3	384 (M + H)
2Y	4-피리딜	3,5-Me	3	384 (M + H)
2Z	3-퀴놀리닐	3,5-Me	4	448 (M + H)
2AA		3,5-Me	4	481 (M + NH ₃)
2BB		3,5-Me	4	-

실시예 3

[3-(3H-벤조이미다졸-5-일)-알릴]-{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-아민

단계 3A

{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-[3-(1-메탄설포닐-1H-벤조이미다졸-5-일)-알릴]아민

0°C에서 3-(1H-벤조이미다졸-5-일)-프로프-2-엔-1-올의 용액(2mL 메틸렌 클로라이드 및 0.1mL N,N-디메틸포름아미드의 혼합물중 44mg)에 346mg의 테트라부틸암모늄 브로마이드, 0.110mL 디이소프로필에틸아민 및 100mg의 메탄설포닐 무수물을 연속적으로 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 1시간 후, 이 혼합물을 2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸아민의 용액(6mL의 메틸렌 클로라이드 및 1.5mL의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물중 300mg)을 가하고 2.5시간 동안 계속해서 교반한다. 이때 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 실리카 겔(메틸렌 클로라이드 : 메탄올, 91:9)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(24mg)을 수득한다.

단계 3B

[3-(3H-벤조이미다졸-5-일)-알릴]-{2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-아민

0°C에서 {2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-[3-(1-메탄설포닐-1H-벤조이미다졸-5-일)-알릴]아민의 용액(1.5mL의 메탄올중 24mg)에 0.225mL의 수산화칼륨의 2N 용액을 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 1.5시간 후, 0.30mL의 1N 염산을 가함으로써 반응을 쿨링시키고, 진공중 농축시키고 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 88:12)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(12mg)을 수득한다. m/e=453(M + H)

합성 중간체의 제조

단계 A

1H-벤조이미다졸-5-카복실산 N,N-메톡시메틸아미드

0°C에서 1H-벤조이미다졸-5-카복실산의 현탁액(N,N-디메틸포름아미드 7mL중 500mg)에 500mg의 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 및 이어 828mg의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC)를 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 42분 후, 1.05g의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 1.5mL의 트리에틸아민을 가하고 실온에서 계속 교반한다. 반응을 1시간 후 물을 첨가하여 쿼칭시키고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출함으로써 분리한다. 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 90:10)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(458mg)을 수득한다.

단계 B

1H-벤조이미다졸-5-카복살데하이드

-78°C에서 1H-벤조이미다졸-5-카복실산 N,N-메톡시, 메틸 아미드(5mL의 디에틸 에테르 및 10mL의 테트라하이드로푸란의 혼합물중 458mg)의 용액에 톨루엔중 3.7mL의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 1.5M 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 교반한다. 1시간 후, 반응 혼합물을 0°C에서 나트륨 칼륨 타르트리이트의 1M 용액내로 캐놀레이트화한다. 수득되는 슬러리를 실온에서 2시간 동안 격렬하게 교반한 후 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기물을 물로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 진공중 농축시켜 조 표제 화합물(250mg)을 수득한다.

단계 C

3-(1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴산 메틸 에스테르

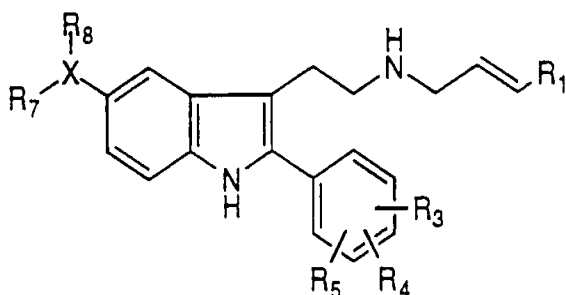
0°C에서 1H-벤조이미다졸-5-카복살데하이드의 용액(12mL의 무수 테트라하이드로푸란중 250mg)의 용액에 1.43g의 메틸(트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트를 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 24시간 후, 이 혼합물을 진공중 농축시키고 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 93:7)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(257mg)을 수득한다.

단계 D

3-(1H-벤조이미다졸-5-일)-프로프-2-엔-1-올

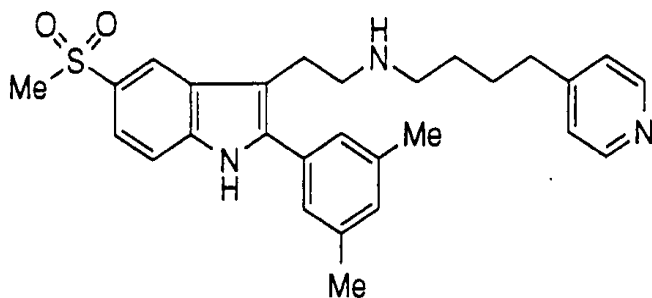
-78°C에서 3-(1H-벤조이미다졸-5-일)-아크릴산 메틸 에스테르의 용액(1mL의 무수 테트라하이드로푸란중 50mg)에 테트라하이드로푸란중 1.24mL의 리튬 트리-2급-부틸보로하이드라이드 1M 용액을 가하고, 이 혼합물을 -78°C에서 4시간 동안 교반한 후 -40°C에서 추가로 4시간 동안 가온한다. 수성 메탄올을 첨가하여 반응을 쿼칭시키고, 진공중 농축시키고 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 87:13)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(44mg)을 수득한다.

상술한 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



실시에 번호	X-R7,R8	R1	R3,R4,R5	m/e
3A	H	5-벤즈이미다졸 N-SO ₂ Me	3,4-OMe	--

실시예 4.1



[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]-(4-피리딘-4-일-부틸)아민

단계 4.1A

[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]아민

t-부탄올(25mL)중 4-(메탄설포닐)페닐하이드라진(3.0g, 16.1mmol) 및 3-클로로프로필 3,5-디메틸페닐 케톤(3.4g, 16.1mmol)의 현탁액을 실온에서 20분 동안 교반하고 스타트옥상에서 약간 가열한다. 메탄올(250mL)을 가하고, 이 혼합물을 환류하에 방새 가열한다. 이후, 이 혼합물을 소량으로 농축시키고, 결정을 여과하고 차가운 메탄올로 세척한다. 합한 여액을 잔사로 증발시키고, 이를 에틸 에테르 및 물사이에 분배한다. 에테르성 층을 물(2x)로 추출하고 합한 수성 추출물을 에틸 에테르로 세척하고 5N 수산화나트륨으로 염기성화한다. 생성물을 에틸 아세테이트(3x)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 시럽(3.1g)으로 증발시킨다. 조 물질을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 9:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(1.99g, 36%)을 수득한다, Rf 0.19(닌 하이드린 양성).

단계 4.1B

N-[2-(2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]-4-피리딘-4-일-부티르아미드

N,N-디메틸포름아미드(10mL)중 2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸아민(1.29g, 3.77mmol), 4-(4-피리딜)부탄산(1.37g, 8.29mmol), 4-메틸모르폴린(1.25mL, 11.3mmol), 1-하이드록시벤조 트리아졸(1.53g, 11.33mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(1.74g, 9.08mmol)의 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한다. 이때, 용액을 n-부탄올(3x)과 함께 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 97:3)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(1.45g, 79%)을 수득한다.

단계 4.1C

[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]-(4-피리딘-4-일-부틸)아민

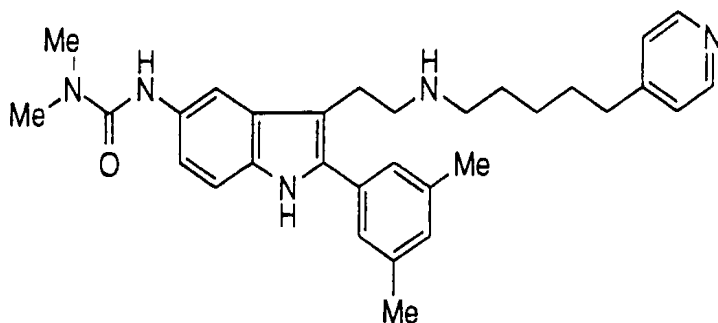
보란-THF(테트라하이드로푸란중 1.0M 용액, 27mL)를 무수 테트라하이드로푸란(20mL)중 N-[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]-4-피리딘-4-일-부티르아미드(1.45g, 2.96mmol)의 용액에 적가 하고, 이 용액을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 이때, 메탄올을 가하여 과량의 보란을 퀘칭시키고, 수득되는 용액을 증발하여 건조시킨다. 잔사를 테트라하이드로푸란(20mL)중에 용해하고 N,N-디메틸에탄올 아민(8.9mL, 88.86mmol)을 가한다. 용액을 환류하에 2.5시간 동안 가열한 후 농축하여 건조시킨다. 조 물질을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(1.0g, 71%)을 수득한다. m/e = 476(M + H).

단계 4.1D

4-[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]-(4-피리딘-4-일-부틸)아민(디하이드로클로라이드)

에틸 에테르(1.0M, 1.4mL)중 염화수소를 0°C에서 무수 테트라하이드로푸란(20mL)중 [2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]에틸]-(4-피리딘-4-일-부틸)아민(300mg, 0.63mmol)의 용액에 적가한다. 10분 후, 과량의 염화수소 및 용매를 증발시켜 고체 물질을 수득한다. 생성물을 고압하 50°C에서 추가로 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

실시예 4.2



3-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(5-피리딘-4-일-펜틸아미노)-에틸]-1H-인돌-5-일]-1,1-디메틸우레아

단계 4.2A

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-니트로-1H-인돌-3-일]-에틸아민 하이드로클로라이드 염

12mL의 t-부탄올중에 1-(4-클로로-1-옥소-부틸)-3,5-디메틸벤젠(2.5g)을 용해하고, 실온에서 교반한 후 4-니트로페닐하이드라진(1.65g)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반한 후 물(12mL) 및 메탄올(108mL)을 가하고, 가열하여 환류시킨 후 환류상태에서 17시간 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 용매를 감압하에 회전 증발기상에서 제거한다. 잔사를 활성 질소 가스 유동을 사용하여 방새 증발 건조시킨다. 고체 무수 잔사를 에틸 아세테이트(약 100mL)로 연마하고, 스크래칭하여 결정화를 개시하고 샘플을 8시간 동안 냉장고에 둔다. 이렇게 수득된 고체 물질을 흡입하에 소결 유리 깔대기내로 수집하고 고체 물질을 무수 에틸 아세테이트로 세척한다. 1.4g 수율의 고체를 수득한다.

단계 4.2B

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-니트로-1H-인돌-3-일]-에틸}-카복산 3급-부틸 에스테르

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-니트로-1H-인돌-3-일]-에틸아민 하이드로클로라이드 염(1g)을 무수 메틸렌 클로라이드(25mL)중에 현탁시키고, 무수 트리에틸아민(0.806mL)을 가하고 실온에서 5분 동안 교반한다. [2-(3급-부톡시카보닐옥시이미노)페닐아세토니트릴](890mg)을 5분에 걸쳐 소 분획으로 트립타민에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 방새 교반한다. 반응물을 메틸렌 클로라이드 및 5% 시트르산사이에 분배한다. 메틸렌 클로라이드 층을 분리하고 염수로 세척하며 무수 황산나트륨 분말상에서 건조시킨다. 추출물을 여과하고 증발 건조시킨다. 생성물을 실리카겔 및 용출제로 에틸 아세테이트와 헥산(35:65 v/v)을 사용한 컬럼 크로마토그래피로 분리한다. 표제 화합물의 수율은 1g이다.

단계 4.2C

{2-[5-아미노-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-카복산 3급-부틸 에스테르

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-니트로-1H-인돌-3-일]-에틸}-카복산 3급-부틸 에스테르(0.4g)을 메탄올(25mL)중에 용해하고 산화플라티늄(IV)(40mg)을 가한다. 이 혼합물을 파르 수소화 장치상에 놓고 45psi에서 4시간 동안 수소화하면, 이때 촉발 물질이 소모되며 하나의 생성물로 전환된다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 회전 증발기로 증발하고 미량의 최종 용매를 고압을 사용하여 방새 제거한다. 아민(338mg)을 분말로써 수득한다.

단계 4.2D

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-(3,3-디메틸우레이도)-1H-인돌-3-일]-에틸}-카복산 3급-부틸 에스테르

미분된 {2-[5-아미노-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}-카복산 3급-부틸 에스테르(265mg)을 무수 테트라하이드로푸란(5mL) 및 디이소프로필에틸아민(0.146mL)중에 현탁시키고 디메틸카바모일 클로라이드(0.077mL)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5일간 교반한다. 반응 혼합물을 회전 증발기상에서 농축시키고, 잔사를 4개의 예비 실리카 겔 플레이트(20 x 20 cm 1000 μ)에 적용시키고, 1:9 v/v의 메탄올 및 메틸렌 클로라이드를 포함하는 용매 시스템으로 용출시킨다. 생성물(299mg)을 점성 검으로써 분리하고, 이를 장기간 방치하여 고화시킨다.

단계 4.2E

3-[3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-1,1-디메틸우레아

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-(3,3-디메틸우레이도)-1H-인돌-3-일]-에틸}-카복산 3급-부틸 에스테르(295mg)을 메틸렌 클로라이드(6mL), 트리플루오로아세트산(2mL) 및 아니솔(2mL)을 포함하는 3원 용매 혼합물중에 2.5시간 동안 용해한다. 휘발성 용매 성분을 회전 증발기상에서 제거하고, 잔사를 메탄올중에 넣어 4개의 예비 실리카 겔 플레이트(20x 20cm 1000 μ)상에서 정제하고, 1:9 v/v비의 메탄올 및 메틸렌 클로라이드를 포함하는 용매 시스템으로 용출시킨다. 생성물(222mg)을 발포성 물질로서 분리한다.

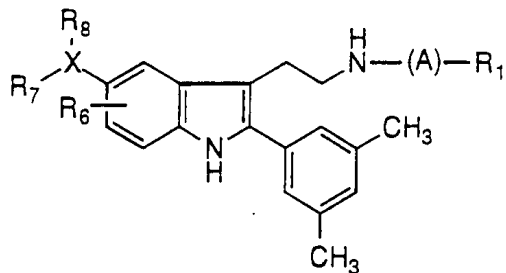
단계 4.2F

3-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(5-피리딘-4-일-펜틸아미노)-에틸]-1H-인돌-5-일]-1,1-디메틸우레아

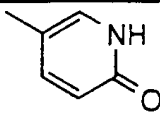
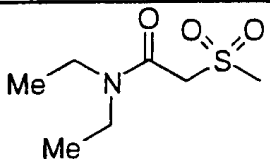
앞서의 단계로부터 3-[3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-1,1-디메틸우레아(25mg)를 테트라하이드로푸란(1mL) 및 듀테로클로로포름(1mL)중에 약 0°C에서 용해하고 5-(4-피리딜)펜타날(10.6mg)

을 가한다. 반응 혼합물을 이 온도에서 15분간 유지시킨 후 미분된 나트륨 보로하이드라이드 분말을 가한 후 무수 메탄올을 가한다. 반응 혼합물을 약 0°C에서 15분간 교반한 후 2N 염산 및 물(1mL) 20방울을 첨가하여 권칭시킨다. 휘발성 물질을 회전 증발기상에서 제거하고 질소 가스의 활성 유동을 이용하여 물을 제거한다. 잔사를 4개의 예비 실리카 겔 플레이트(20x 20cm 500 μ)상에서 정제하고, 1:9 v/v비의 메탄올 및 메틸렌 클로라이드를 포함하는 용매 시스템으로 용출시킨다. 생성물(14.2mg)을 점성 오일로서 분리한다.

실시에 4.1 및 4.2에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



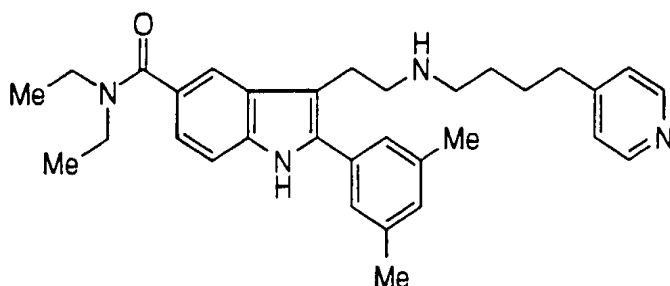
실시예 번호	X-R7,R8	A = (CH ₂) _n	R ₁	m/e
4A	*	4	4-피리딜	443 (M + H)
4B	Br	**	4-피리딜	476 (M + H)
4C	-NH ₂	4	4-피리딜	413 (M + H)
4D	-NH-COCH ₃	4	4-피리딜	455 (M + H)
4E	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	4-피리딜	512 (M + H)
4F	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	3-피리딜	512 (M + H)
4G	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	6-메톡시- 3-피리딜	542 (M + H)
4H	-NH-CO-N(CH ₃) ₂	5	3-피리딜	498 (M + H)
4I	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	3-피리딜	526 (M + H)
4J	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	4-피리딜	526 (M + H)
4K	-NH-CO-N(CH ₃) ₂	4	6-메톡시- 3-피리딜	514 (M + H)
4L	-SO ₂ -CH ₂ -CO-Me	4	4-피리딜	518 (M + H)
4M		4	4-피리딜	520 (M + H)
4N		4	4-피리딜	502 (M + H)
4O		4	4-피리딜	504 (M + H)
4P	MeSO ₂ -	4	3-피리딜	518 (M + H)

4Q	MeSO ₂ -	4	6-메톡시-3-피리딜	506 (M + H)
4R	MeSO ₂ -	4		492 (M + H)
4S	MeSO ₂ -	5	4-피리딜	490 (M + H)
4T	MeSO ₂ -	5	3-피리딜	490 (M + H)
4U		4	4-피리딜	575 (M + H)

(*) - R₆ = 5-NO₂

(**) - R₆ = Br

실시에 5.1



2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디에틸아미드 디하이드로클로라이드

단계 5.1A

3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

7.60g(50mmol)의 4-하이드라지노벤조산, 10.55g(50mmol)의 3-클로로프로필 3,5-디메틸페닐 케톤 및 200mL의 무수 에탄올의 혼합물을 질소하에 교반하고 가열하여 환류시킨다. 12시간 후, 이 혼합물을 냉각시키고 여과한다. 여과기상의 고체를 추가의 소량의 에탄올로 세척한다. 여액을 4mL의 농 황산으로 처리하고 질소하 환류하에 4일간 교반한다. 냉각된 혼합물을 빙욕중에서 혼합물이 pH지에 의해 염기성으로 될 때까지 나트륨 에톡사이드(에탄올중 21% w/w)의 용액을 적가하면서 교반한다. 이 혼합물을 여과하고 30℃에서 진공중 농축시킨다. 잔사를 디에틸 에테르 및 물사이에 분배하고, 일부의 포화된 염화나트륨 수용액을 가하여 층을 분리한다. 수성 상을 추가의 100mL의 에테르로 세척한다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시킨다. 잔류성 검을 실리카 겔(97:3:0.3 및 이어 95:5:0.5의 메틸렌 클로라이드:에탄올:암모늄 하이드록사이드로 용출)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(4.8g)을 수득한다. 400MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 337(M + H).

단계 5.1B

2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]-에틸]-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

무수 플라스크에 5.0g(14.9mmol)의 3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르, 1.98g(13.5mmol)의 4-(피리딘-4-일)부틸알데하이드(실시에 2.1에서 기술한 바와 같이 제조; 0.5mL의 CDCl₃로 희석), 8.12g(67.7mmol)의 무수 황산마그네슘 및 자기 교반 바를 가한다. 이 플라스크를 질소로 퍼징하고, -10℃로 냉각하고, 11.5mL의 무수 CDCl₃를 주사기로 서서히 도입하면서 교반한다. 이 혼합물을 질소하에 약 20분간 교반한다. 이어서, 격막을 제거하고 670mg(17.6mmol)의 나트륨 보로하이드라이드를 신속히 가한다. 격막을 즉시 제거하고, 이 시스템을 질소로 다시 퍼징한다. 이 혼합물을 질소하 약 -5℃에서 교반하면서 10mL의 무수 메탄올을 주사기로 서서히 가한다. 이 온도에서 수분 후, 반응물을 빙욕으로부터 제거하고 80mL의 에틸 아세테이트 및 100mL의 물사이에 분배한다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하여 진공중 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(메틸렌 클로라이드중 4 내지 9%의 메탄올 구배로 용출, 메틸렌 클로라이드중 5 내지 15%의 메탄올을 사용하여 반복)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.19g)을 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)은 지정된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 470.4(M + H). 추가의 덜 순수한 물질 1.91g이 또한 분리된다.

단계 5.1C

3-[2-[벤질옥시카보닐-[4-(피리딘-4-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

무수 메틸렌 클로라이드 25mL 중 3.19g(6.83mmol)의 2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르의 용액을 질소하에 교반하고, -78°C로 무수 빙-아세트 옥중에서 냉각시키면서 2.38mL(1.76g, 13.7mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민을 가한 다음 3.4mL(4.06g, 23.7mmol)의 벤질 클로로포르메이트를 주사기로 일부씩 서서히 가한다. 약 2.5시간후, 이 용액을 냉각 옥으로부터 제거하고 실온에서 가온하도록 한다. 이어서, 에틸 아세테이트 및 5% 중황산나트륨 수용액사이에 분배한다. 유기 상을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과하여 진공중 농축시킨다. 잔사를 석광 크로마토그래피에 의해 실리카겔(메틸렌 클로라이드중 0.5 내지 10%의 메탄올 구배로 용출)상에서 석광 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체로서의 생성물을 정량적 수율로 수득한다. 500MHz ¹H NMR은 로타머의 존재로 인해 복잡하지만, 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 604.3(M + H).

단계 5.1D

3-[2-[벤질옥시카보닐-[4-(피리딘-4-일)부틸]아미노]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드

메탄올중 161mL(80.5mmol)의 0.50N 수산화칼륨내 4.11g(6.83mmol)의 3-[2-[벤질옥시카보닐-[4-(피리딘-4-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르의 용액을 약 60°C에서 교반하면서 19mL의 물을 서서히 가한다. 환류하에 밤새 교반한다. 냉각된 혼합물을 진공중에서 농축시켜 황색 고체를 수득하고, 이를 250mL의 1:1 에틸 아세테이트-테트라하이드로푸란 혼합물 및 250mL 0.5N 염산사이에 분배시킨다. 유기 상을 0.5N 염산으로 2회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조한 다음 여과하여 진공중 농축시킨다. 수득되는 고체를 디에틸 에테르로 연마하고, 여과기상에서 수집하여 융점이 133.5 내지 137.5°C이고 TLC(95:5:0.5 CH₂Cl₂-MeOH-AcOH)에 의해 균질한 황색 고체 3.46g을 건조후 수득한다.

500MHz ¹H NMR은 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): m/e = 576.4(M + H).

단계 5.1E

[2-[5-디에틸카바모일-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸]-[4-(피리딘-4-일)부틸]카복산 벤질 에스테르

846mg(1.38mmol)의 3-[2-[벤질옥시카보닐-[4-(피리딘-4-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드, 862mg(1.66mmol)의 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP) 및 8.5mL의 무수 메틸렌 클로라이드의 혼합물을 1.16mL(839mg; 8.29mmol)의 트리에틸아민 및 이어 수분간 0.715mL(505mg, 6.91mmol)의 디에틸아민으로 처리한다. 수득되는 용액을 질소하 실온에서 밤새 교반한 후 에틸 아세테이트 및 포화된 중탄산나트륨 수용액사이에 분배한다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조하고 여과하여 진공중 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(메틸렌 클로라이드중 1 내지 5% 메탄올을 사용하는 구배 용출)상에서 석광 크로마토그래피에 의해 정제하여, 95:5 CH₂Cl₂-MeOH중 TLC에 의해 균질한 정량적 수율의 목적 생성물을 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 로타머로 인해 복잡하나, 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): m/e = 631.5(M + H).

단계 5.1F

2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]-에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디에틸아미드

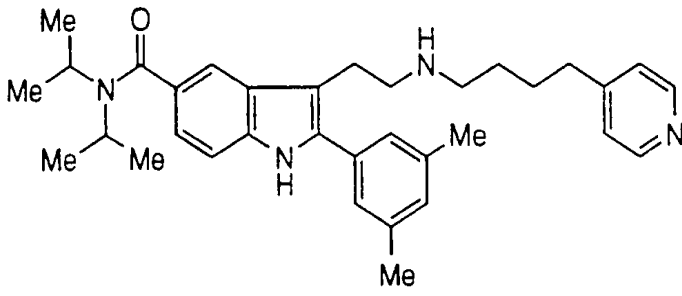
871mg(1.38mmol)의 [2-[5-디에틸카바모일-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸]-[4-(피리딘-4-일)부틸]카복산 벤질 에스테르, 300mg의 20% 탄소상 수산화팔라듐 및 40mL의 2-메톡시에탄올의 혼합물을 압력 용기내 수소(약 45psig)와 함께 2.3시간 동안 진탕한다. 촉매를 규조토를 통해 여과함으로써 제거하고, 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(99:1:0.1 내지 93:7:0.7의 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH로부터의 구배로 용출)상에서 석광 크로마토그래피에 의해 정제하여 95:5:0.5 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH중 TLC에 의해 균질한 황색 발포체 454mg(66%)를 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): m/e = 497.5(M + H).

단계 5.1G

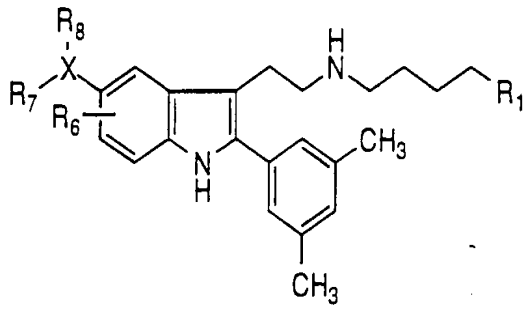
2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]-에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디에틸아미드 디하이드로클로라이드

45mL의 메탄올중 452mg(0.914mmol)의 2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디에틸아미드의 용액을 1.83mL(3.66mmol)의 2N 염산으로 처리한다. 수분 후, 용액을 증발 건조시킨다. 잔사를 메탄올로부터 재농축시킨 후 디에틸 에테르로 연마한다. 고체를 여과기상에서 수집하고 추가의 디에틸 에테르로 세척하며 건조시켜 융점이 154 내지 157°C인 455mg(87%)의 황색 분말을 수득한다. 500MHz ¹H NMR(DMSO-d₆)는 정의된 구조와 일치한다.

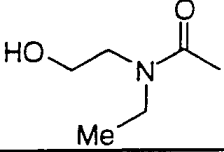
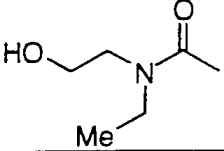
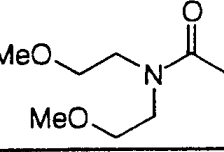
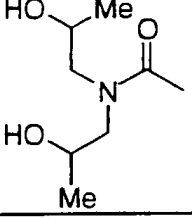
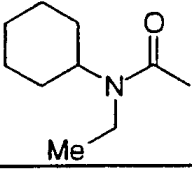
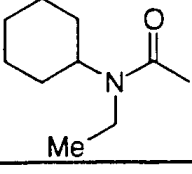
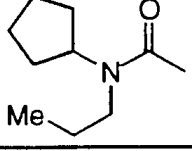
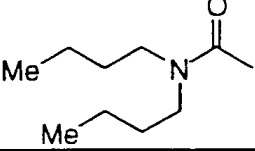
실시예 5.2

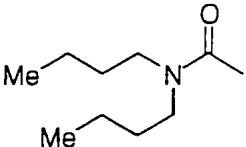
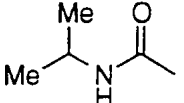
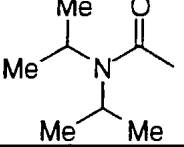
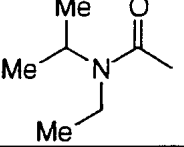
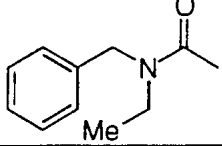
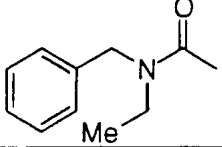
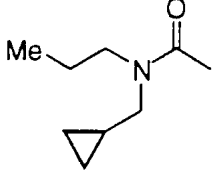
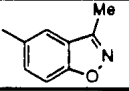
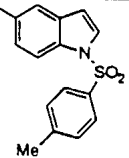


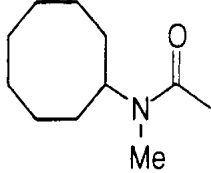
실시예 5에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



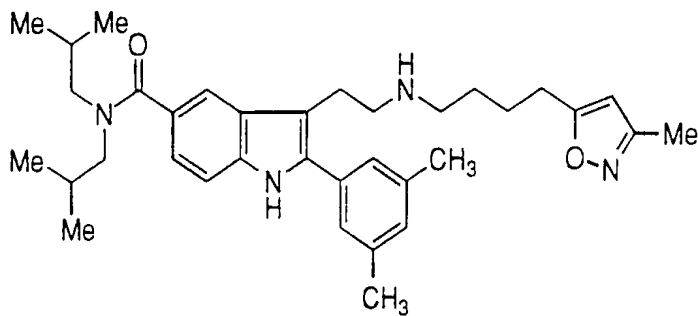
실시예 번호	X-R7,R8	R6	R1	m/e
5A		H	4-피리딜	470 (M + H)
5B		H	3-피리딜	470 (M + H)
5C		H	3-피리딜	469 (M + H)
5D		H	4-피리딜	469 (M + H)
5E		H	3-피리딜	497 (M + H)
5F		H	4-피리딜	605 (M + H)

5G		H	3-피리딜	513 (M + H)
5H		H	4-피리딜	513 (M + H)
5I		H	3-피리딜	557 (M + H)
5J		H	3-피리딜	557 (M + H)
5K		H	3-피리딜	551 (M + H)
5L		H	4-피리딜	551 (M + H)
5M		H	4-피리딜	551 (M + H)
5N		H	3-피리딜	553 (M + H)

5O		H	4-피리딜	553 (M + H)
5P		H	3-피리딜	483 (M + H)
5Q		H	4-피리딜	525 (M + H)
5R		H	3-피리딜	511 (M + H)
5S		H	3-피리딜	559 (M + H)
5T		H	4-피리딜	559 (M + H)
5U		H	3-피리딜	537 (M + H)
5V	-CON(Et) ₂	H		551 (M + H)
5W	-COOMe	6-Cl	4-피리딜	490 (M + H)
5X	-CON(iBu) ₂	6-Cl	4-피리딜	587 (M + H)
5Y	-CON(Et) ₂	H		689 (M + H)

5Z	-CON(CH ₂ CH ₂ CN)- 사이클로헥실	H	4-피리딜	576 (M + H)
5AA		H	4-피리딜	565 (M + H)
5BB	-COOMe	4-Cl	4-피리딜	490 (M + H)
5CC	-CON(iBu) ₂	4-Cl	4-피리딜	587 (M + H)
5DD	-CON(Et) ₂	6-Cl	4-피리딜	531 (M + H)

실시예 6



2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(3-메틸이속사졸-5-일)부틸아미노]-에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디이소부틸아미드

0°C에서 3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 디이소부틸아미드(실시예 5.1에 기술된 바와 같이 제조, 2.5mL의 무수 CDCl₃ 중 83mg)의 용액에 240mg의 황산마그네슘 및 이어 30.6mg의 4-(3-메틸이속사졸-5-일)-부티르알데하이드를 가하고 이 혼합물을 저온에서 교반한다. 15분 후, 나트륨 보로하이드라이드(1.5mL의 무수 메탄올 중 30.2mg)의 냉 용액을 가하고 이 혼합물을 추가로 15분간 교반한다. 이때 물을 가하여 반응을 권칭시키고, 에틸 아세테이트 및 이어 메틸렌 클로라이드로 추출하고 합한 유기물을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 예비 TLC에 의해 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 9:1)상에서 농축물을 정제하여 표제 화합물(28mg)을 수득한다. m/e = 557(M + H).

합성 중간체의 제조

4-(3-메틸이속사졸-5-일)-부티르알데하이드

단계 A

3급-부틸헥스-5-이닐옥시디메틸실란

0°C에서 헥스-5-인-1-올의 용액(40mL의 무수 메틸렌 클로라이드 중 1.96g)에 3.48mL의 트리에틸아민 및 이어 3.31g의 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드를 가하고, 이 혼합물을 교반하면서 서서히 실온으로 가온한다. 60시간 후, 이 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여액을 진공중 농축시킨다. 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산 1:9, 이후 1:3)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.62g)을 수득한다.

단계 B

5-[4-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)부틸]-3-메틸이속사졸

3급-부틸헥스-5-이닐옥시디메틸실란(무수 톨루엔 20mL 중 1.0g)의 용액에 530mg의 니트로에탄 및 이어 1.31mL의 트리에틸아민 및 1.1g의 4-클로로페닐 이소시아네이트를 가하고 이 혼합물을 실온에서 교반한다. 1시간 후, 성분을 오일욕상에서 추가로 20시간 동안 가열하여 환류시키고, 실온으로 냉각하고 여과하여 고체를 제거한다. 여액을 진공중에서 농축시키고 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산, 1:9, 이후 1:2)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(388mg)을 수득한다.

단계 C

4-(3-메틸이속사졸-5-일)-부탄-1-올

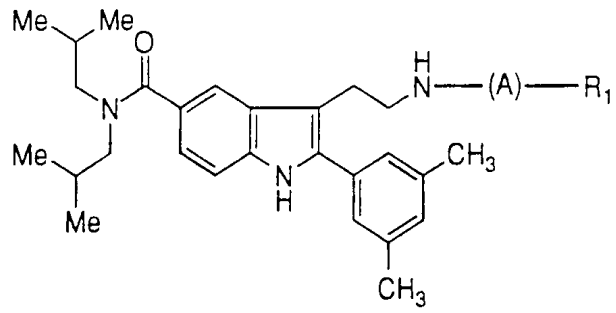
0°C에서 5-[4-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)부틸]-3-메틸이속사졸의 용액(5mL의 무수 테트라하이드로푸란 중 350mg)에 테트라하이드로푸란 중 1.62mL의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 1M 용액을 가하고, 이 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온한다. 16시간 후, 혼합물을 진공중 농축시키고 잔사를 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산, 1:3, 이후 1:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(147mg)을 수득한다.

단계 D

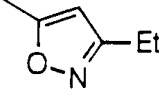
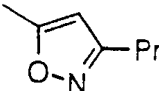
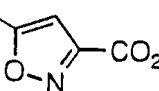
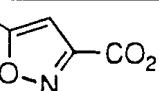
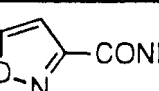
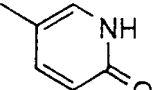
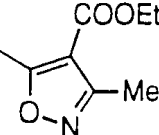
4-(3-메틸이속사졸-5-일)-부티르알데하이드

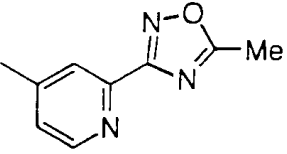
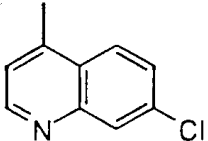
-78°C에서 옥살릴 클로라이드의 용액(2mL의 무수 메틸렌 클로라이드중 메틸렌 클로라이드 2M 용액 0.40mL)에 메틸 설펑사이드(1mL의 메틸렌 클로라이드중 126mg)의 용액을 가하고, 이 혼합물을 저온에서 3분간 교반한다. 4-(3-메틸이속사졸-5-일)-부탄-1-올(메틸렌 클로라이드 1mL중 100mg)을 가하고, 이 반응을 15분간 진행시킨 후 0.67mL의 트리에틸아민을 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 30분후 염수를 가하고 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공중 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산, 1:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(48mg)을 수득한다.

실시에 6에 기술된 바와 유사한 공정으로 하기 화합물을 제조한다:

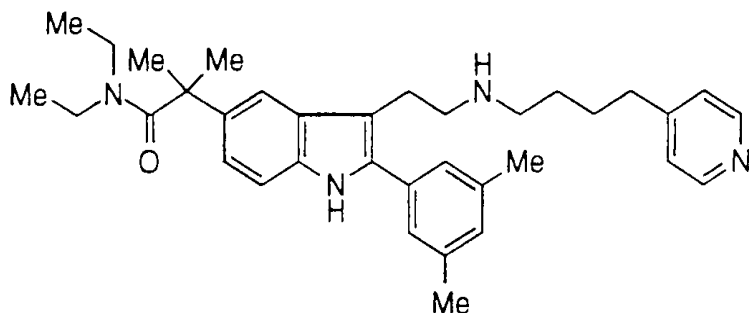


실시예 번호	A = (CH ₂) _n	R ₁	m/e
6A	4	4-피리딜	553 (M + H)
6B	4	3-피리딜	553 (M + H)

6C	4	6-아미노-3-피리딜	568 (M + H)
6D	4	6-아미노-3-피리딜	583 (M + H)
6E	4	6-메톡시-3-피리딜	583 (M + H)
6F	4		571 (M + H)
6G	4		585 (M + H)
6H	4		587 (M + H)
6I	4		615 (M + H)
6J	4		642 (M + H)
6K	4	2-시아노-4-피리딜	578 (M + H)
6L	4		569 (M + H)
6M	4		629 (M + H)
6N	4	2-(CH ₂ NH-Boc)-4- 피리딜	--
6O	4	2-(CH ₂ NH ₂)-4-피리딜	582 (M + H)
6P	4	6-(SMe)-3-피리딜	599 (M + H)
6Q	4	5-카보에톡시- 3-피리딜	625 (M + H)
6R	4	6-(NHCOOEt)-3- 피리딜	--
6S	4	2,3,5,6-테트라 플루오로-4-피리딜	625 (M + H)
6T	3	3-피리딜	--

6U	4	6-[NHS(O) ₂ CF ₃]-3-피리딜	--
6V	4	6-[NHS(O) ₂ CH ₃]-3-피리딜	646 (M + H)
6W	4	5-시아노-3-피리딜	--
6X	4		--
6Y	4	3,5-디클로로-4-피리딜	621 (M + H)
6Z	4		638 (M + H)

실시에 7.1



2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-N,N-디에틸아소부티르아미드

단계 7.1A

2-[3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-N,N-디에틸아소부티르아미드

92mL의 무수 에탄올중 4.85g(23mmol)의 3-클로로프로필 3,5-디메틸페닐 케톤 및 6.87g(27.6mmol)의 N,N-디에틸-2-(4-하이드라지노페닐)아소부티르아미드의 용액을 질소하 환류 상태로 43시간 동안 교반한다. 이 용액을 냉각하고 진공중 농축시킨다. 실리카 겔(메틸렌 클로라이드중 0 내지 5%의 메탄올 및, 이어 95:5:0.5의 메틸렌 클로라이드-메탄올-암모늄 하이드록사이드 및 92.5:7.5:0.75의 메틸렌 클로라이드-메탄올-암모늄 하이드록사이드를 사용한 구배 용출)상에서 석광 크로마토그래피로 정제하여 873mg(9.4%)의 적벽돌색의 점성 발포체 873mg(9.4%)를 수득하며, 95:5:0.5의 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH내 TLC에 의한 순도는 만족스럽다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 406(M + H).

단계 7.1B

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-N,N-디에틸아소부티르아미드

93.3mg(0.23mmol)의

2-[3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-N,N-디에틸아소부티르아미드, 37.7mg(0.253mmol)의 4-(피리딘-4-일)부티르알데하이드 및 138mg(1.15mmol)의 황산마그네슘의 혼합물을 질소로 퍼징하고 빙-메탄올욕내에서 약 -10°C에서 냉각시키면서 0.50mL의 CDCl₃를 주사기로 서서히 가한다. 이 혼합물을 실온에서 질소하에 1시간 동안 교반한다. 격벽을 11.3mg(0.30mmol)의 나트륨 보로하이드라이드를 가하기에 충분하도록 제거하고, 용액을 질소로 재퍼징한다. 이 혼합물을 -10 내지 -5°C에서 교반하면서 0.50mL의 무수 메탄올을 서서히 가하고 이 온도에서 계속 교반한다. 35분 후, 이 혼합물을 5mL의 메틸 아세테이트 및 5mL의 물사이에 분배한다. 메틸 아세테이트 층을 염수로 세척한 후, 황산나트륨상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시킨다. 잔사를 아날테크(Analtech) 컴퓨터 판독의 실리카 겔 GF 플레이트(처음에는 90:10:1의 메틸렌 클로라이드-메탄올-암모늄 하이드록사이드로 전개 및 90:10의 메틸렌 클로라이드-메탄올로 반복)상의 예비 TLC의 2 단계로 정제한다. 생성물 밴드를 분리하여 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH내 TLC에 의해 가시적으로 균질한 25.7mg(21%)의 연한 금색의 투명한 잔사를 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): m/e = 539(M + H).

합성 중간체의 제조

단계 A

4-클로로-N-메톡시-N-메틸부티르아미드

4-클로로부티릴 클로라이드(200mL의 무수 메틸렌 클로라이드중 10.0g)의 용액에 10.4g의 N,0-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 가한다. 이 혼합물을 질소하에 교반하고, 병욕중에서 냉각하면서 25°C 이하로 유지시키면서 반드시 트리에틸아민(29.1mL)를 약 20분에 걸쳐 적가하여 침전시킨다. 실온에서 1.5시간 후, 혼합물을 진공중 농축시킨다. 잔사를 디에틸에테르 100mL 및 100mL의 포화된 중탄산나트륨 수용액사이에 분배한다. 유기 층을 추가로 100mL의 포화된 중탄산나트륨으로 세척하고 수성 분획을 에테르로 역-추출한다. 합한 유기 상을 황산나트륨상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시켜 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 에 의한 만족스러운 순도를 갖는 10.5g(90%)의 오일을 수득한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 166 (M + H).

단계 B

3-클로로프로필 3,5-디메틸페닐 케톤

200mL의 무수 테트라하이드로푸란중 10.2mL(13.9g; 72mmol)의 5-브로모-m-크실렌의 용액을 질소하 -78°C에서 교반하면서 테트라하이드로푸란중 35.8mL(84mmol)의 2.5M n-부틸리튬을 적가한다. -78°C에서 15분 후, 30mL의 무수 테트라하이드로푸란중 10.0g(60mmol)의 4-클로로-N-메톡시-N-메틸부티르아미드의 용액을 25 내지 30분에 걸쳐 적가한다. 수득되는 용액을 -78°C에서 45분간 유지시킨 후 실온에서 약간 가온한다. 용액을 40mL의 2N 염산을 첨가하여 퀴칭시킨 후 에틸 아세테이트 및 물사이에 분배한다. 유기 상을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척한 후 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한다. 유기 용액을 황산나트륨상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시킨다. 잔사를 석광 크로마토그래피하여 8.91g(70%)의 오일을 수득하며, 이것은 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 에 의해 만족스러운 순도를 갖는다.

단계 AA

에틸 2-(4-하이드라지노페닐)아세테이트 하이드로클로라이드 및 2-(4-하이드라지노페닐)아세트산 하이드로클로라이드

화합물(에틸 에스테르 및 카복실산의 혼합물)을 13.4g(75mmol)의 에틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트로부터 엘. 제이. 스트리트(L. J. Street)등의 문헌[참조: J. Med. Chem., 36, 1529(1993)]에 따라 디아조화 및 디아조늄 염의 염화주석 환원에 의해 제조한다. 이 물질은 2개의 생성물로 수득한다. 첫번째 생성물은 6.40g의 분말(융점 >200°C)로 이루어진다. 400MHz $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ 에 의해, 이 물질은 대략 4:3의 몰비의 카복실산 및 에틸 에스테르 혼합물로서 이루어진다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): 195(에틸 에스테르의 경우 아릴하이드라조늄 양이온). 제 2 생성물은 4.60g(융점 >180°C)의 분말로 이루어진다. 400MHz $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ 에 의해, 이 물질은 대략 7:1의 몰비의 카복실산 및 에틸 에스테르 혼합물로서 이루어진다. 2개 생성물의 혼합물 조성을 조절한 후, 계산된 총 수율은 69%이다. 다음 단계에서 카복실산의 에스테르화가 일어나므로, 에스테르 및 산 둘 다를 반응시켜 동일한 생성물을 수득한다.

단계 AAA

(±)-2-(4-니트로페닐)프로피온산 에틸 에스테르

150mL의 무수 에탄올중 9.76g(50mmol)의 (±)-2-(4-니트로페닐)프로피온산의 용액에 3.0mL의 농 황산을 가한다. 수득되는 용액을 질소하 환류 상태에서 교반한다. 6시간 후, 이 용액을 냉각하고 격렬히 교반하면서 중탄산나트륨 포화 수용액 250mL를 서서히 가한다(주의: 발포). 이 혼합물을 750mL의 에틸 아세테이트 및 500mL의 물사이에 분배한다. 유기 층을 100mL의 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척한 후 100mL의 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시켜 9:1의 헥산-EtOAc내 TLC에 의해 균질한 10.86g(97%)의 오일을 수득한다. 400MHz $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 는 정의된 구조와 일치한다.

단계 BBB

2-메틸-2-(4-니트로페닐)프로피온산 에틸 에스테르

21mL의 무수 N,N-디메틸포름아미드중 수소화나트륨(오일중 60%) 924(23mmol)의 현탁액을 병욕내 질소하에 교반하면서 20.5mL의 무수 N,N-디메틸포름아미드중 4.68g(21mmol)의 (±)-2-(4-니트로페닐)프로피온산 에틸 에스테르의 용액을 약 10분에 걸쳐 서서히 가한다. 첨가시 진한 보라색이 나타난다. 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 약 1시간후, 이 혼합물을 다시 병욕내에서 냉각시키면서 5mL의 무수 N,N-디메틸포름아미드중 1.44mL(3.28g; 23mmol)의 요오드화메틸의 용액을 주사기에 의해 약 10분에 걸쳐 적가하면서 내부 온도를 10 내지 15°C로 유지시킨다. 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 하면 색상이 갈색으로 된다. 1시간 후, 추가의 187mL(426mg, 3mmol)의 요오드화메틸을 가한다. 다음날, 이 혼합물은 금속액체중 회색 고체의 현탁액으로 구성된다. 이것을 격렬히 교반하고, 10mL의 5% 중황산칼륨 수용액을 서서히 첨가하여 퀴칭시킨다. 이 혼합물을 400mL의 디에틸 에테르 및 400mL의 물사이에 분배한다. 유기 층을 추가의 3x400mL의 물로 세척하고, 이어서 50mL의 염화나트륨 포화 수용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시킨다. 19:1의 헥산-EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 잔사를 석광 크로마토그래피하여 9:1 헥산-EtOAc내 TLC에 의해 균질한 4.31g(87%)의 오일을 수득한다. 400MHz $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 는 정의된 구조와 일치한다.

단계 CCC

2-메틸-2-(4-니트로페닐)프로피온산

메탄올내 1L의 0.5M 수산화칼륨중 11g(24mmol)의 2-메틸-2-(4-니트로페닐)프로피온산 에틸 에스테르의 용액을 질소하에 교반중 약 50°C로 가열하면서 111mL의 물을 서서히 가한다. 수득되는 용액을 환류하에 밤새 교반한 후 진공중 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트-테트라하이드로푸란 및 0.5N 염산사이에 분배한다. 수성 층을 또한 클로로포름으로 반복하여 추출한다. 유기 분획을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 95:5:0.5의 CH₂Cl₂-MeOH-AcOH내 TLC에 의해 균질한 무정형의 황갈색 고체 9.4g(94%)을 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다.

단계 DDD

N,N-디에틸-2-(4-니트로페닐)이소부티르아미드

8.36g(40mmol)의 2-메틸-2-(4-니트로페닐)프로피온산에 18mL의 사이클로헥산 및 9mL의 티오닐 클로라이드를 가한다. 이 혼합물을 질소하에 교반하고 가열하여 환류시킨다. 고체를 서서히 용해시키고, 가스 증발을 관찰한다. 20시간 후, 용액을 냉각시키고 질소 스트림하에 증발시킨 후 진공하에 건조시킨다. 잔류하는 담오렌지색 고체를 50mL의 무수 테트라하이드로푸란중에 용해하고, 약 -10 내지 -15°C에서 냉-메탄올 옥중에서 교반된 100mL의 무수 테트라하이드로푸란중 9.10mL(6.43g, 88mmol)의 디에틸아민 용액에 적가한다. 침전을 동반하는 적가가 완료되면, 혼합물을 서서히 실온으로 가온되도록 한다. 2일 후, 이 혼합물을 진공중 농축시키고 잔사를 250mL의 에틸 아세테이트 및 200mL의 물사이에 분배한다. 유기 상을 물로 추가로 세척한 후, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하고 최종적으로 염수로 세척한다. 에틸 아세테이트 용액을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 여과 및 진공중 농축시킨다. 잔류 오일을 실리카 겔 (6:1 및 이후 5:1의 헥산-에틸 아세테이트로 용출)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 용점이 59.5 내지 61°C이고 2:1 헥산-EtAc중 TLC에 의해 균질한 9.45g(85%)의 담황색 고체를 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 265(M + H).

단계 EEE

2-(4-아미노페닐)-N,N-디에틸이소부티르아미드

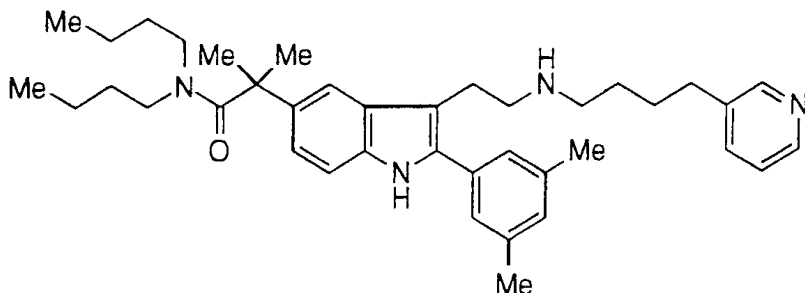
9.38g(35.5mmol)의 N,N-디에틸-2-(4-니트로페닐)이소부티르아미드, 400mg의 10% 탄소상 팔라듐 및 120mL의 무수 에탄올의 혼합물을 압력 용기내에서 22시간 동안 수소(초기 수소압 47psig)와 함께 진탕시킨다. 촉매를 질소하에서 규조토를 통하여 여과함으로써 제거하고, 여과 케이크를 추가의 에탄올로 세척한다. 여액을 진공중 농축시켜 용점이 89 내지 90°C이고 98:2의 CH₂Cl₂-MeOH내 TLC에 의해 균질한 8.5g(100%)의 회백색 고체를 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(PB-NH₃/Cl): m/e = 235(M + H).

단계 FFF

N,N-디에틸-2-(4-하이드라지노페닐)이소부티르아미드

8.5g(35.5mmol)의 2-(4-아미노페닐)-N,N-디에틸이소부티르아미드에 35.5mL의 농염산을 가하고, 이 혼합물을 균질한 용액이 수득될 때까지 교반한다. 이어서, 이것을 빙-아세톤 옥중 -10 내지 -5°C에서 교반하면서 15.3mL의 물중 2.55g(36.9mmol)의 아질산나트륨 용액을 약 25분에 걸쳐 적가한다. 상기 온도에서 추가의 시간 동안 계속 교반한다. 이 혼합물을 차게 유지시키고 빙-아세톤 옥(대략 -10°C)중 질소하에 교반된 28.5mL의 농염산중 염화주석 40.1g(178mmol)의 이수화물 용액에 1시간에 걸쳐 일부씩 가한다. 첨가를 완료한 후, 교반을 냉각옥중에서 1시간 동안 계속한다. 이 혼합물을 대략 실온으로 가온되도록 하면서 격렬히 교반하여, 균질한 용액을 수득한다. 이 용액을 500mL의 에틸 아세테이트 및 50mL의 물사이에 분배한다. 에틸 아세테이트 층을 추가로 50mL의 물로 세척한 후 500mL의 반 포화된 중탄산나트륨 수용액으로 조심스럽게 처리한다. 이 혼합물을 조심스럽게 교반하여 고려할 만한 가스 방출 및 침전을 유발시킨다. 진한 혼합물을 상의 분리전에 여과한다. 에틸 아세테이트 상을 50mL의 염수로 세척한 후 황산마그네슘상에서 건조, 여과 및 진공중 실온에서 농축시킨다. 이로써 약간 점성인 오렌지색 고체 7.04g(80%)을 수득하며, 이는 TLC, NMR 및 질량 스펙트럼에 의해서는 불량하게 정의되나 다음 단계에서 적절히 사용된다.

실시에 7.2



2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-3-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-N,N-디부틸이소부티르아미드

단계 7.2A

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-3-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-2-메틸프로피온산 에틸 에스테르

3.00g(7.93mmol)의 2-[3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-2-메틸프로피온산 에틸 에스테르(실시에 7.1 단계 A에 기술된 바와 같이 제조), 4.76g(39.7mmol)의 무수 $MgSO_4$ 및 자기 교반 바아를 포함하는 무수 플라스크에 격벽 및 내화석 밸브가 달려있는 니들 어댑터(needle adapter)를 장착한다. 이 플라스크를 N_2 로 완전히 퍼징하고, 이 혼합물을 -10 내지 $-5^\circ C$ 에서 방-MeOH 욕내에서 냉각시키고, 격렬히 교반하면서 15ml의 무수 $CDCl_3$ 중 1.32g(8.88mmol)의 4-(피리딘-3-일)부티르알데하이드의 용액을 주사기로 10 내지 15분에 걸쳐 서서히 가한다. 수득되는 혼합물을 -10 내지 $-5^\circ C$ 에서 N_2 하에 40 내지 45분 동안 교반한다. 이어서, 390mg(10.3mmol)의 나트륨 보로하이드라이드를 가하기에 충분하도록 격벽을 제거한다. 이 혼합물을 -10 내지 $-5^\circ C$ 에서 N_2 하에 교반하면서 10ml의 무수 MeOH를 주사기를 통해 몇분에 걸쳐 적가한다. 30분 후, 이 혼합물을 냉욕으로부터 제거하고 90ml의 EtOAc 및 90ml의 H_2O 사이 에 분배시킨다. 유기 층을 2x30ml의 염수로 세척한 후 무수 $NaSO_4$ 상에서 건조시킨다. 여과된 용액을 진공중 농축시키고, 잔사를 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 0 내지 10%의 MeOH로 구배 용출)한다. 생성물과 소량의 반응하지 않은 출발 물질을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 3.00g의 연베이지색의 점성 발포체를 수득하며, 이는 추가의 정제 또는 특성화없이 다음 단계에서 직접 사용한다.

단계 7.2B

2-[3-[2-[벤질옥시카보닐-4-(피리딘-3-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일-2]-메틸프로피온산 에틸 에스테르

30mL의 무수 CH_2Cl_2 중 3.00g(이론적 최대치 5.86mmol)의 조

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-3-일)부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-2-메틸프로피온산 에틸 에스테르의 용액을 N_2 하에 무수 빙-아세톤 욕중에서 냉각하면서 교반한다. 이 용액에 주사기로

1.106ml(820mg, 6.36mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민을 가한다. 이후 $956\mu l$ (1.14g, 6.36mmol)의 벤질 클로로포르메이트를 주사기로 5 내지 10분에 걸쳐 적가한다. 20분 후, 이 용액을 냉각 욕으로부터 제거하고 실온으로 가온되도록 한다. 2시간 후, 이 용액을 50ml의 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 분별 깔대기에 이전하여 80ml의 H_2O 와 함께 진탕시킨다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과 및 진공중 농축시킨다. 잔류성 검을 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 0.2 내지 2%의 MeOH로 구배 용출)하여 95:5의 CH_2Cl_2 -MeOH중 TLC에 의해 가시적으로 균질한 연한 황금색 검 2.81g(단계 1 및 2의 모두에 대해 55%)을 수득한다. 500MHz 1H NMR($CDCl_3$)는 로타머로 인해 복잡하나, 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): $m/e = 646(M + H)^+$.

단계 7.2C

2-[3-[2-[벤질옥시카보닐-4-(피리딘-3-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-2-메틸프로피온산

MeOH중 43.0ml(21.5mmol)의 0.5M KOH중 2.78g(4.30mmol)의 2-[3-[2-[벤질옥시카보닐-4-(피리딘-3-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-2-메틸프로피온산 에틸 에스테르 및 25ml의 THF의 혼합물을 N_2 하에 교반하고 가열하여 환류시킨다. 수득되는 용액에 18ml의 H_2O 를 서서히 가하고, 이 용액을 환류하에 39시간 동안 유지시킨다. 이어서, 이것을 냉각하고 소 용량으로 농축시키면 침전이 일어난다. 이 혼합물을 10.75ml(21.5mmol)의 2N HCl로 처리하고 수분 동안 진탕시킨다. 여과기상에서 고체를 수집하고 H_2O 로 완전히 세척한다. N_2 하에 흡입 건조시킨 후, 고체를 연마하여 디에틸 에테르로 세척하고, 진공-건조시켜 융점이 152 내지 $154^\circ C$ (부분 분해)이고 90:10의 CH_2Cl_2 -MeOH중 TLC에 의해 균질한 2.43g(92%)의 크림색 분말을 수득한다. 500MHz 1H NMR($DMSO-d_6$)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): $m/e = 618(M + H)^+$.

단계 7.2D

[2-[5-(1-디부틸카바모일-1-메틸에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸]-[4-(피리딘-3-일)부틸]카복산 벤질 에스테르

0.750mL의 무수 CH_2Cl_2 중 92.7mg(0.15mmol)의

2-[3-[2-[벤질옥시카보닐-4-(피리딘-3-일)부틸]아미노]에틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-일]-2-메틸프로피온산, 83.2mg(0.16mmol)의 PyBOP 시약 및 0.151mL(116mg; 0.9mmol)의 트리에틸아민의 용액을 2일간 스토퍼가 있는 플라스크내 실온에서 교반한다. 이 용액을 10ml의 EtOAc 및 10ml의 0.5N HCl사이 에 분배한다. 유기 상을 10ml의 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 세척한 후 5ml의 NaCl 포화 수용액으로 세척한다. 이어서, EtOAc 상을 건조($MgSO_4$), 여과 및 실온에서 진공중 농축시킨다. 잔사를 95:5 CH_2Cl_2 -MeOH내에서 전개하는 6 아날테크 테이퍼드 실리카 겔 플레이트(20x20cm)상에서 예비 TLC로 정제한다. 각각의 플레이트로부터 생성물 밴드를 분리하고, 합하여 95:5 CH_2Cl_2 -MeOH로 추출한다. 추출물을 진공중 농축시켜 95:5 CH_2Cl_2 -MeOH중 TLC에 의해 가시적으로 균질한 85.2mg(78%)의 연한 황금색 검을 수득한다. 500MHz 1H NMR($CDCl_3$)는 로타머로 인해 복잡하나, 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): $m/e = 729.7(M + H)^+$.

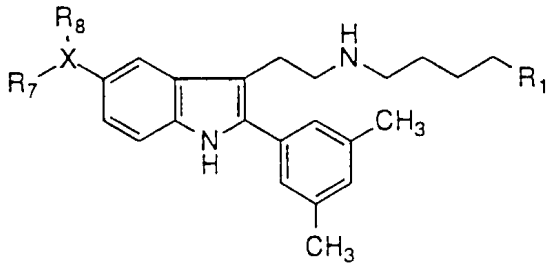
단계 7.2E

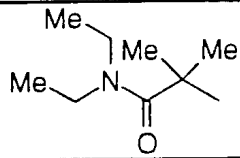
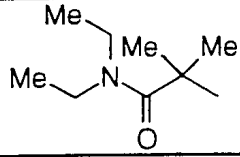
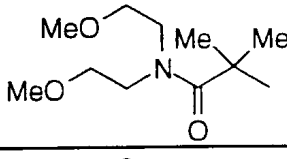
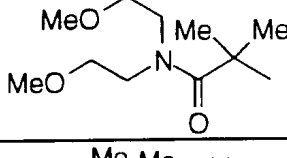
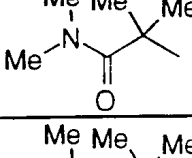
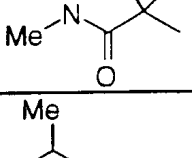
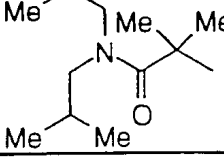
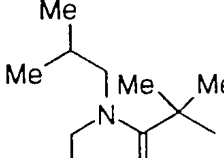
2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-3-일)-부틸아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-N,N-디부틸이소부티르아미드

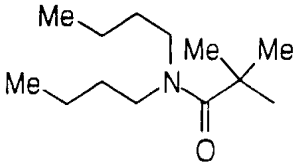
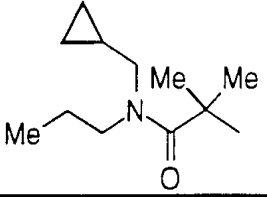
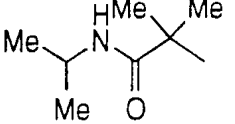
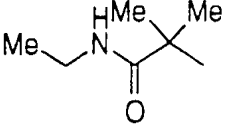
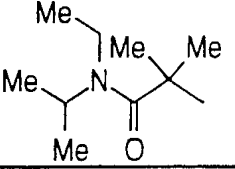
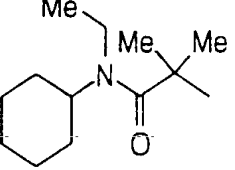
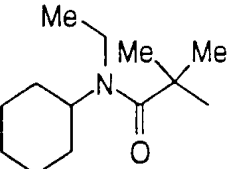
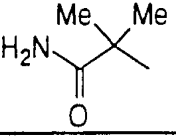
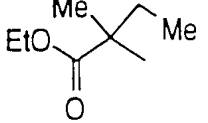
76.5mg(0.105mmol)의 [2-[5-(1-디부틸카바모일-1-메틸에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸]-[4-(피리딘-3-일)부틸]카복산 벤질 에스테르, 40mg의 10% 탄소상 팔라듐, 4ml의 무수 EtOH 및 4ml의 EtOAc의 혼합물을 압력 용기내에서 6시간 동안 H₂(대략 47psig)와 함께 진탕시킨다. 촉매를 N₂하에 셀라이트를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 실온에서 진공중 농축시킨다. 잔사를 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH내에서 전개하는 4 아날테크 테이퍼드 실리카 겔 플레이트(20x20cm)상에서 예비 TLC로 정제한다. 각각의 플레이트로부터 생성물 밴드를 분리하고, 합하여 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH로 추출한다. 추출물을 진공중 농축시켜 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-농 NH₄OH중 TLC에 의해 균질한

51.4mg(82%)의 담황색 점성 검을 수득한다. 500MHz ¹H NMR(CDCl₃)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): m/e = 595.6(M + H)⁺.

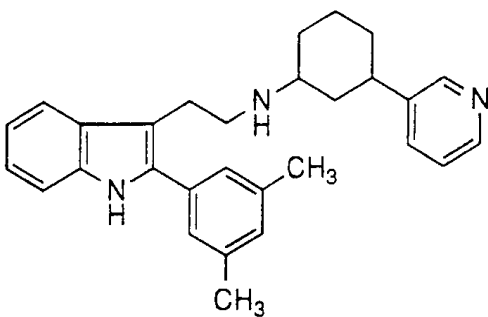
실시예 7.1 및 7.2에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



실시예 번호	X-R7,R8	R1	m/e
7A		4-피리딜	539 (M + H)
7A		3-피리딜	539 (M + H)
7B		3-피리딜	599 (M + H)
7C		4-피리딜	599 (M + H)
7D		4-피리딜	511 (M + H)
7E		3-피리딜	511 (M + H)
7F		4-피리딜	595 (M + H)
7G		3-피리딜	595 (M + H)

7H		4-피리딜	595 (M + H)
7I		3-피리딜	579 (M + H)
7J		3-피리딜	525 (M + H)
7K		3-피리딜	511 (M + H)
7L		3-피리딜	553 (M + H)
7M		3-피리딜	593 (M + H)
7N		4-피리딜	593 (M + H)
7O		3-피리딜	483 (M + H)
7P		4-피리딜	526 (M + H)

실시예 8



{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}-[3-피리딘-3-일-사이클로헥실]아민

0°C에서 3-피리딘-3-일-사이클로헥사논(1.5mL의 무수 CDCl_3 중 30mg)의 용액에 2-[2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸아민(1mL의 무수 CDCl_3 중 45.3mg)의 용액 및 이어 206mg의 황산마그네슘을 가하고 혼합물을 저온에서 교반한다. 15분 후, 26mg의 나트륨 보로하이드라이드를 가한 다음 1.0mL의 메탄올을 가하고, 이 혼합물을 추가로 30분간 교반한다. 이때 2N 염산을 가하여 반응을 퀸칭시키고, 증발하여 건조시킨다. 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 9:1)상에서 예비 TLC로 정제하여 표제 화합물(8.4mg)을 수득한다.

합성 중간체의 제조

3-피리딘-3-일-사이클로헥사논

단계 A

3-피리딘-3-일-사이클로헥스-2-에논

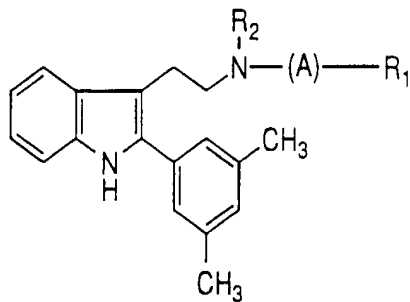
3-에톡시-2-사이클로헥센-1-온의 용액(10mL의 무수 테트라하이드로푸란 중 1.4g)의 용액에 1.58g의 4-브로모피리딘을 가하고, 이 혼합물을 -78°C에서 격렬히 교반한다. 여기에 3급-부틸리튬(펜탄 중 11.8mL의 1.7M 용액)을 적가하고 반응을 저온에서 진행시킨다. 2시간 후, 2N 염산을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 14시간 동안 가열하여 환류시킨다. 이때 혼합물을 냉각시키고, 1N 수산화나트륨을 조심스럽게 첨가하여 pH7로 중화시킨다. 이어서, 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 농축물을 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산, 1:1; 이후 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.37g)을 수득한다.

단계 B

3-피리딘-3-일-사이클로헥사논

3-피리딘-3-일-사이클로헥스-2-에논(50mL의 에탄올 중 1.25g)의 용액에 164mg의 산화백금을 가하고 이 혼합물을 40psi의 수소에 적용시킨다. 2시간 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(에틸 아세테이트:헥산, 1:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(427mg)을 수득한다.

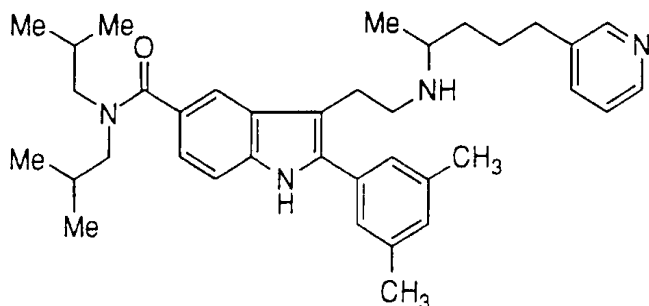
실시에 8에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



실시에 번호	(A)	R ₂	R ₁	m/e
8A	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ - (페닐 -4- OMe)	4-피리딜	532 (M + H)

8B	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ - (페닐 -4- OH)	4-피리딜	518 (M + H)
8C	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	4-피리딜	426 (M + H)
8D		-H	3-피리딜	424 (M + H)
8E		-H	3-피리딜	410 (M + H)
8F		-H	3-피리딜	440 (M + H)

실시에 9.1



2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(1-메틸-4-피리딘-3-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디이소부틸아미드
단계 9.1A

3-(2-3급-부톡시카보닐아미노-에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

0°C에서 3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르의 용액(실시에 5.1에서 기술한 바와 같이 제조, 30mL의 무수 테트라하이드로푸란중 1.5g)에 디-3급-부틸 디카보네이트(3mL의 테트라하이드로푸란중 1.9g)의 용액 및 이어 탄산칼륨 수용액(10mL의 수중 1g)을 가하고, 수득되는 현탁액을 0°C에서 격렬하게 교반한다. 12분 후, 과량의 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 첨가하여 반응을 퀸칭시키고 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공중 농축시킨다. 수득되는 고체를 메틸렌 클로라이드, 헥산 및 에틸 아세테이트로 연속하여 세척함으로써 표제 화합물(1.77g)을 수득한다.

단계 9.1B

3-(2-3급-부톡시카보닐아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산

3-(2-3급-부톡시카보닐아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르(50mL의 메탄올 중 830mg)의 현탁액에 1.25N 수산화나트륨 용액 8mL를 가하고 이 혼합물을 빙욕상에서 75°C로 가열한다. 5.5시간 후, 추가의 3mL의 1.25N 수산화나트륨을 가하고 반응을 2시간 더 진행시킨다. 이때 혼합물을 실온으로 냉각시키고 pH 2의 완충액을 가하여 반응을 권장시킨다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 암모늄 클로라이드 포화 용액으로 세척하고 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 진공중 농축시켜 정량적 수율로 조산을 수득한다.

단계 9.1C

{2-[5-디이소부틸카바모일-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸}카바산 3급-부틸 에스테르

3-(2-3급-부톡시카보닐아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산의 용액(12mL의 메틸렌 클로라이드 중 200mg)에 104mg의 1-하이드록시벤조트리아졸 및 이어 118mg의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드를 가하고 이 혼합물을 실온에서 교반한다. 30분 후, 0.35mL의 디이소부틸아민을 가하고 이 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 진공중에서 농축시키고, 실리카 겔(핵산:에틸 아세테이트, 2:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(230mg)을 수득한다.

단계 9.1D

3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 디이소부틸아미드

0°C에서 {2-[5-디이소부틸카바모일-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-에틸}카바산 3급-부틸 에스테르(12mL의 메틸렌 클로라이드 중 230mg)의 용액에 0.55mL의 아니졸 및 이어 3.4mL의 트리플루오로아세트산을 가하고 이 혼합물을 0°C에서 교반한다. 1시간 후, 이 혼합물을 진공중 농축시키고 잔류하는 산을 톨루엔과 함께 공비증류시킨다. 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올:암모늄 하이드록사이드, 90:8:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(173mg)을 수득한다.

단계 9.1E

2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(1-메틸-4-피리딘-3-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디이소부틸아미드

3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 디이소부틸아미드의 용액(무수 메탄올 중 142mg)에 19mg의 5-피리딘-3-일-펜탄-2-온을 가하고, 트리플루오로아세트산을 가하여 pH를 6으로 조정한다. 여기에 대략 10mg의 3Å 분자체 및 이어 27mg의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 가한다. 트리플루오로아세트산을 36시간에 걸쳐 조심스럽게 가하여 pH를 6으로 유지시킨다. 이어서, 수성 탄산칼륨 및 염수를 가하여 반응을 권장시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 수성 탄산칼륨 및 염수로 연속하여 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨다. 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올:암모늄 하이드록사이드, 90:8:1)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 농축물을 정제하여 표제 화합물(32mg) [m/e = 567(M + H)] 및 반응하지 않은 아민(115mg)을 수득한다.

합성 중간체의 제조

단계 A

4-피리딘-3-일-부티르알데하이드

-78°C에서 옥살릴 클로라이드(5mL의 무수 메틸렌 클로라이드 중 0.74mL)의 용액에 메틸 설펡사이드(5mL의 메틸렌 클로라이드 중 0.90mL)의 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 15분간 교반한다. 4-피리딘-3-일-부탄-1-올(본질적으로 실시예 2.1에서 기술한 바와 같이 제조, 10mL의 메틸렌 클로라이드 중 820mg)의 용액 및 반응을 45분간 진행시킨 후 4mL의 트리에틸아민을 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 35분 후, 포화된 중탄산나트륨을 가하고 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 분획을 포화된 중탄산나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키며 진공중 농축시켜 조 표제 화합물(813mg)을 수득한다.

단계 B

5-피리딘-3-일-펜탄-2-온

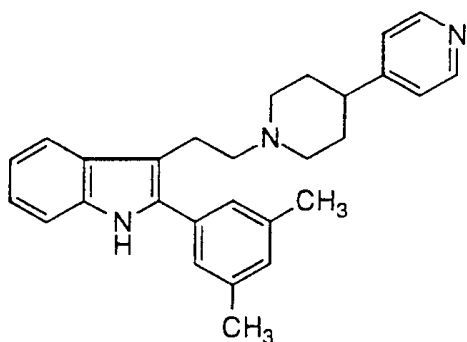
0°C에서 메틸마그네슘 브로마이드의 용액(3.5mL의 무수 테트라하이드로푸란 중 0.75mL의 3M 디에틸에테르 용액)에 4-피리딘-3-일-부티르알데하이드(1mL의 테트라하이드로푸란 중 133mg)의 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 유지시킨다. 30분 후, 포화된 암모늄 클로라이드를 가하여 반응을 권장시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 포화된 중탄산나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키며 진공중 농축시킨다. 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(71mg)을 수득한다.

단계 C

5-피리딘-3-일-펜탄-2-온

-78°C에서 옥살릴 클로라이드(1mL의 무수 메틸렌 클로라이드 중 0.060mL)의 용액에 메틸 설펡사이드(0.25mL의 메틸렌 클로라이드 중 0.075mL)의 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 18분간 교반한다. 5-피리딘-3-일-펜탄-1-올(1mL의 메틸렌 클로라이드 중 71mg)의 용액 및 반응을 45분간 진행시킨 후 0.35mL의 트리에틸아민을 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 35분 후, 물을 가하고 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 분획을 포화된 중탄산나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키며 진공중 농축시킨다. 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 96:4)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 조산을 정제하여 표제 화합물(61mg)을 수득한다.

단계 9.2



1-[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[4,4']비피리디닐

단계 9.2A

1-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-2-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)에탄-1,2-디온

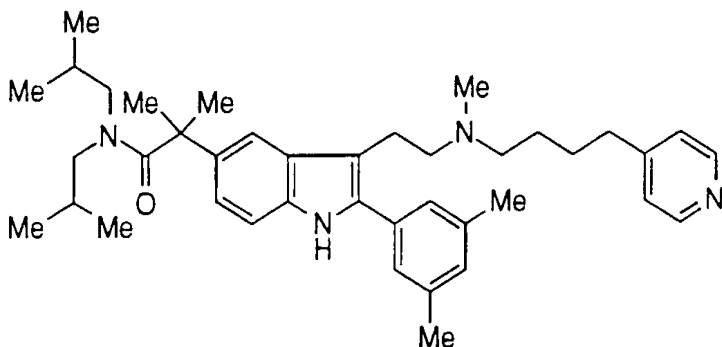
2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌(2mL의 무수 메틸렌 클로라이드중 200mg)의 용액에 0.083mL의 옥살릴 클로라이드를 적가하고 이 혼합물을 실온에서 교반한다. 1시간 후, 213mg의 1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[4,4']비피리디닐 디하이드로클로라이드를 가하고, 이어서 1.5mL의 메틸렌 클로라이드와 0.567mL의 트리 에틸아민을 가하여 이 혼합물을 실온에서 계속 교반한다. 4시간 후 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 포화된 수성 암모늄 클로라이드 및 염수로 연속해서 세척한다. 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시키고, 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 96:4)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(148mg)을 수득한다.

단계 9.2B

1-[2-[2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸]-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[4,4']비피리디닐

1-[2-[(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-2-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-일)에탄-1,2-디온의 용액(무수 테트라하이드로푸란중 148mg)에 테트라하이드로푸란중 리튬 알루미늄 하이드라이드 1M 용액 2.71mL를 적가하고 이 혼합물을 오일욕상에서 가열하여 환류시킨다. 1.5시간 후, 이 혼합물을 냉각시키고 물 30mL, 암모늄 하이드록사이드 4mL 및 에틸 아세테이트 25mL를 연속적으로 가하여 퀀칭시킨다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거한다. 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조 및 진공중 농축시켜 표제 화합물(71mg)을 수득한다. $m/e = 410 (M + H)$.

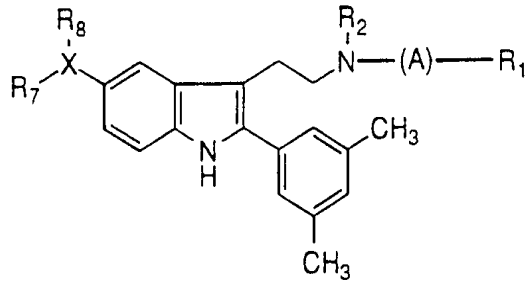
실시에 9.3



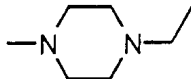
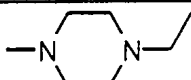
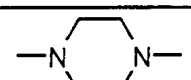
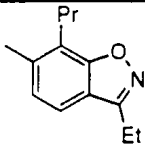
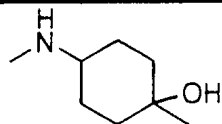
2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[메틸-[4-(피리딘-4-일)부틸]아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-N,N-디부틸이소부티르아미드

67mg(0.113mmol)의 2-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[메틸-[4-(피리딘-4-일)부틸]아미노]에틸]-1H-인돌-5-일]-N,N-디부틸이소부티르아미드(실시에 7.2에 따라 제조), 33.9mg(1.3mmol)의 파라포름알데하이드 및 100mg의 분말화된 3Å 분자체를 포함하는 무수 플라스크에 격벽을 장착하고 N_2 로 완전히 퍼징한다. 이어서, 2.65mL의 MeOH와 65.2 μ L(67.8mg, 1.13mmol)의 빙초산을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 35분간 교반한다. 이어서, 28.4mg(0.452mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 가하고 추가로 20분 후 2.5mL의 무수 THF를 가한다. 수분 후, TLC는 반응이 완료되었음을 나타낸다. 따라서, 혼합물을 여과하고 여액을 분별 깔대기내에서 염수와 함께 진탕한다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추가로 3회 추출한다. 합한 유기 분획을 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과 및 진공중 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(99:1:0.1 내지 95:5:0.5의 CH_2Cl_2 -MeOH-농 NH_4 OH)를 사용한 구배 용출)상에서 섬광 크로마토그래피하여 95:5:0.5의 CH_2Cl_2 -MeOH-농 NH_4 OH내 TLC에 의해 균질한 31.1mg(45%)의 표제 화합물을 유리로서 수득한다. 500MHz 1H NMR($CDCl_3$)는 정의된 구조와 일치한다. 질량 스펙트럼(ESI): $m/e = 609.5(M + H)$.

실시예 9.1, 9.2 및 9.3에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



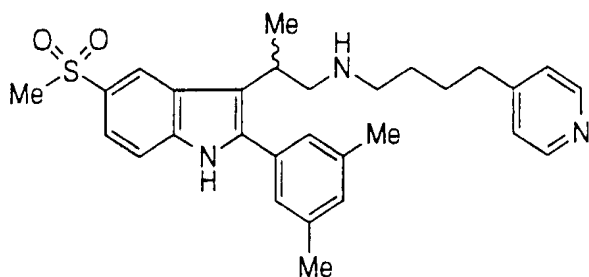
실시예 번호	-N(R ₂)-(A)-	XR ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
9A		-NH-CO- N(Et) ₂	3-피리딜	596 (M + H)
9B		-NH-CO- N(Et) ₂	3-피리딜	568 (M + H)
9C		-NH-CO- (4- 모르폴린)	3-피리딜	610 (M + H)
9D		-NH-CO- (4- 모르폴린)	3-피리딜	582 (M + H)
9E		-NH-CO- N(Et) ₂	3-피리딜	524 (M + H)

9F		-H	3-피리딜	425 (M + H)
9G		-H	4-피리딜	425 (M + H)
9H		-H	4-피리딜	411 (M + H)
9I	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-COOEt		582 (M + H)
9J		C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜	595 (M + H)
9K	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜	555 (M + H)
9L	-NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜	553 (M + H)
9M	-NH-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜	567 (M + H)
9N	(시스)-NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜	537 (M + H)
9N	(트랜스) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜	537 (M + H)
9O	-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜	553 (M + H)
9P	-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜	553 (M + H)
9Q	-NHCH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜	555 (M + H)
9R	-N(Et)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜	--

9S	-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	567 (M + H)
9T	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	567 (M + H)
9U	-NHCH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	567 (M + H)
9V	-NHCH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	539 (M + H)
9W	-N(Me)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (Et) ₂	4-피리딜	-
9X	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	581 (M + H)
9Y	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	597 (M + H)
9Z	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	595 (M + H)
9Z	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-피리딜	567 (M + H)
9AA	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-피리딜	525 (M + H)
9BB	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-피리딜	511 (M + H)
9CC	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	595 (M + H)
9DD	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	597 (M + H)
9EE	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	581 (M + H)
9FF	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-피리딜	581 (M + H)

9GG	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-피리딜	567 (M+H)
9HH	-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	567 (M+H)
9II	-NHCH ₂ - CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	581 (M+H)
9JJ	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-피리딜	511 (M+H)
9KK	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-피리딜	525 (M+H)

실시에 10



{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]프로필}-(4-피리딘-4-일-부틸)아민

단계 10A

2-메틸사이클로프로판카복실산 N-메톡시-N-메틸아미드

0°C에서 2-메틸사이클로프로판카복실산(200mL의 벤젠 및 2mL의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물중 10g)의 용액에 10.5mL의 옥살릴 클로라이드를 가하고 이 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한 다음 실온으로 30분간 가온한다. 이때, 14.6g의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 가하고 이어서 41mL의 트리에틸아민을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 포화된 중탄산나트륨을 가하여 권칭시킨다. 수성 분획을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기물을 염수로 세척하며, 황산나트륨으로 건조시키고 진공중 농축시킨다. 생성물을 감압하에 증류로써 정제하여 오일 8.9g을 수득한다.

단계 10B

(3,5-디메틸페닐)-(2-메틸사이클로프로필)메탄논

-78°C에서 5-브로모-메타-크실렌의 용액(120mL의 무수 테트라하이드로푸란중 5.7mL)에 헥산중 30.6mL의 n-부틸리튬 1.4M 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 교반한다. 15분 후, 2-메틸사이클로프로판카복실산 N-메톡시-N-메틸-아미드(50mL의 테트라하이드로푸란중 5.0g)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하고 이 혼합물을 실온으로 서서히 가온한다. 1시간 후, 20mL의 2N 염산 및 40mL의 물을 가하여 반응을 권칭시킨다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하고 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세척한 후 황산나트륨상에서 건조시켜 표제 화합물(조) 6.95g을 수득한다.

단계 10C

2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]프로필아민

95°C에서 (4-메탄설포닐페닐)하이드라진(n-부탄올 20mL중 1.88g)의 용액에 2.24g의 (3,5-디메틸페닐)-(2-메틸사이클로프로필)메탄논을 가하고 오일욕상에서 110°C로 가열한다. 16시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 200mL의 디에틸 에테르에 붓고 수득되는 갈색 침전물을 여과로 수집한다. 고체를 300mL의 물중에 용해하고 디에틸 에테르로 추출한다. 1N 수산화나트륨을 첨가하여 수성 분획을 염기성화하고 디에틸 에테르로 추출한다. 합한 유기물을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공중 농축시킨다. 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 9:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(313mg)을 수득한다.

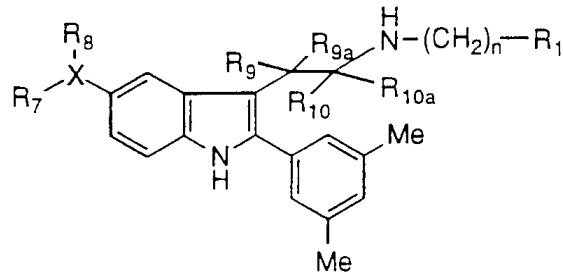
단계 10D

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]프로필}-(4-피리딘-4-일-부틸)아민

4-피리딘-4-일-부티르알데하이드(23mg), 2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설포닐-1H-인돌-3-일]프로필아민(50mg) 및 황산마그네슘(76mg)의 혼합물을 1.5mL의 CDCl₃로 희석하고 -5°C에서 교반한다. 15분 후, 나트륨 보로하이드라이드(1.5mL의 무수 메탄올중 6.8mg)의 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 추가로 20분간 교반한다. 이때 물을 가하여 반응을 권칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하며 유기 분획을 물 및 염

수로 연속하여 세척한 후 황산나트륨상에서 건조시킨다. 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 9:1)상에서 예비 TLC로 정제하여 표제 화합물(29mg)을 수득한다. MASS

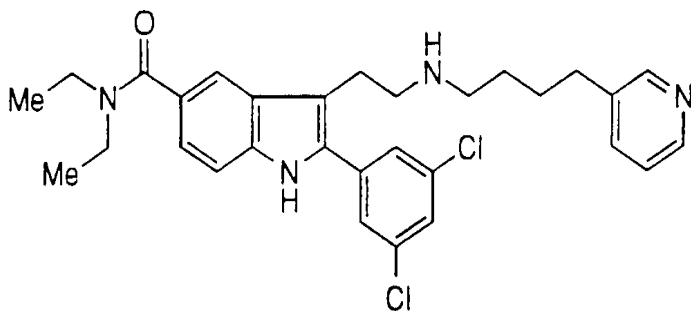
실시에 7 및 10에서 기술한 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:



실시에 번호		XR ₇ ,R ₈	-(CH ₂) _n -	R ₁	m/e
10A		-NHC(O)Ph	4	4-피리딜	575 (M + H)
10B			4	4-피리딜	526 (M + H)
10C			4	4-피리딜	553 (M + H)

10D			4	3-피리딜	553 (M + H)
10E			4	4-피리딜	553 (M + H)
10F			4	4-피리딜	553 (M + H)
10G			4	4-피리딜	609 (M + H)
10H			4	3-피리딜	553 (M + H)
10I			2	3-피리딜	498 (M + H)

실시예 11



2-(3,5-디클로로페닐)-3-[2-(4-피리딘-3-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디에틸아미드

단계 11A

2-(3,5-디클로로페닐)-3-[2-(4-피리딘-3-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

-5°C에서 3-(2-아미노에틸)-2-(3,5-디클로로페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르(실시예 5.1에서 기술한 바와 같이 제조, 7.0mL의 클로로포름중 100mg)의 용액에 172mg의 황산마그네슘 및 이어 46.3mg의 4-피리딘-3-일-부티르알데하이드를 가하고, 이 혼합물을 15분간 저온에서 교반한다. 이때 나트륨 보로하이드라이드의 용액(1.2mL의 무수 메탄올중 13.7mg)을 가하고, 다시 40분 후 물을 가하여 반응을 권칭시킨다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 탄산칼슘사이에 분배하고, 추출하며 유기 분획을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시킨다. 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 92:8)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(100mg)을 수득한다.

단계 11B

3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-3-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디클로로페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

0°C에서 2-(3,5-디클로로페닐)-3-[2-(4-피리딘-3-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르의 용액(8mL의 무수 테트라하이드로푸란중 500mg)에 331mg의 디-3급-부틸 디카보네이트 및 이어 탄산칼슘 수용액(4mL의 물중 215g)을 가하고, 수득되는 현탁액을 0°C에서 격렬하게 교반한다. 1시간 후, 과량의 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가하여 반응을 권칭시키고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조하고 진공중 농축시킨다. 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 96.5:3.5)상에서 섬광 크로마토그래피로 잔사를 정제하여 표제 화합물(472mg)을 수득한다.

단계 11C

3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-3-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디클로로페닐)-1H-인돌-5-카복실산

0°C에서 3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-3-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디클로로페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르(4mL의 메탄올중 65mg)의 현탁액에 1.4mL의 1.25N 수산화나트륨 용액을 가하고, 이 혼합물을 오일욕상에서 75°C로 가열한다. 2.5시간 후 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 가하여 반응을 권칭시킨다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하며 암모늄 클로라이드 포화 용액으로 세척하고 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시킨다. 진공중 농축시켜 조 표제 화합물(63mg)을 수득한다.

단계 11D

{2-[2-(3,5-디클로로페닐)-5-디에틸카바모일-1H-인돌-3-일]에틸}-(4-피리딘-3-일-부틸)카바산 3급-부틸 에스테르

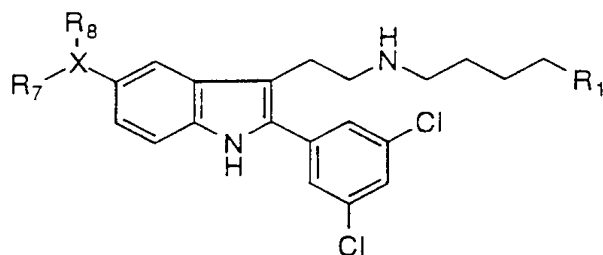
3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-3-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디클로로페닐)-1H-인돌-5-카복실산(6mL의 메틸렌 클로라이드중 63mg)의 현탁액에 24.2mg의 1-하이드록시벤조트리아졸 및 이어 26.7mg의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 가하고 이 혼합물을 실온에서 교반한다. 30분 후, 0.06mL의 디에틸아민을 가하고 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응물을 진공중 농축시키고, 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올, 95:5)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(63mg)을 수득한다.

단계 11E

2-(3,5-디클로로페닐)-3-[2-(4-피리딘-3-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-카복실산 디에틸아미드

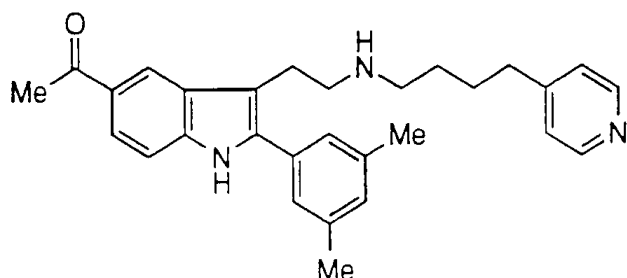
0°C에서 {2-[2-(3,5-디클로로페닐)-5-디에틸카바모일-1H-인돌-3-일]에틸}-(4-피리딘-3-일-부틸)카바산 3급-부틸 에스테르(3mL의 메틸렌 클로라이드중 63mg)의 용액에 0.15mL의 아니졸 및 이어 0.76mL의 트리플루오로아세트산을 가하고 이 혼합물을 0°C에서 교반한다. 1.5시간 후, 추가의 0.5mL의 트리플루오로아세트산을 가하고 추가로 1시간 동안 계속 교반하며, 이때 이 혼합물을 진공중 농축시키고 잔류하는 산을 톨루엔을 사용한 공비증류에 의해 제거한다. 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:메탄올:암모늄 하이드록사이드, 90:6.5:1)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(38mg)을 수득한다. m/e = 537(M)

실시에 11에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 다음 화합물을 제조한다:



실시에 번호	XR ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
11A		3-피리딜	582 (M + H)
11B	-COOEt	3-피리딜	510 (M)
11C	-CON(iBu) ₂	3-피리딜	593 (M)
11D	-CON(nBu) ₂	3-피리딜	593 (M)
11E	-CON(Et) ₂		541 (M)

실시에 12.1



1-(2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(4-피리딘-4-일-부틸아미노-에틸)-1H-인돌-5-일]에타논

단계 12.1A

3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)-아미노]-에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르

2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-[4-(피리딘-4-일)부틸아미노]-에틸]-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르(실시에 5.1, 단계 B)로부터 출발하여 본질적으로 실시에 9.1 단계 A에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

단계 12.1B

3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산

3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)-아미노]-에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르로부터 출발하고 수산화리튬을 사용하여 본질적으로 실시에 9.1 단계 B에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 수득한다.

단계 12.1C

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-(메톡시메틸카바모일)-1H-인돌-3-일]-에틸}(4-피리딘-4-일-부틸)카복산 3급-부틸 에스테르

0°C에서 3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)-1H-인돌-5-카복실산의 용액(25mL의 N,N-디메틸포름아미드중 1.44g)에 540mg의 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 및 이어 0.44mL의 4-메틸모르폴린 및 365mg의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 가한다. 15분 후, 815mg의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC)를 가하고 이 혼합물을 실온으로 가온되도록 한다. 3일의 반응 시간 후, 추가 분획의 540mg의 HOBt, 0.44mL의 4-메틸모르폴린, 365mg의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 815mg의 EDC를 가한다. 4일후 진공중 농축시켜 반응을 정지시키고, 톨루엔으로부터 재농축시켜 모든 휘발성 성분을 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트

트중에 용매화하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 염수로 연속하여 세척하며 황산나트륨상에서 건조시킨다. 농축물을 실리카 겔(핵산:에틸 아세테이트, 30:70; 이후 20:80; 이후 0:100)상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(1.4g)을 수득한다.

단계 12.1D

3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)-5-(메톡시메틸카바모일)인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

{2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-(메톡시메틸카바모일)-1H-인돌-3-일]-에틸}(4-피리딘-4-일-부틸)카바산 3급-부틸 에스테르(1.4g)으로부터 출발하여 본질적으로 실시예 9.1 단계 A에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물(1.55g)을 수득한다.

단계 12.1E

5-아세틸-3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

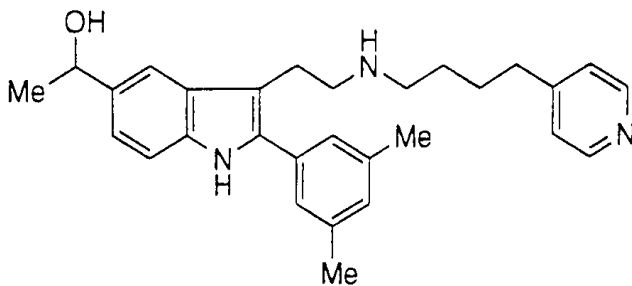
-10°C에서 3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)-5-(메톡시메틸카바모일)인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(3mL의 무수 테트라하이드로푸란중 0.069g)의 용액에 에테르중 0.20mL의 메틸리튬 1.5M 용액을 가하고 이 혼합물을 저온에서 교반한다. 45분 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 첨가하여 반응을 퀸칭시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 농축물을 실리카 겔(핵산:에틸 아세테이트, 2:3)상에서 예비 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물(58mg)을 수득한다.

단계 12.1F

1-{2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(4-피리딘-4-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-일}에타논

5-아세틸-3-{2-[3급-부톡시카보닐-(4-피리딘-4-일-부틸)아미노]에틸}-2-(3,5-디메틸페닐)인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(120mg)으로부터 출발하여 본질적으로 실시예 9.1, 단계 D에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물(82mg)을 수득한다. $m/e = 440 (M + H)$.

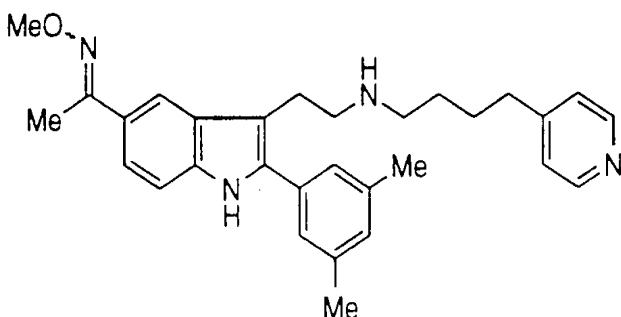
실시예 12.2



1-{2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(4-피리딘-4-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-일}에탄올

0°C에서 1-{2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(4-피리딘-4-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-일}에타논의 용액(2mL의 무수 테트라하이드로푸란중 45mg)에 테트라하이드로푸란중 리튬 알루미늄 하이드라이드 1M 용액 0.30mL를 가하고 이 혼합물을 저온에서 교반한다. 45분 후, 포화된 수성 암모늄 클로라이드를 첨가하여 반응을 퀸칭시키고 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 분획을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:에탄올:암모늄 하이드록사이드, 90:10:0.25)상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(40mg)을 수득한다. $m/e = 442 (M + H)$.

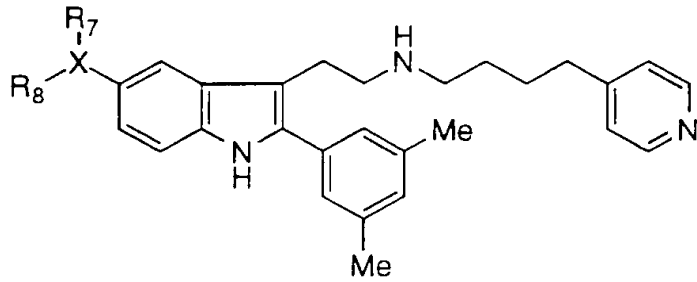
실시예 12.3



1-{2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(4-피리딘-4-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-일}에타논 O-메틸옥심

1-{2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(4-피리딘-4-일-부틸아미노)에틸]-1H-인돌-5-일}에타논의 용액(0.50mL의 메탄올중 22mg)에 102mg의 나트륨 아세테이트(삼수화물) 및 이어 63mg의 메톡시아민 하이드로클로라이드를 가하고 이 혼합물을 실온에서 교반한다. 20시간 후, 이 혼합물을 진공중 농축시켜 잔사를 에틸 아세테이트중에 현탁시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 염수로 연속해서 세척한다. 유기 분획을 황산나트륨상에서 건조시키고 농축물을 실리카 겔(메틸렌 클로라이드:에탄올:암모늄 하이드록사이드, 90:10:0.25)상에서 예비 TLC로 정제하여 표제 화합물(23mg)을 수득한다. $m/e = 469 (M + H)$.

실시에 12.1, 12.2 및 12.3에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:

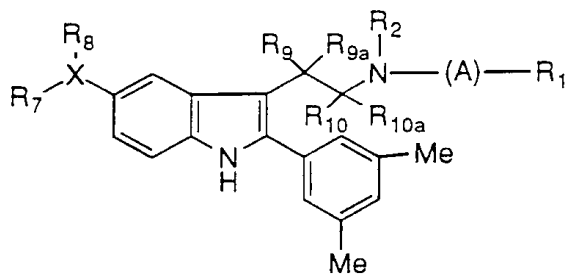


실시에 번호	XR ₇ ,R ₈	m/e
12A		440 (M + H)
12B		502 (M + H)

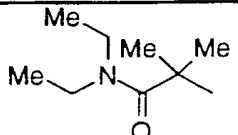
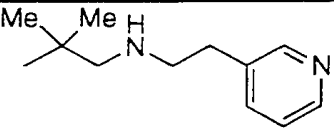
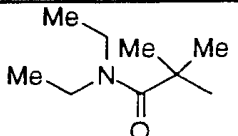
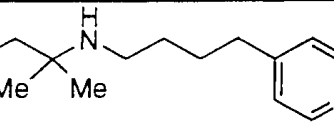
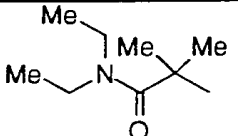
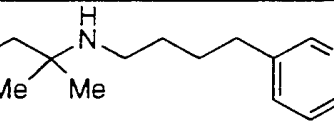
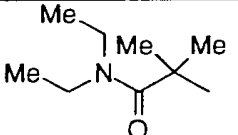
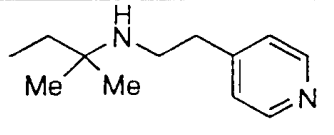
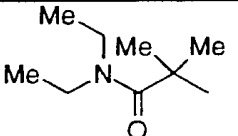
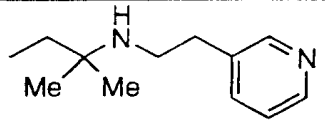
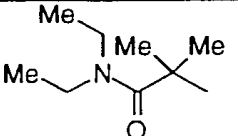
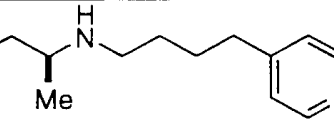
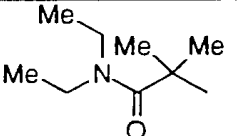
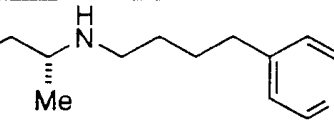
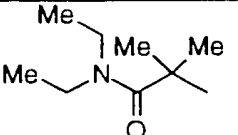
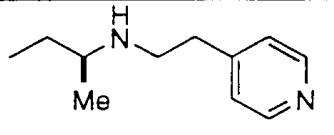
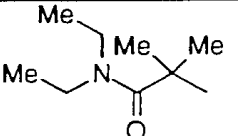
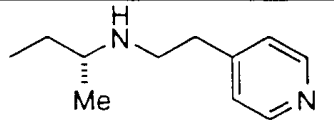
12C		504 (M + H)
12D		520 (M + H)
12E		468 (M + H)
12F		470 (M + H)
12G		482 (M + H)
12H		482 (M + H)
12I		482 (M + H)
12J		482 (M + H)

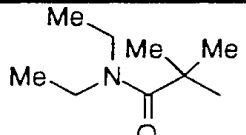
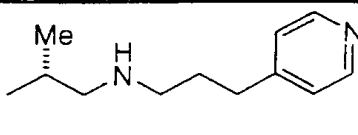
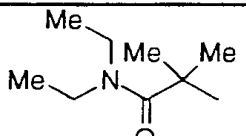
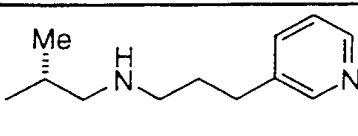
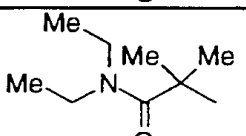
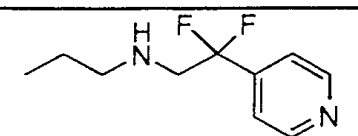
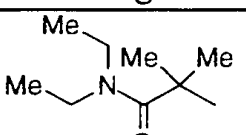
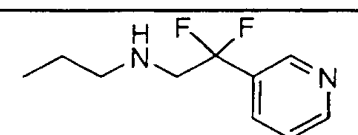
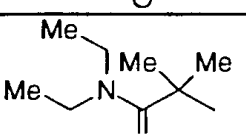
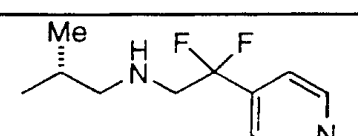
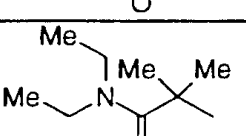
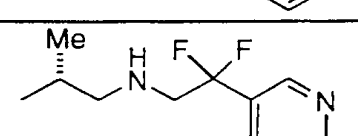
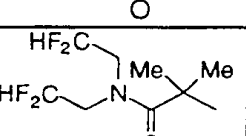
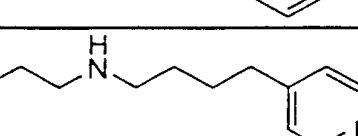
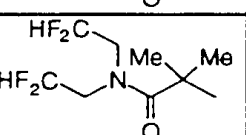
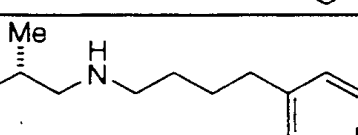
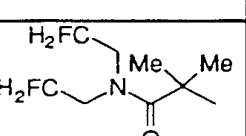
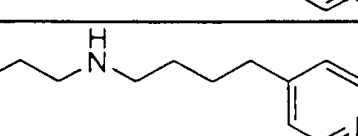
실시예 13

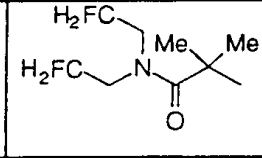
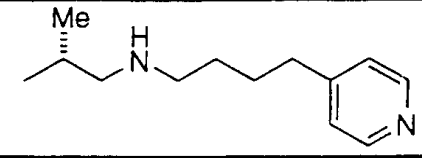
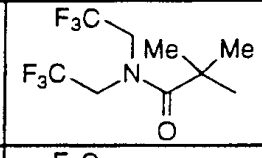
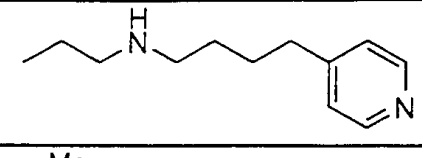
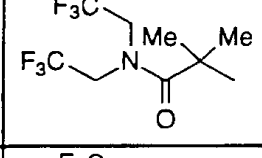
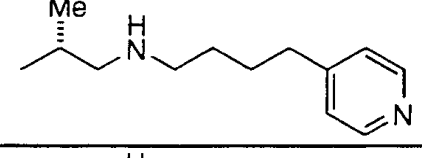
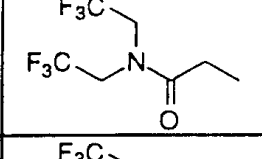
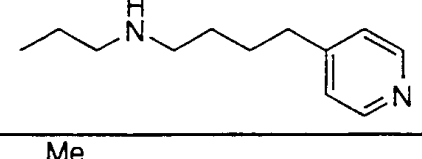
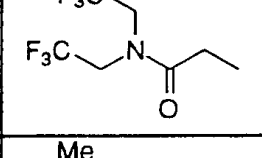
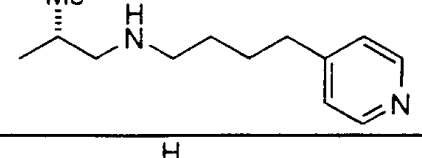
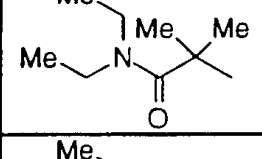
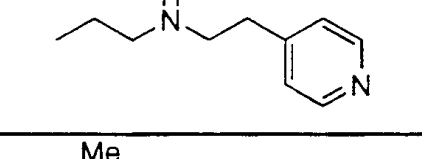
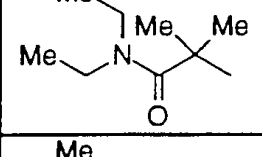
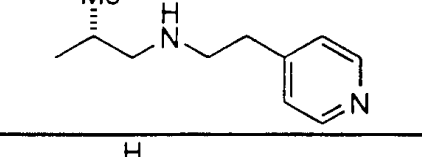
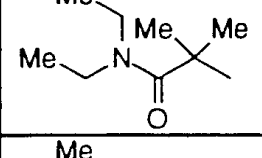
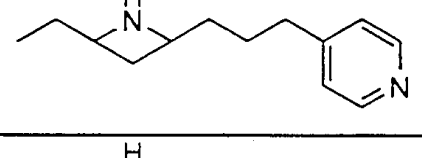
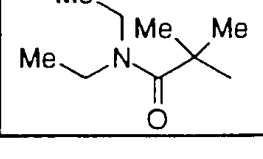
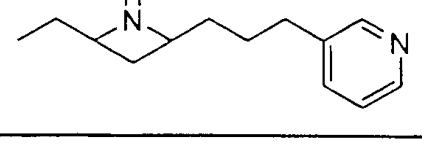
실시예 1 내지 12에 기술된 바와 유사한 공정을 수행하여 하기 화합물을 제조한다:

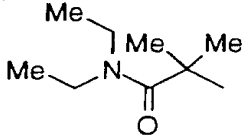
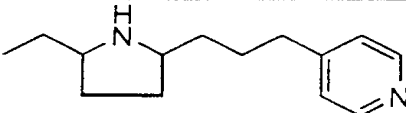
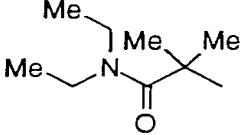
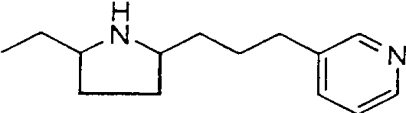
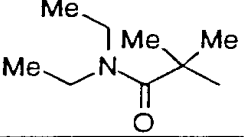
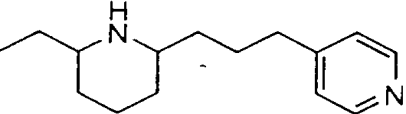
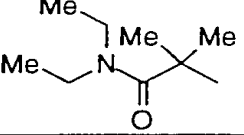
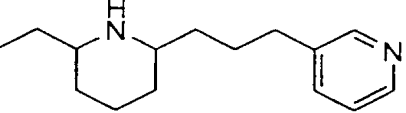
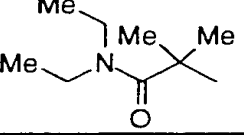
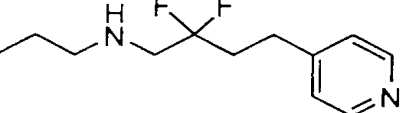
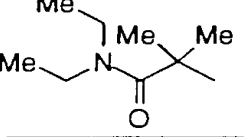
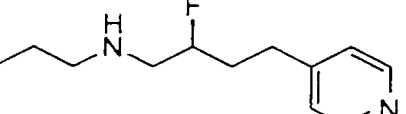
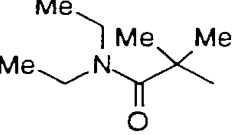
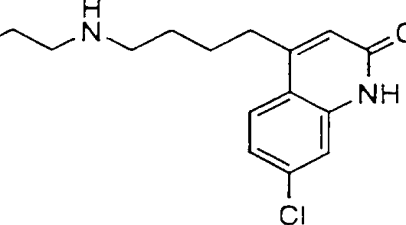
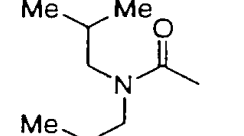
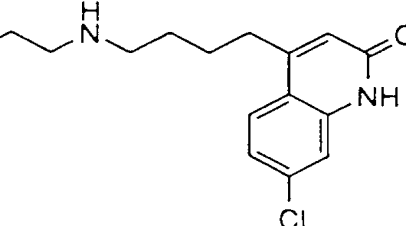


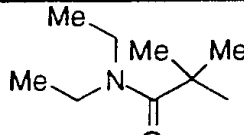
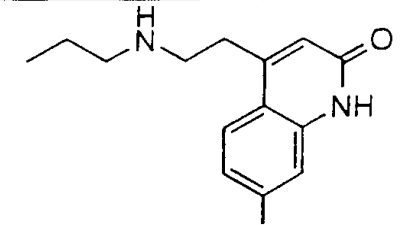
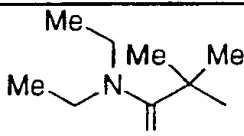
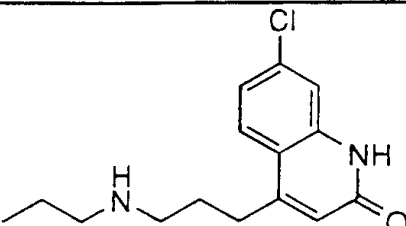
실시예 번호	X-R7,R8	
13A		
13B		
13C		
13D		
13E		
13F		

13G		
13H		
13I		
13J		
13K		
13L		
13M		
13N		
13O		

13P		
13Q		
13R		
13S		
13T		
13U		
13V		
13W		
13X		

13Y		
13Z		
13AA		
13BB		
13CC		
13DD		
13EE		
13FF		
13GG		

13HH		
13II		
13JJ		
13KK		
13LL		
13MM		
13NN		
13OO		

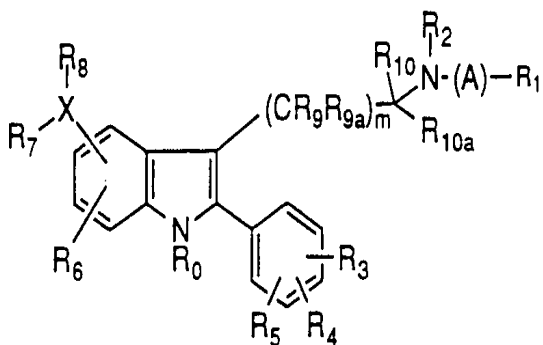
13PP		
13QQ		

(57) 청구의 범위

청구항 1

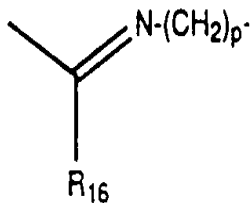
화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염 및/또는 수화물, 적당한 경우 이의 기하학적 또는 광학적 이성질체 또는 라세미체 혼합물.

화학식 I



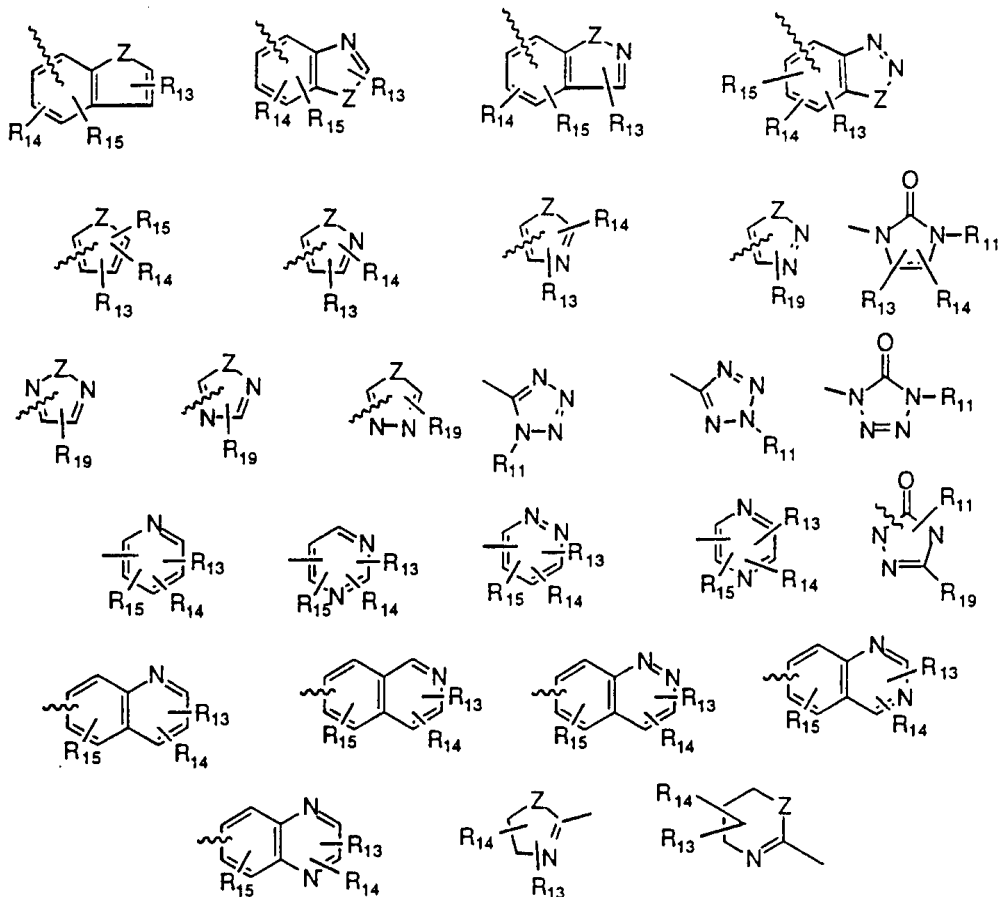
상기식에서,

A는 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₆ 알케닐, 치환된 C₃-C₆ 알케닐, C₃-C₆ 알키닐, 치환된 C₃-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 알콕시, 또는 C₀-C₅ 알킬-S(O)_n-C₀-C₅ 알킬, C₀-C₅ 알킬-O-C₀-C₅ 알킬, C₀-C₅ 알킬-NR₁₈-C₀-C₅ 알킬(여기서, R₁₈과 C₀-C₅ 알킬은 연결되어 환



을 형성할 수 있다) 또는 단일 결합이고,

R₀는 수소, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬(여기서, 치환체는 하기 정의된 바와 같다), 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬(여기서, 치환체는 R₃, R₄ 및 R₅에서 정의된 바와 같다)이고,



R₁₈은

이고;

R_2 는 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 아릴, 치환된 아릴, 알킬- OR_{11} , $C_1-C_6(NR_{11}R_{12})$, $C_1-C_6(CONR_{11}R_{12})$ 또는 $C(NR_{11}R_{12})NH$ 이고,

R_2 및 A는 함께 5 내지 7원의 환을 형성하고;

R_3 , R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, CN, 니트로, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, $R_{11}O(CH_2)_p-$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p-$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pS(O)_{n}R_{17}$ (여기서, R_{17} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다), $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 또는 할로겐이고,

R_3 및 R_4 는 함께 3 내지 7개 탄소원자의 카보사이클릭 환 또는 N, O 및 S중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하고,

R_6 은 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, CN, NO_2 , 할로겐, $R_{11}O(CH_2)_p-$, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$ 또는 SO_nR_{11} 이고,

R_7 은 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 단 X가 수소 또는 할로겐이 아닌 경우 R_7 은 부재하고,

R_8 은 수소, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{12}S(O)_2R_{11}$, $NR_{12}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $OC(O)R_{11}$, $OC(O)NR_{11}R_{12}$, OR_{11} , SO_nR_{11} , $S(O)_nNR_{11}R_{12}$, C_1-C_6 알킬 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 단 X가 수소 또는 할로겐이 아닌 경우 R_8 은 부재하거나,

R_7 및 R_8 은 함께 3 내지 7원의 카보사이클릭 환을 형성하고,

R_9 및 R_{9a} 는 m이 0이 아닌 경우, 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬이거나,

R_9 및 R_{9a} 는 m이 0이 아닌 경우, 함께 3 내지 7원의 카보사이클릭 환 또는 $\text{O}=\text{C}$ 을 형성하고,

R_9 및 A는 m이 0이 아닌 경우, 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{10} 및 R_{10a} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬이거나,

R_{10} 및 R_{10a} 는 함께 3 내지 7원의 카보사이클릭 환 또는 $\text{O}=\text{C}$ 을 형성하고,

R_9 및 R_{10} 은 m이 0이 아닌 경우, 함께 3 내지 7개 탄소원자의 카보사이클릭 환 또는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_9 및 R_2 는 m이 0이 아닌 경우, 함께 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{10} 및 R_2 는 함께 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{10} 및 A는 함께 3 내지 7개의 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클릭 환을 형성하거나,

R_{11} 및 R_{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 3 내지 7원의 카보사이클릭 환 또는 3 내지 7개의 원자를 포함하는 치환된 카보사이클릭 환이거나,

R_{11} 및 R_{12} 는 함께 비치환되거나 치환된 3 내지 7원의 환을 형성할 수 있고,

R_{13} 은 수소, OH, NR_7R_8 , $NR_{11}SO_2(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $NR_{11}SO_2(\text{치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $NR_{11}SO_2(\text{아릴})$, $NR_{11}SO_2(\text{치환된 아릴})$, $NR_{11}SO_2(C_1-C_3 \text{ 퍼플루오로알킬})$, $SO_2NR_{11}(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $SO_2NR_{11}(\text{치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $SO_2NR_{11}(\text{아릴})$, $SO_2NR_{11}(\text{치환된 아릴})$, $SO_2NR_{11}(C_1-C_3 \text{ 퍼플루오로알킬})$, $SO_2NR_{11}(C(O)C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-아릴})$, $SO_2NR_{11}(C(O)\text{-치환된 아릴})$, $S(O)_n(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $S(O)_n(\text{치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $S(O)_n(\text{아릴})$, $S(O)_n(\text{치환된 아릴})$, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알콕시, C_1-C_6 알콕시, 치환된 C_1-C_6 알콕시, COOH, 할로겐, NO_2 또는 CN이고,

R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, CN, 니트로, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, $R_{11}O(CH_2)_p-$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p-$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$ (여기서, R_{17} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다), $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 또는 할로겐이고;

R_{16} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 $N(R_{11}R_{12})$ 이고,

R_{18} 은 수소, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$ 이고,

R_{19} 는 R_{13} 또는 R_{14} 의 정의와 같고,

X 는 수소, 할로겐, N , O , $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐 또는 치환된 C_2-C_6 알킬닐이고, X 가 수소 또는 할로겐인 경우 R_7 및 R_8 은 부재하고, X 가 O , $S(O)_n$, $C(O)$, 또는 $CR_{11}R_{12}$ 인 경우 단지 R_7 또는 R_8 만이 가능하고,

Z 는 O , S 또는 NR_{11} 이고,

m 은 0 내지 3이고,

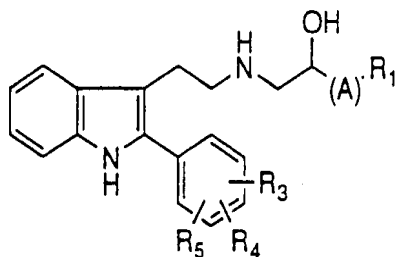
n 은 0 내지 2이고,

p 는 0 내지 4이고,

알킬, 알케닐 및 알킬닐 치환체는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 하이드록시, 옥소, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 플루오로, $C(O)OR_{11}$, 아릴 C_1-C_3 알콕시, 치환된 아릴 C_1-C_3 알콕시중에서 선택되고, 아릴 치환체는 R_3 , R_4 및 R_5 에서 정의된 바와 같다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



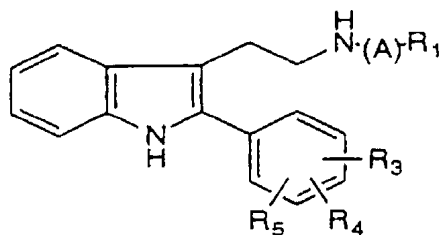
상기식에서,

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 및 A 는 하기 조합과 같다:

R_1	R_3, R_4, R_5	A
피리딘-NH-COCH ₃	3,4-OMe	CH ₂ -O
피리딘-NH ₂	3,4-OMe	CH ₂ -O

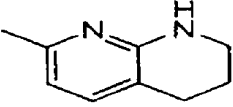
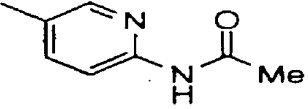
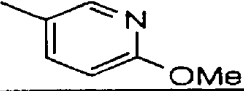
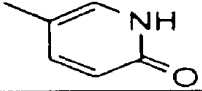
청구항 3

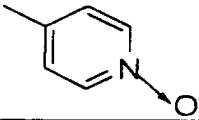
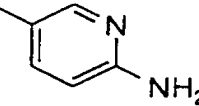
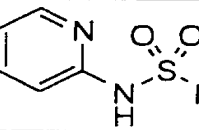
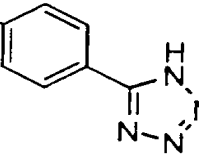
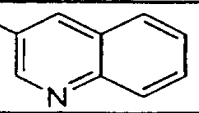
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



상기식에서,

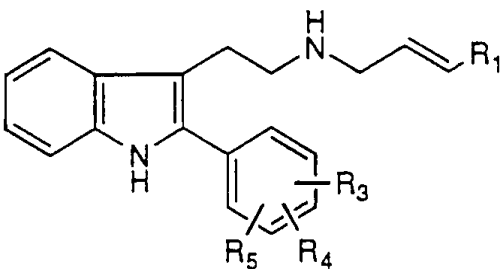
R₁, R₃, R₄, R₅ 및 A는 하기 조합과 같다:

R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	A=(CH ₂) _n
3-페닐트리아진	3,4-OMe	1
5-인돌	3,4-OMe	1
5-벤즈이미다졸	3,4-OMe	1
4-인돌	3,4-OMe	1
3-피리딘	3,5-Me	5
4-피리딘	3,5-Me	4
2-피리딘	3,5-Me	4
3-피리딘	3,5-Me	4
5-피리미딘	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4

	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
4-피리딜	3,5-Me	2
3-피리딜	3,5-Me	2
2-피리딜	3,5-Me	2
4-이미다졸릴	3,5-Me	2
4-피리딜	3,5-Me	1
2-피리딜	3,5-Me	1
3-피리딜	3,5-Me	1
3-피리딜	3,5-Me	3
4-피리딜	3,5-Me	3
3-퀴놀리닐	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
4-피리딜	3,5-Me	5
5-인돌릴	3,4-OMe	3
	3,5-Me	4

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



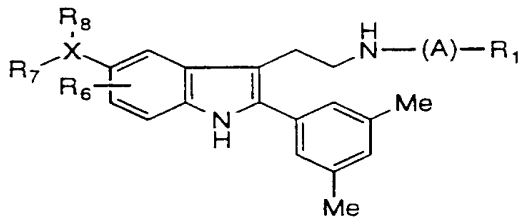
상기식에서,

R₁, R₃, R₄, R₅ 및 X-R₇, R₆은 하기 조합과 같다:

X-R ₇ , R ₆	R ₁	R ₃ , R ₄ , R ₅
H	5-벤즈이미다졸-N-SO ₂ Me	3,4-OMe
H	5-벤즈이미다졸	3,4-OMe

청구항 5

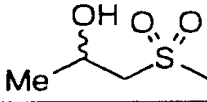
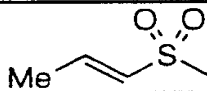
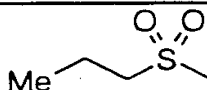
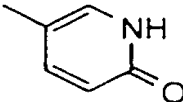
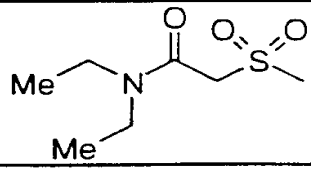
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



상기식에서,

A, R₁, R₆, X-R₇ 및 R₈은 하기 조합과 같다:

X-R ₇ , R ₈	A=(CH ₂) _n	R ₁
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------

*	4	4-피리딜
Br	**	4-피리딜
-NH ₂	4	4-피리딜
-NH-COCH ₃	4	4-피리딜
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	4-피리딜
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	3-피리딜
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	6-메톡시- 3-피리딜
-NH-CO-N(CH ₃) ₂	5	3-피리딜
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	3-피리딜
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	4-피리딜
-NH-CO-N(CH ₃) ₂	4	6-메톡시- 3-피리딜
-SO ₂ -CH ₂ -CO-Me	4	4-피리딜
	4	4-피리딜
	4	4-피리딜
	4	4-피리딜
MeSO ₂ -	4	3-피리딜
MeSO ₂ -	4	6-메톡시- 3-피리딜
MeSO ₂ -	4	
MeSO ₂ -	5	4-피리딜
MeSO ₂ -	5	3-피리딜
	4	4-피리딜
MeSO ₂ -	4	4-피리딜

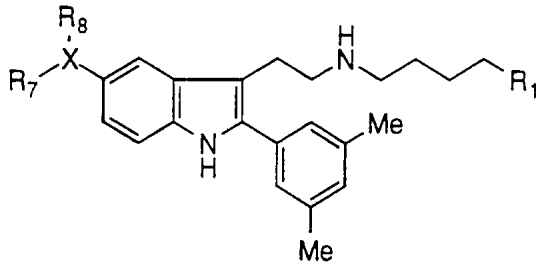
-NH-CO-N(CH ₃) ₂	5	4-피리딜
-----------------------------------------	---	-------

(*) - R₆ = 5-NO₂

(**) - R₆ = Br

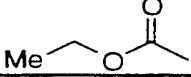
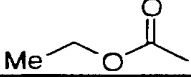
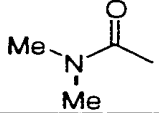
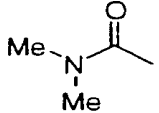
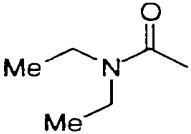
청구항 6

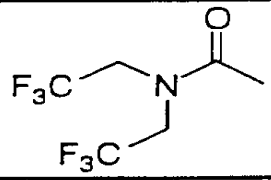
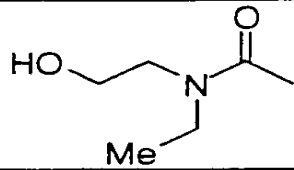
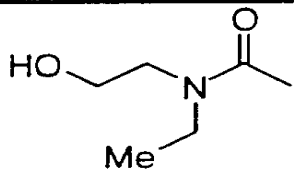
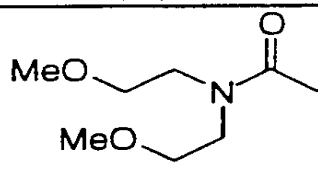
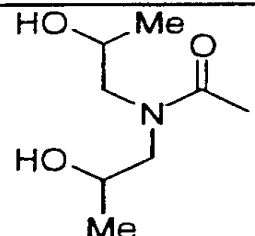
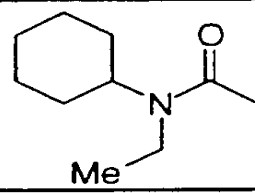
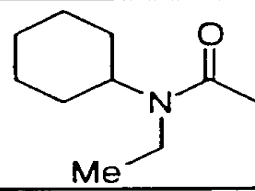
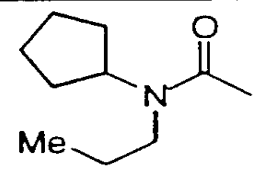
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.

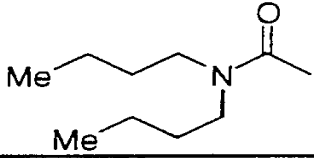
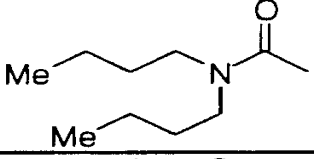
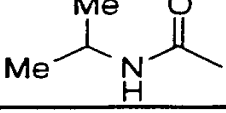
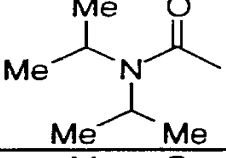
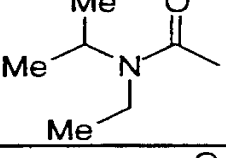
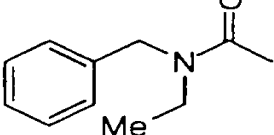
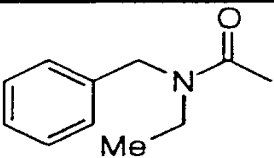
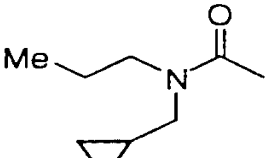
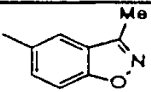


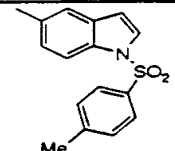
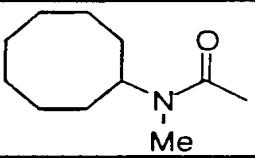
상기식에서,

R₁, R₆, X-R₇ 및 R₈은 하기 조합과 같다:

X-R7,R8	R6	R1
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜
	H	3-피리딜
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜

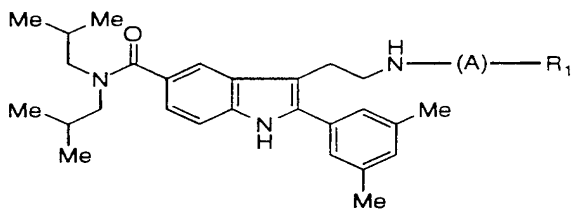
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜
	H	3-피리딜
	H	3-피리딜
	H	4-피리딜
	H	4-피리딜

	H	3-피리딜
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜
	H	3-피리딜
	H	4-피리딜
	H	3-피리딜
-CON(Et) ₂	H	
-COOMe	6-Cl	4-피리딜
-CON(iBu) ₂	6-Cl	4-피리딜

-CON(Et) ₂	H	
-CON(CH ₂ CH ₂ CN)- 사이클로헥실	H	4-피리딜
	H	4-피리딜
-COOMe	4-Cl	4-피리딜
-CON(iBu) ₂	4-Cl	4-피리딜
-CON(Et) ₂	6-Cl	4-피리딜

청구항 7

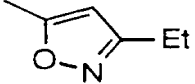
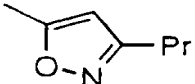
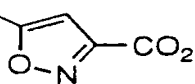
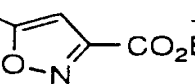
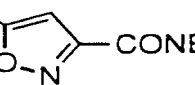
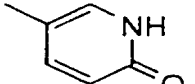
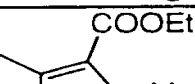
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.

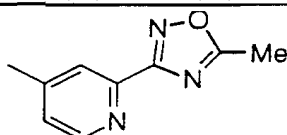
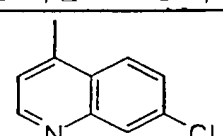


상기식에서,

R₁ 및 A는 하기 조합과 같다:

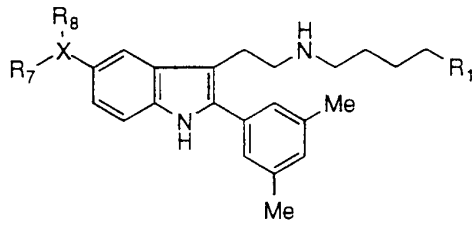
A = (CH ₂) _n	R ₁
4	4-피리딜
4	3-피리딜
4	6-아미노-3-피리딜
4	6-아미노-3-피리딜

4	6-메톡시-3-피리딜
4	
4	
4	
4	
4	
4	2-시아노-4-피리딜
4	
4	
4	2-(CH ₂ NH-Boc)-4-피리딜
4	2-(CH ₂ NH ₂)-4-피리딜
4	6-(SMe)-3-피리딜
4	5-카보에톡시-3-피리딜
4	6-(NHCOOEt)-3-피리딜
4	2,3,5,6-테트라플루오로-4-피리딜
3	3-피리딜
4	6-[NHS(O) ₂ CF ₃]-3-피리딜

4	6-[NHS(O) ₂ CH ₃]-3-피리딜
4	5-시아노-3-피리딜
4	
4	3,5-디클로로-4-피리딜
4	

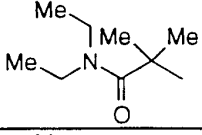
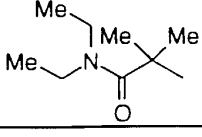
청구항 8

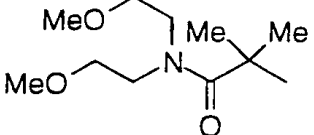
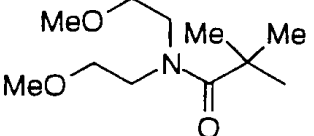
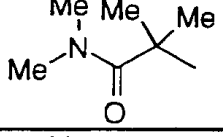
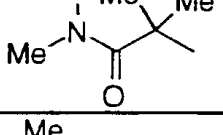
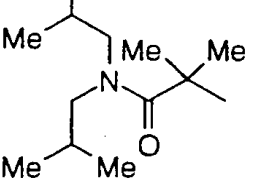
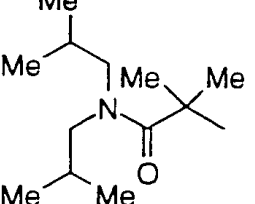
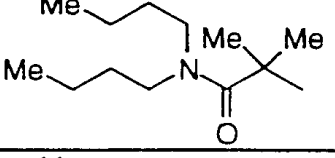
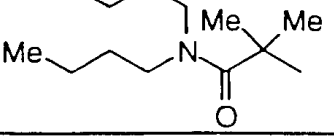
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.

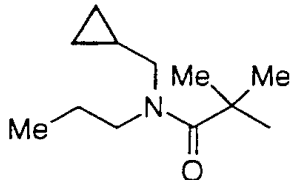
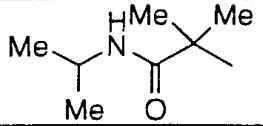
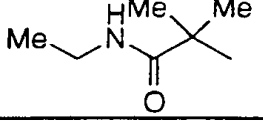
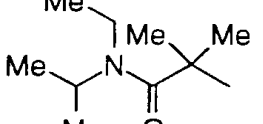
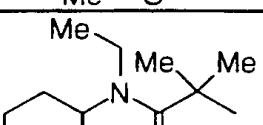
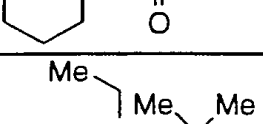
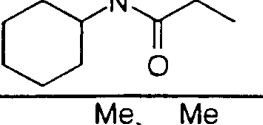
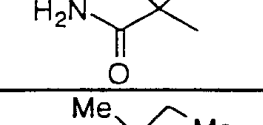


상기식에서,

R₁, X-R₇ 및 R₈은 하기 조합과 같다:

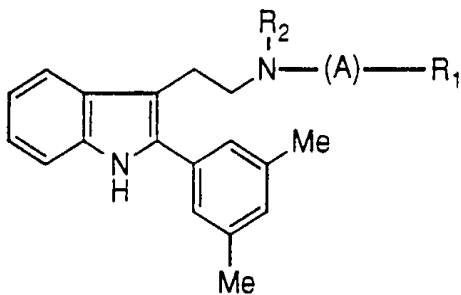
X-R7,R8	R1
	4-피리딘
	3-피리딘

	3-피리딘
	4-피리딘
	4-피리딘
	3-피리딘
	4-피리딘
	3-피리딘
	4-피리딘
	3-피리딘

	3-피리딜
	3-피리딜
	3-피리딜
	3-피리딜
	3-피리딜
	4-피리딜
	3-피리딜
	4-피리딜

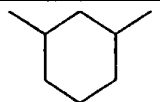
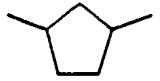
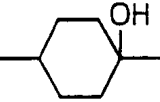
청구항 9

제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



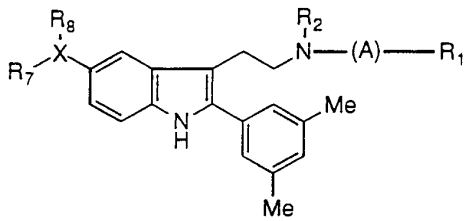
상기식에서,

R₁, R₂ 및 A는 하기 조합과 같다:

(A)	R ₂	R ₁
-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -4-(페닐)-4-OMe)	4-피리딜
-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -4-(페닐)-4-OH)	4-피리딜
-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	4-피리딜
	-H	3-피리딜
	-H	3-피리딜
	-H	3-피리딜

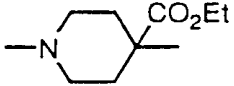
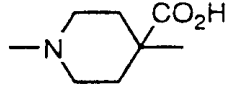
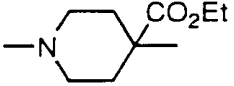

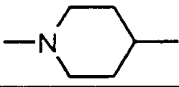
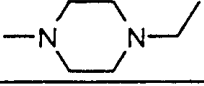
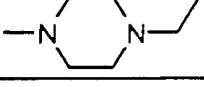
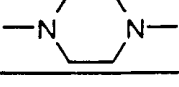
청구항 10

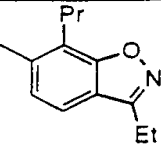
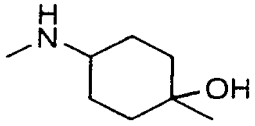
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



상기식에서,

A. R₁, R₂, X-R₇ 및 R₈은 하기 조합과 같다:

-N(R ₂)-(A)-	XR ₇ ,R ₈	R ₁
	-NH-CO- N(Et) ₂	3-피리딜
	-NH-CO- N(Et) ₂	3-피리딜
	-NH-CO- (4- 모르폴린)	3-피리딜
	-NH-CO- (4- 모르폴린)	3-피리딜
	-NH-CO- N(Et) ₂	3-피리딜
	-H	3-피리딜
	-H	4-피리딜
	-H	4-피리딜

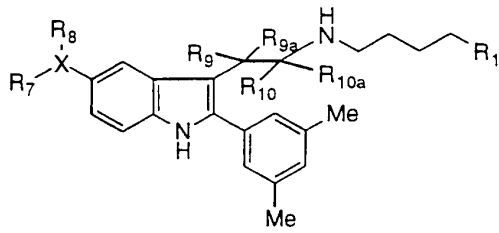
-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-COOEt	
	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NH-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
(시스)-NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
(트랜스) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-N(Et)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜

-NHCH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-N(Me)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(Et) ₂	4-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH-CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	3-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	3-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH-CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH-CH(OH)-	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	4-피리딜
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜

-NHCH ₂ -CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	4-피리딜
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-피리딜

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



상기식에서,

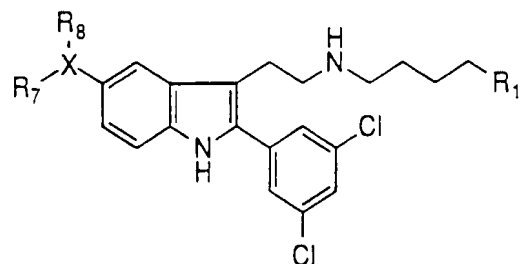
n, R₁, X-R₇, R₈, R₉, R_{9a}, R₁₀ 및 R_{10a}는 하기 조합과 같다:

	XR ₇ ,R ₈	-(CH ₂) _n -	R ₁
	-NHC(O)Ph	4	4-피리딜
		4	4-피리딜
		4	4-피리딜

		4	3-피리딜
		4	4-피리딜
		4	4-피리딜
		4	4-피리딜
		4	3-피리딜
		2	3-피리딜

청구항 12

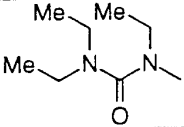
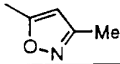
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



상기식에서,

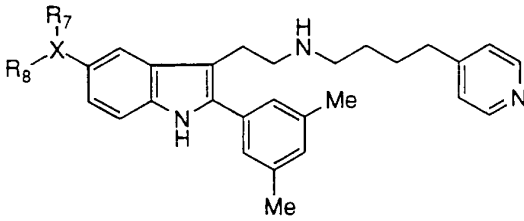
R_1 , $X-R_7$ 및 R_8 은 하기 조합과 같다:

XR_7, R_8	R_1
-------------	-------

	3-피리딘
-COOEt	3-피리딘
-CON(iBu) ₂	3-피리딘
-CON(nBu) ₂	3-피리딘
-CON(Et) ₂	
-CON(Et) ₂	3-피리딘

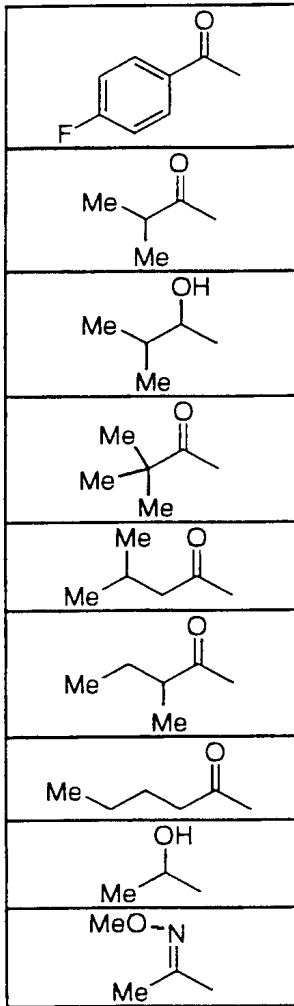
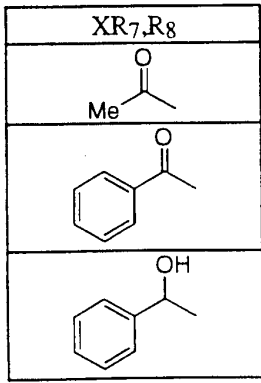
청구항 13

제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.



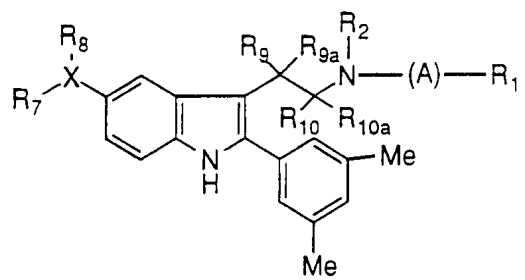
상기식에서,

$X-R_7$, R_8 은 하기 조합과 같다:



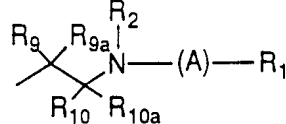
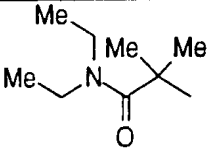
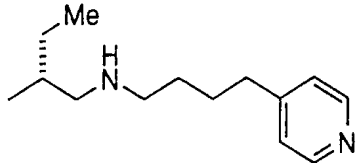
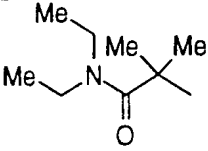
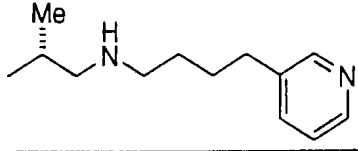
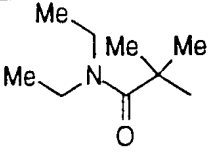
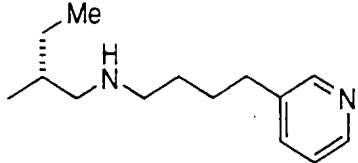
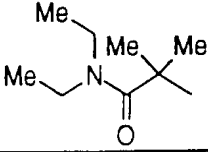
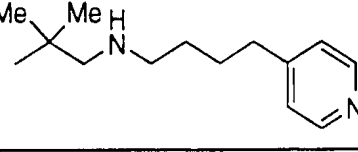
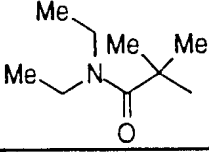
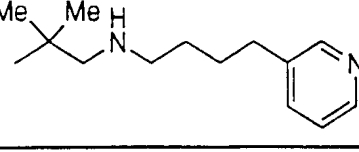
청구항 14

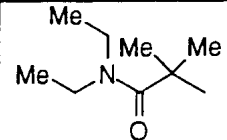
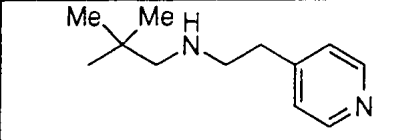
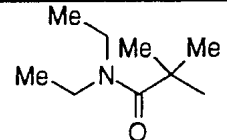
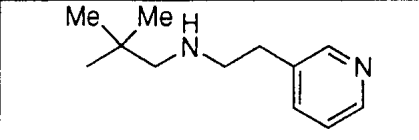
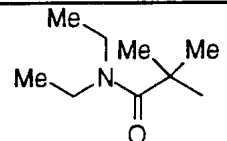
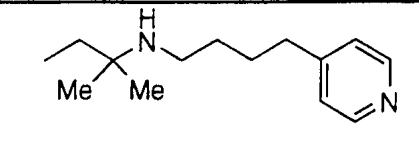
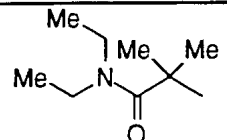
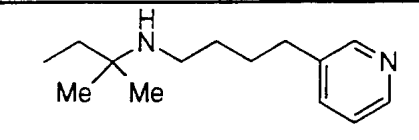
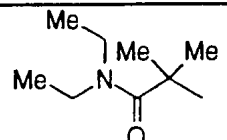
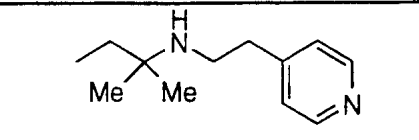
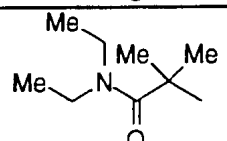
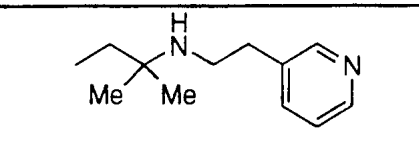
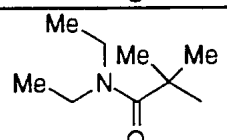
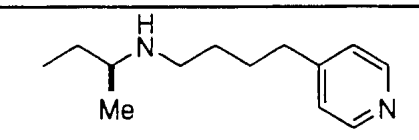
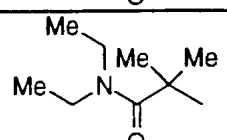
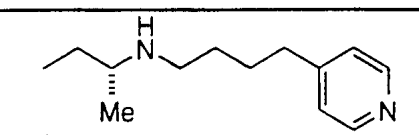
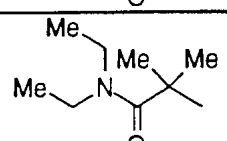
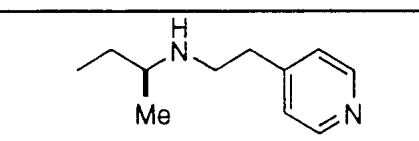
제1항에 있어서, 화학식이 하기와 같은 화합물.

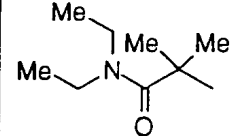
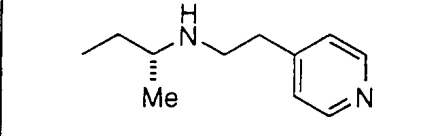
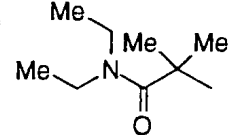
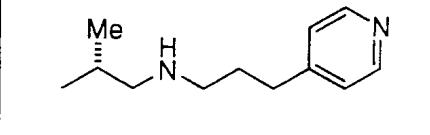
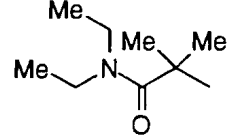
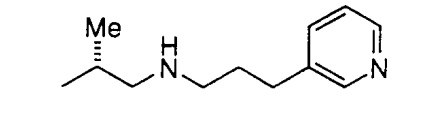
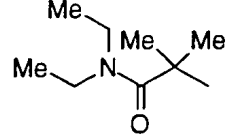
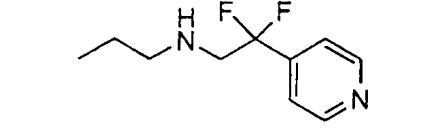
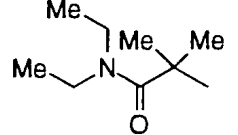
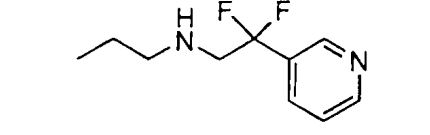
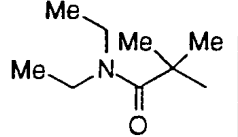
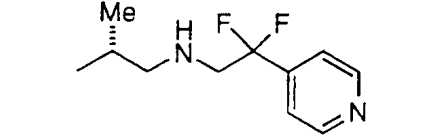
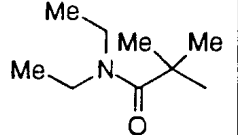
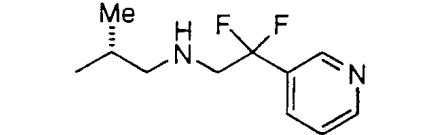
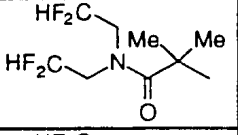
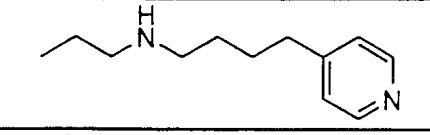
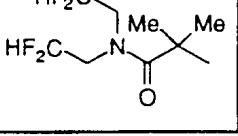
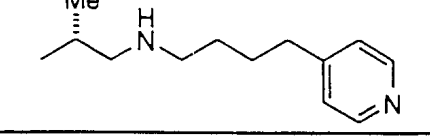


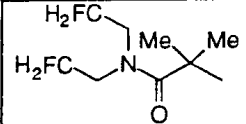
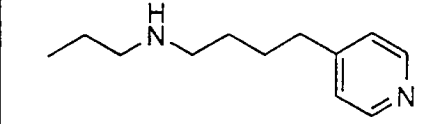
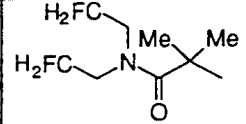
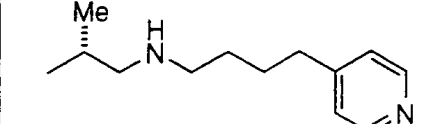
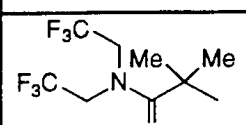
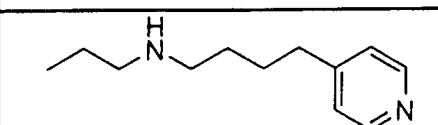
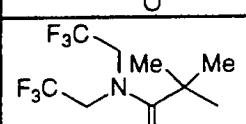
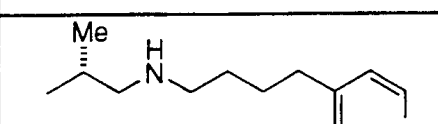
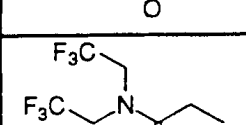
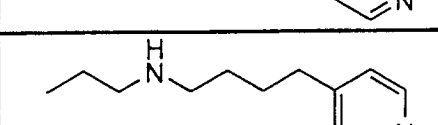
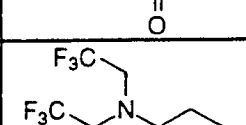
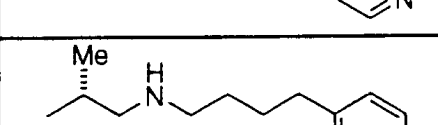
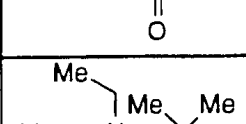
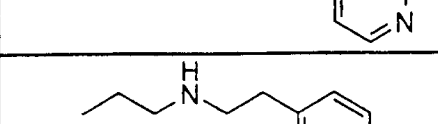
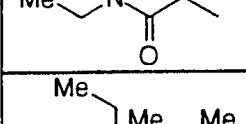
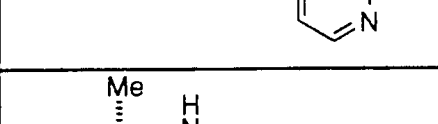
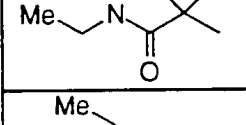
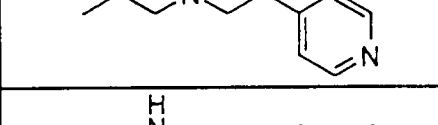
상기식에서,

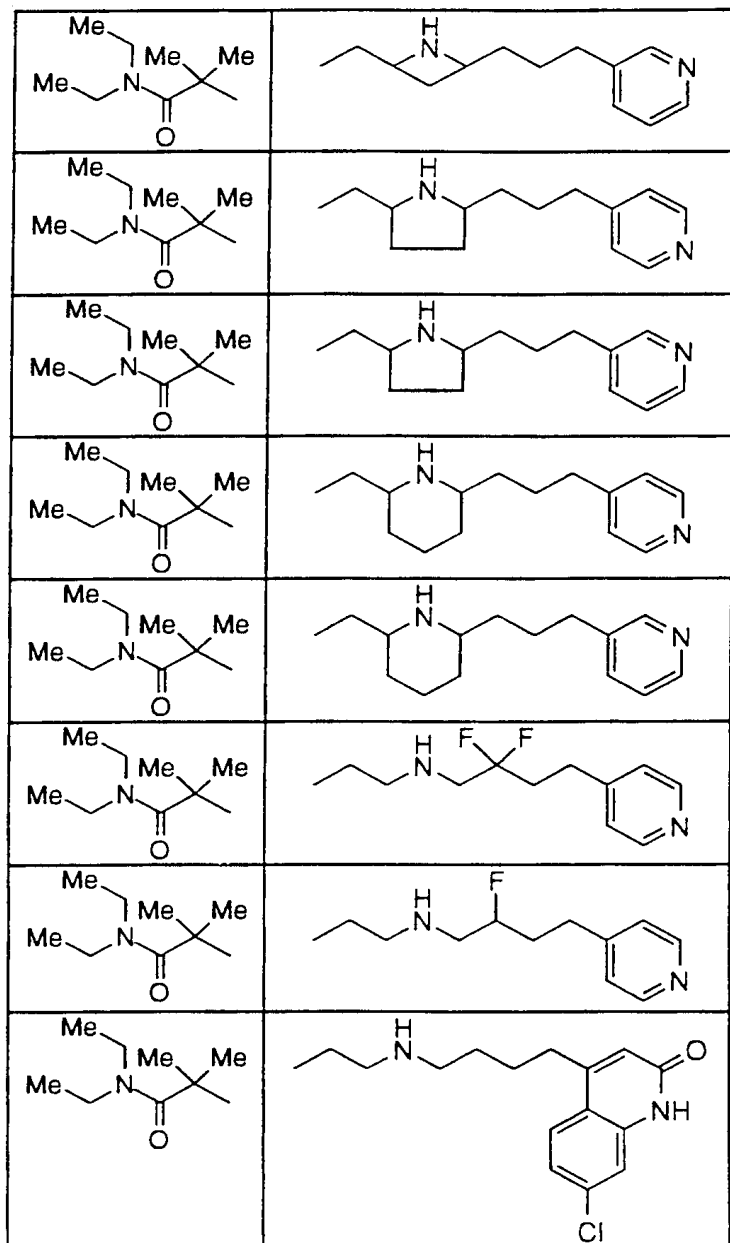
A, R₁, R₂, X-R₇, R₈, R₉, R_{9a}, R₁₀ 및 R_{10a}는 하기 조합과 같다:

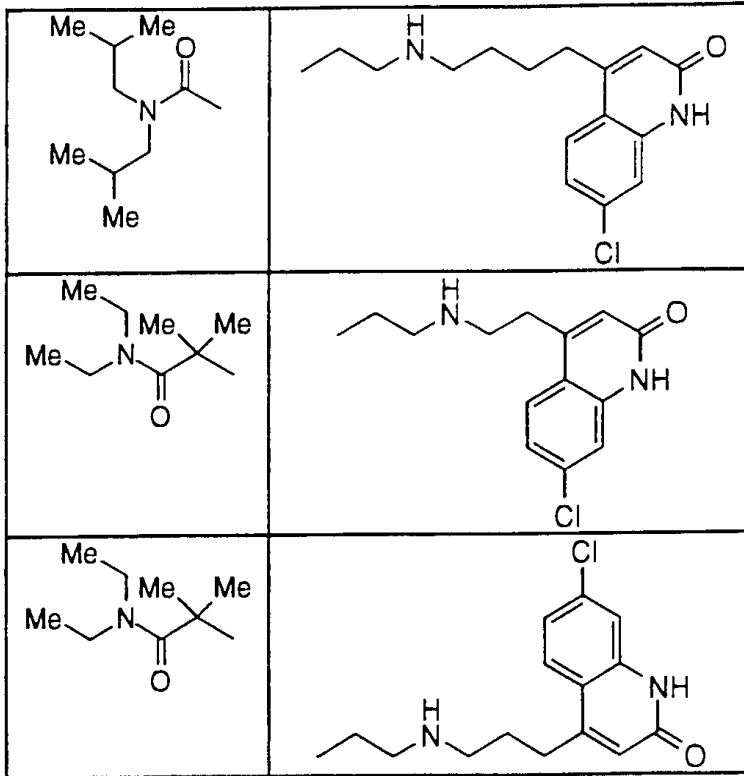
X-R ₇ ,R ₈	
	
	
	
	
	



**청구항 15**

제1항에 있어서,

- 1-[2-[2-(3,4-디메틸페닐)-1H-인돌-3-일]에틸아미노]-3-(피리딘-4-일옥시)프로판-2-올;
- [2-[2-(3,5-디메틸페닐)-5-메탄설폰일-1H-인돌-3-일]에틸]-(4-피리딘-4-일-부틸)아민; 및
- 3-[2-(3,5-디메틸페닐)-3-[2-(5-피리딘-4-일-펜틸아미노)-에틸]-1H-인돌-5-일]-1,1-디메틸우레아인 화합물.

청구항 16

유효량의 제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

고나도트로핀-방출 호르몬으로 인한 질환이 걸린 피검자에게 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 특징으로 하여, 상기 피검자에서 고나도트로핀-방출 호르몬을 길항시키는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬으로 인한 질환이 성-호르몬 관련 상대인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬으로 인한 질환이 성-호르몬 의존성 암, 양성 전립선 과염양 또는 자궁 근종인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 성 호르몬 의존성 암이 전립선 암, 자궁 암, 유방 암 및 뇌하수체 항생식선 세포 선종으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 성 호르몬 의존성 상태가 자궁내막증, 다낭 난소 질환, 자궁 유성유종 및 춘정숙발증으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 22

유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 특징으로 하여, 피검자를 피임시키는 방법.

청구항 23

유효량의 제1항의 화합물을 흥반성 낭창 치료를 요하는 피검자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 당해 피검자에서 흥반성 낭창을 치료하는 방법.