



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0021082
(43) 공개일자 2008년03월06일

- (51) Int. Cl.
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2007-7030855
(22) 출원일자 2007년12월28일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년12월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/023800
국제출원일자 2006년06월19일
(87) 국제공개번호 WO 2007/001975
국제공개일자 2007년01월04일
- (30) 우선권주장
60/692,110 2005년06월20일 미국(US)
- (71) 출원인
쉐링 코포레이션
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000
- (72) 발명자
아슬라니안 로버트 쥬.
미국 뉴저지 07866 록커웨이 필립 드라이브 144
벌린 마이클 와이.
미국 뉴저지 08822 플레밍톤 헨드릭 로드 14
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박병석, 서장찬, 최재철

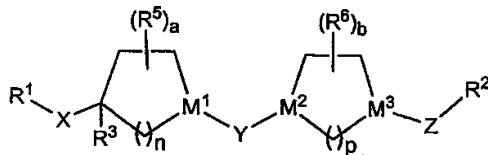
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 히스타민 H3 길항제로서 유용한 피페리딘 유도체

(57) 요약

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 당해 화합물을 단독으로 또는 다른 제제와 함께 사용하는 알레르기-유도된 기도 반응, 울혈, 비만, 대사 증후군, 알코올성 지방간병, 간 지방증, 비알코올성 지방간, 간경화증, 간세포 암종 및 인지 결핍성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 기술되어 있다

화학식 I



상기 화학식 I에서,

M¹ 및 M³는 CH 또는 N이고;

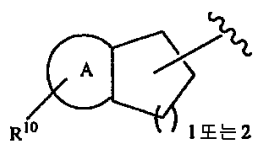
M²는 CH, CF 또는 N이며;

Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH₂)_q-, -C(=NOR⁷)- 또는 -SO₁₋₂-이고;

Z는 결합이거나, 또는 임의 치환된 알킬렌 또는 알케닐렌이며;

R¹은 H 또는 모두 임의 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 화학식 II의 그룹이고;

화학식 II



상기 화학식 II에서,

환 A는 헤테로아릴 환이고;

R^2 는 임의 치환된 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이며;

R^3 는 H, $-C(O)NH_2$ 이거나, 또는 모두 임의 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

나머지 변수는 명세서에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

보이스 크리스토퍼 더블류.

미국 뉴저지 08822 플레밍톤 본넬 스트리트 71

차오 지안후아

미국 뉴저지 07442 팜프톤 레이크즈 레이크뷰 코트 93

데 레라 루이즈 마뉴엘

미국 08876 브랜치버그 마그놀리아 레인 1236

망기아라시나 피트로

미국 뉴욕 10952 몬세이 몬트클레어 애비뉴 4

맥코믹 케빈 디.

미국 뉴저지 07920 베스킹 릿지 브룩필드 드라이브 15

무타히 무왕지 더블류.

케냐 10100 니에리 피오 박스 2346 아웃스펜 로드 1594

로젠블룸 스텐트 비.

미국 뉴저지 07052 웨스트 오렌지 스티븐 테라스 16

쉬이 뎡-양

미국 뉴저지 07059 워렌 오버룩 드라이브 4

솔로몬 다니엘 엠.

미국 뉴저지 08817 에디슨 마샬 드라이브 9

툼 웡 씨.

미국 뉴저지 07009 세다 그로브 세다 그로브 파크웨이 133

박카로 헨리 에이.

미국 뉴저지 07080 사우쓰 플레인필드 소머셋 애비뉴 123

쟁 주닝

미국 뉴저지 08807 브릿지워터 웨스포드 웨이 49

주 시아오홍

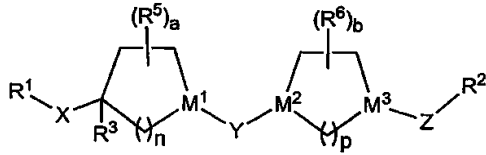
미국 뉴저지 08820 브릿지워터 도린 코트 8

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 I



상기 화학식 I에서,

a는 0, 1 또는 2이고;

b는 0, 1 또는 2이며;

n은 1, 2 또는 3이고;

p는 1, 2 또는 3이며;

M¹은 CH 또는 N이고;

M²는 CH, CF 또는 N이며;

M³는 CH 또는 N이고,

단, M² 및 M³이 각각 N인 경우, p는 2 또는 3이고;

Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -(CH₂)_q-, -C(=NOR⁷)- 또는 -SO₁₋₂-이며;

q는 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 단, M¹ 및 M²가 둘 다 N인 경우, q는 2, 3, 4 또는 5이고;

X는 -N(R⁴)-, -N(R⁴)-CH(R¹⁹)-, -CH(R¹⁹)-N(R⁴)-, -CH(R¹⁹)CH(R¹⁹)N(R⁴)-, -(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-, -O-(CH₂)₂-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-(CH₂)₃-C(O)-N(R⁴)-, -(CH₂)_t-N(R⁴)-C(O)-, -C(O)-N(R⁴)-CH₂-, -(CH₂)_r-N(R¹⁹)C(O)N(R¹⁹)-, -N(R¹⁹)C(O)N(R¹⁹)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_t-OC(O)N(R¹⁹)-, -N(R¹⁹)C(O)O-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -OC(O)-, -C(O)O-, OCH(R¹⁹)-, -CH(R¹⁹)O-, -S-, -S(O)- 또는 -SO₂-이며;

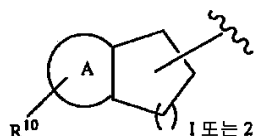
r은 0, 1, 2 또는 3이고;

t는 0 또는 1이며;

Z는 결합, -[C(R⁸)(R^{8'})]_n-, -CH(R²⁰)-CH(R²⁰)-O-, -CH(R²⁰)-CH(R²⁰)-N-, -CH(R²⁰)-[C(R²³)(R^{23'})]₁₋₅-, -CH(R²⁰)-C(R²⁰)=C(R²⁰)-, -CH(R²⁰)-C(R²⁰)=C(R²⁰)-[C(R²³)(R^{23'})]₁₋₃-, 또는 사이클로알킬렌 또는 헤테로사이클로알킬렌 그룹으로 차단된 -[C(R⁸)(R^{8'})]_n-이고, 단, M³이 N이고 Z가 환 질소를 통해 결합된 헤테로사이클로알킬렌 그룹에 의해 차단된 -[C(R⁸)(R^{8'})]_n-인 경우, Z 그룹의 알킬렌 부위는 M³ 및 상기 질소사이에 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고;

n'는 1 내지 6의 정수이며;

R^1 은 H, R^{10} -알킬, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -모노헤테로아릴, R^{10} -헤테로사이클로알킬 또는 구조식



의 그룹이고,

여기서, 환 A는 모노헤테로아릴 환이고, 당해 모노헤테로아릴 또는 모노헤테로아릴 환은 O, S, 및 N 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며, 상기 헤테로 원자는 탄소수 1 내지 6의 방향족 카보사이클릭 환 구조로 차단되어 있으며;

R^2 는 R^{16} -알킬, R^{16} -알케닐, R^{16} -아릴, R^{16} -헤테로아릴, R^{16} -사이클로알킬 또는 R^{16} -헤테로사이클로알킬이고;

R^3 은 H, 알킬, R^{21} -아릴, R^{22} -사이클로알킬, R^{22} -헤테로사이클로알킬, R^{21} -헤테로아릴 또는 $-C(O)NH_2$ 이며;

R^4 는 H, 알킬, 할로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴, R^{18} -아릴알킬, $-C(O)R^{12}$ 또는 $-SO_2R^{13}$ 이고;

R^5 및 R^6 은 각각 할로, 알킬, $-OH$, 알콕시, 할로알킬 및 $-CN$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^5 치환체 또는 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^6 치환체는 $=O$ 를 형성하고;

R^7 은 H, 알킬, 할로알킬, R^{10} -아릴 또는 R^{10} -헤테로아릴이며;

R^8 및 $R^{8'}$ 는 독립적으로 H, 알킬, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -헤테로아릴 및 할로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이고;

각각의 R^9 는 H 및 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{10} 는 H, 할로, 알킬, $R^{10'}$ -사이클로알킬, $-OH$, 알콕시, $R^{10'}$ -아릴, $R^{10'}$ -아릴알킬, $R^{10'}$ -헤테로아릴, $R^{10'}$ -헤테로아릴알킬, $R^{10'}$ -아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, $-NO_2$, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬, $-CO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-CON(R^{11})_2$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NHC(O)$ -알콕시알킬-, $-NHC(O)-CH_2-NHC(O)CH_3$, $-NHSO_2R^{11}$, $-CH(=NOR^{19})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체이고;

각각의 $R^{10'}$ 는 H, 할로, 알킬, 사이클로알킬, $-OH$, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, $-NO_2$, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬, $-CO_2R^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-CON(R^{11})_2$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NHC(O)$ -알콕시알킬-, $-NHC(O)-CH_2-NHC(O)CH_3$, $-NHSO_2R^{11}$, $-CH(=NOR^{19})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-SO_2CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체이며;

각각의 R^{11} 은 H, 알킬, 할로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴, R^{18} -아릴알킬, R^{18} -사이클로알킬 및 R^{18} -헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{12} 는 알킬, R^{18} -사이클로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴 또는 R^{18} -헤테로사이클로알킬이며;

R^{13} 은 알킬, R^{18} -아릴 또는 알킬설포닐알킬이고;

R^{16} 은 H, 할로, 알킬, R^{10} -사이클로알킬, $-OH$, 알콕시, 하이드록시알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -헤테로아릴, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, $-NO_2$, $-CO_2R^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-알킬렌-N(R^{17})_2$, $-CON(R^{17})_2$, $-NHC(O)R^{17}$, $-NHC(O)OR^{17}$, $-NHSO_2R^{17}$, $-SO_2N(R^{17})_2$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이고;

는 3개의 치환체이며;

각각의 R^{17} 은 H, 알킬, 할로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴, R^{18} -사이클로알킬 및 R^{18} -헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{18} 은 H, 알킬, 할로, 알콕시, 할로알킬, $-NO_2$, $-CN$ 및 $-알킬렌-N(R^{17})_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이며;

각각의 $R^{17'}$ 은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{19} 은 H 및 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R^{20} 은 H 및 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{21} 은 H, 할로, 알킬, $-OH$, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)N(R^{19})_2$ 및 $-N(R^{19})_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체이며;

R^{22} 은 할로, 알킬, $-OH$, 알콕시, 할로알킬, $-NO_2$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이고;

R^{23} 은 독립적으로 H, 알킬, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -헤테로아릴, 할로알킬, 할로, $-CN$, $-OH$, 알콕시, 할로알콕시, $-NO_2$ 및 $-N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이며;

$R^{23'}$ 은 독립적으로 H, 알킬, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, $-OH$, 알콕시, 할로알콕시, $-NO_2$ 및 $-N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 R^{10} -아릴 또는 R^{10} -헤테로아릴인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 이 R^{10} -페닐 또는 R^{10} -피리딜이며, R^{10} 이 H, 알킬, 할로, $-CF_3$, $-CHF_2$ 및 $-CN$ 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, M^2 가 CH 또는 CF이고, M^3 이 N이며, n 및 p가 각각 2이고, a 및 b가 각각 독립적으로 0 또는 1인 화합물.

청구항 5

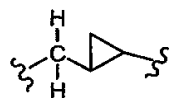
제1항에 있어서, Y가 $-C(=O)-$ 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Z가 $-[C(R^8)(R^{8'})]_{1-3}-$, $-CH(R^{20})-[C(R^{23})(R^{23'})]_{1-5}-$, $-CH(R^{20})-C(R^{20})=C(R^{20})-$, $-(CH_2)_2-O-$ 또는 사이클로알킬렌 그룹으로 차단된 $G-C_3$ 알킬렌인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, Z가 $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{F})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 또는



인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2 가 5 또는 6원의 R^{16} -헤테로아릴 또는 4, 5 또는 6-원의 R^{16} -헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^2 가 R^{16} -피리딜, R^{16} -피리미딜, R^{16} -피라다지닐, R^{16} -옥사졸릴 및 R^{16} -티아졸릴이고, R^{16} 이 H, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ 및 CH_3 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체이거나, 또는 R^2 가 R^{16} -테트라하이드로피라닐 또는 R^{16} -아제티디닐이고, R^{16} 이 H 및 $-\text{CH}_3$ 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^2 가 2-아미노-피리딜, 2-아미노-옥사졸릴, 2-아미노-티아졸릴, 1-메틸-아제티디닐 및 테트라하이드로피라닐인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, X가 $-\text{NR}^4-$, $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{SO}_2-$ 이고, R^4 가 H, 알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 이며, 여기서, R^{12} 가 알킬 또는 아릴인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, X가 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^4-$ 또는 $-\text{S}-$ 이고, R^4 가 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^3 가 H, 아릴 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 실시예 11, 15, 24, 26N, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 80, 81, 88, 195, 202, 219, 220, 225, 227, 230, 237, 256, 257, 259, 260, 265, 274, 280, 290, 294, 295, 298, 299, 300, 301, 308, 309 및 310의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 15

유효량의 제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16

유효량의 제1항에 따른 화합물을 하기 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 알레르기, 알레르기-유도된 기도 반응, 울혈, 저혈압, 심혈관병, GI관의 질병, 위장관의 과- 및 저- 운동성 및 산 배출, 대사 증후군, 비만, 수면 질환, 중추 신경계의 과- 및 저활성, 인지 결핍성 질환, 비알코올성 지방간병, 간 지방증, 비알코올성 지방간, 간경화증, 간세포 암종 및 편두통을 치료하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 알레르기-유도된 기도 반응, 비강 출혈, 대사 증후군, 비만 또는 인지 결핍성 질환이 치료되는 방법.

청구항 18

유효량의 제1항에 따른 화합물, 및 유효량의 H_1 수용체 길항제, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

유효량의 제1항에 따른 화합물과 함께 유효량의 H_1 수용체 길항제를 하기 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 알레르기, 알레르기-유도된 기도 반응 및 울혈을 치료하는 방법.

청구항 20

유효량의 제1항에 따른 화합물, 및 비만, 대사 증후군, 비알코올성 지방간병, 간 지방증, 비알코올성 지방간, 간경화증, 간세포 암종 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용한 유효량의 하나 이상의 다른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 비만 또는 대사 증후군 치료에 유용한 하나 이상의 다른 화합물이 식욕 제어제, 대사를 증진제, 영양 흡수 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 치환된 아제티딘 및 치환된 β -락탐 스테롤 흡수 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 인지 결핍성 질환의 치료에 유용한 다른 화합물이 아토크세틴, 텍스메틸페니데이트, 올란자핀, 리스페리돈, 아리피프라졸, 도네페질, 헵틸피소스티그민, 타크린, 리바스티그민 및 갈란타민으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 제1항에 따른 화합물외에, HMG-CoA 리덕타제 억제제 및 식욕 제어제를 포함하는 조성물.

청구항 23

유효량의 제1항에 따른 화합물과 함께 유효량의 비만, 대사 증후군, 비알코올성 지방간병, 간 지방증, 비알코올성 지방간, 간경변, 간세포 암종 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 화합물을 다용 질환의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 비만 또는 대사 증후군을 치료하는데 유용한 화합물이 식욕 제어제, 대사를 증진제 및 영양 흡수 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 식욕 제어제가 칸나비노이드 수용체 1 길항제 또는 역 효능제, 뉴로펩타이드 Y 길항제, 대사 지향성 글루타메이트 아형 5 수용체 길항제, 멜라닌-농축 호르몬 수용체 길항제, 멜라노코르틴 수용체 효능제, 세로토닌 흡수 억제제, 세로토닌 전달 억제제, 노르에피네프린 전달 억제제, 그렐린 길항제, 렙틴 또는 이의 유도제, 아편유사체 길항제, 오텍신 길항제, 붐베신 수용체 아형 3 효능제, 콜레스티스토키닌-A 효능제; 섬모 향신 경 인자 또는 이의 유도제, 모노아민 재흡수 억제제, 글루카곤-유사 펩타이드 1 효능제, 토피라메이트, 및 식물 약리 화합물 57로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; 대사를 증진제가 아세틸-CoA 카복실레이트-2 억제제, 베타 아드레날린성 수용체 3 효능제, 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 억제제, 지방산 신타제 억제제, 포스포디에스테라제 억제제, 갑상샘 호르몬 β 효능제, 커플링되지 않는 단백질 활성화제, 아실-에스트로젠, 글루코코르티코이드 길항제, 11-베타 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 제1형 억제제, 멜라노코르틴-3 수용체 효능제 및 스테아로일-CoA 대사투라제-1 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; 영양 흡수 억제제가 리파제 억제제, 지방산 전달 억제제, 데카복실레이트 전달 억제제, 글루코즈 전달 억제제 및 포스페이트 전달 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 비만 또는 대사 증후군을 치료하는데 유용한 화합물이 리모나반트, 2-메틸-6-(페닐에틸닐)-피리딘, 3-[(2-메틸-1,4-티아졸-4-일)에틸닐]피리딘, 멜라노탄-II, Mc4r 효능제, 텍스펜플루라민, 플루옥세틴, 파록세틴, 플루옥세틴, 펜플루라민, 플루복사민, 세르탈린, 이미프라민, 데시프라민, 탈수프람, 노미펜신, 랩틴 또는 이의 유도체, 날메펜, 3-메톡시-날트렉손, 날록손, 날테룩손, 부타빈다이드, 악소킨, 시부트라민, 토피라메이트, 식물약리 화합물 57, 세룰레닌, 테오필린, 펜톡시필린, 자프리나스트, 실데나필, 암리논, 밀리논, 실로스타마이드, 콜리프람, 실로밀라스트, 피탄산, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-프로페닐]벤조산, 레틴산, 올레오일-에스트론, 올리스타트, 립스타틴, 테트라하이드로립스타틴, 테아사포닌 및 디에틸움벨리페릴 포스페이트로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용한 화합물이 아토목세틴, 텍스메틸페니데이트, 올란자핀, 리스페리돈, 아리피프라졸, 도네페질, 헵틸피소스티그민, 타크린, 리바스티그민 및 갈란타민으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

청구항 28

제23항에 있어서, 제1항에 따른 화합물이 HMG-CoA 리덕타제 억제제 또는 치환된 아제티딘 또는 치환된 β -락탐 스테롤 흡수 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 대사 증후군 또는 비만 치료용의 하나 이상의 화합물과 함께 투여되는, 대사 증후군, 비알코올성 지방간병, 간 지방증, 비알코올성 지방간, 간경화증, 간세포 암종 또는 비만을 치료하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 제1항에 따른 화합물이 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 레수바스타틴, 세리바스타틴, 리바스타틴, 피타바스타틴 및 에제티미베로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물과 함께 투여되는 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 제1항에 따른 화합물이 HMG-CoA 리덕타제 및 식욕 제어제와 함께 투여되는 방법.

명세서

기술 분야

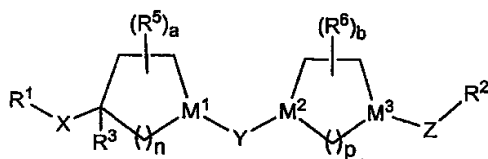
<1> 본 발명은 히스타민 H_3 길항제로서 유용한 헤테로원자-결합된 치환된 피페리딘 및 이의 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 염증병, 알레르기 상태, 비만, 대사 증후군, 인지 결핍성 질환, 심혈관 질환 및 중추 신경계 질환을 치료하는데 있어서 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 히스타민 H_3 길항제와 염증병 및 알레르기 상태 치료용의 히스타민 H_1 화합물의 배합물의 용도, 및 본 발명의 히스타민 H_3 길항제와 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용한 기타 활성제의 배합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 하나 이상의 신규한 히스타민 H_3 길항제와 하나 이상의 히스타민 H_1 화합물 또는 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 화합물의 배합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 고려된다.

배경 기술

<2> 히스타민 수용체, H_1 , H_2 , H_3 및 H_4 는 이들의 약력학적 행위로 특징화되어 왔다. H_1 수용체는 통상의 항히스타민에 의해 길항되는 반응을 매개하는 것들이다. H_1 수용체는 예를 들면, 사람과 기타 포유동물의 뇌, 피부 및 기관지 평활근 속에 존재한다. 대부분의 우세한 H_2 수용체-매개된 반응은 포유동물에서 위산의 분비 및 분리된 포유동물 심방에서 심장박동수변동 효과이다. H_4 수용체는 주로 호산구 및 비만 세포상에서 발현되며 세포 유형들 다의 화학주성에 관여하는 것으로 밝혀졌다.

- <3> 말초에서, H_3 수용체 부위는 교감신경에서 발견되며, 여기서, 이들은 교감신경 시스템의 조절하에 교감 신경전달을 조절하며 각종의 말단 기관 반응을 약화시킨다. 특히, 히스타민에 의한 H_3 수용체 활성화는 내성 및 용량 혈관에 대한 노르에피네프린 유출을 약화시켜 혈관확장을 유발한다. 또한, 설치류에서, 말초 H_3 수용체는 갈색 지방 조직에서 발현되며, 이들이 열발생 조절에 관여할 수 있음을 제안한다.
- <4> H_3 수용체는 또한 CNS에서 존재한다. H_3 수용체 발현은 사람 및 동물 뇌의 대뇌 겉질, 해마 형성, 시상하부 및 기타 부위에서 관측된다. H_3 수용체는 히스타민성 뉴우런상에서 및, 이중수용체로서, 다른 신경전달 시스템내에 포함된 뉴우런상에서 발현되며, 여기서, H_3 수용체 활성화는 신경전달물질 방출의 전시냅스성 억제력을 가져온다. 히스타민성 뉴우런의 특정 경우에 있어서, H_3 수용체는 히스타민 시상하부 톤(hypothalamic tone)의 조절에 관여하며, 이는 최종적으로, 사람 뇌에서 수면, 급식 및 인지 과정의 조절과 연관되어 있다[참조: 예를 들면, Leurs et al., Nature Reviews, Drug Discovery, 4, (2005), 107].
- <5> 히스타민이 사람 뇌에서 인지 및 기억 과정의 조절에 관여되어 있다는 것은 또한 공지되어 있고 기술되어 있다[참조: 예를 들면, Life Sciences, 72, (2002), 409-414]. 결과적으로, 중추 H_3 수용체를 통한 히스타민성 뇌 작용의 간접적인 조절은 이러한 과정을 조절하기 위한 수단일 수 있다. 상이한 부류의 H_3 수용체 리간드가 기술되어 있으며, 신경학적 및 정신질환병에 대한 이들의 용도도 제안되어 있다(참조: 미국 특허 제20040224953호, 제W02004089373호, 제W02004101546호). H_3 수용체 길항제는 각종 신경정신병 상태를 치료하는데 유용할 수 있으며, 여기서, 인지 결핍은 질병, 특히 ADHD, 정신분열병 및 알츠하이머병의 공통된 부분이다[참조: 예를 들면, Hancock, A.; Fox, G. in Drug Therapy (ed. Buccafusco, J.J.), (Birkhauser, Basel, 2003)].
- <6> 이미다졸 H_3 수용체 길항제는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 보다 최근에, 비-이미다졸 H_3 수용체 길항제가 미국 특허 제6,720,328호 및 제6,849,621호, 및 제2004/0019099호에 기술되어 있다. 제W0 2003/103669호 및 제W0 2003/088967호(미국 공개 특허공보 제2004/0097483호 및 제2004/0048843호)는 1-(4-피페리디닐)-벤즈이미다졸론 및 1-(4-피페리디닐)벤즈이미다졸 유도체를 기술하고 있다. 모든 이들 특허 또는 공보는 참조로 인용한다.
- <7> 미국 특허 제5,869,479호는 하나 이상의 히스타민 H_1 수용체 길항제 및 하나 이상의 히스타민 H_3 수용체 길항제의 배합물을 사용한 알레르기성 비염의 증상 치료용 조성물을 기술하고 있다.
- <8> 발명의 요약
- <9> 본 발명은 화학식 I의 신규 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

화학식 I



- <10>
- <11> 상기 화학식 I에서,
- <12> a는 0, 1 또는 2이고;
- <13> b는 0, 1 또는 2이며;
- <14> n은 1, 2 또는 3이고;
- <15> p는 1, 2 또는 3이며;
- <16> M^1 은 CH 또는 N이고;
- <17> M^2 는 CH, CF 또는 N이며;
- <18> M^3 는 CH 또는 N이고,

<19> 단, M^2 및 M^3 이 각각 N인 경우, p는 2 또는 3이고;

<20> Y는 $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-(CH_2)_q-$, $-C(=NOR^7)-$ 또는 $-SO_{1-2}-$ 이며;

<21> q는 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 단, M^1 및 M^2 가 둘 다 N인 경우, q는 2, 3, 4 또는 5이고;

<22> X는 $-N(R^4)-$, $-N(R^4)-CH(R^{19})-$, $-CH(R^{19})-N(R^4)-$, $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^4)-$, $-O-(CH_2)_2-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-C(O)-N(R^4)-$, $-CH(R^{19})CH(R^{19})N(R^4)-$, $-(CH_2)_t-N(R^4)-C(O)-$, $-C(O)-N(R^4)-CH_2-$, $-(CH_2)_r-N(R^{19})C(O)N(R^{19})-$, $-N(R^{19})C(O)N(R^{19})-(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_t-OC(O)N(R^{19})-$, $-N(R^{19})C(O)O-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $OCH(R^{19})-$, $-CH(R^{19})O-$, $-S-$, $-S(O)-$ 또는 $-SO_2-$ 이며;

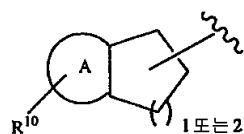
<23> r은 0, 1, 2 또는 3이고;

<24> t는 0 또는 1이며;

<25> Z는 결합, $-[C(R^8)(R^{8'})]_{n'}-$, $-CH(R^{20})-CH(R^{20})-O-$, $-CH(R^{20})-CH(R^{20})-N-$, $-CH(R^{20})-[C(R^{23})(R^{23'})]_{1-5}-$, $-CH(R^{20})-C(R^{20})=C(R^{20})-$, $-CH(R^{20})-C(R^{20})=C(R^{20})-[C(R^{23})(R^{23'})]_{1-3}-$ 또는 $-[C(R^8)(R^{8'})]_{n'}-$ 이고, 여기서, 하나 이상의 $C(R^8)(R^{8'})$ 는 사이클로알킬렌 또는 헤테로사이클로알킬렌 그룹으로 차단되며, 단, M^3 이 N이고 Z가 환 질소를 통해 결합된 헤테로사이클로알킬렌 그룹에 의해 차단된 $-[C(R^8)(R^{8'})]_{n'}-$ 인 경우, Z 그룹의 알킬렌 부위는 M^3 및 상기 질소사이에 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고;

<26> n' 는 1 내지 6의 정수이며;

<27> R^1 은 H, R^{10} -알킬, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -모노헤테로아릴, R^{10} -헤테로사이클로알킬 또는 구조식



<28> 의 그룹이고,

<29> 여기서, 환 A는 모노헤테로아릴 환이고, 당해 모노헤테로아릴 또는 모노헤테로아릴 환은 O, S, 및 N 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지며, 상기 헤테로 원자는 탄소수 1 내지 6의 방향족 카보사이클릭 환 구조로 차단되어 있으며, 단, 인접한 산소 및/또는 황 원자는 존재하지 않으므로, 이소티아졸, 이속사졸, 옥사졸, 트리아졸, 테트라졸, 티아졸, 티오펜, 푸란, 피롤, 피라졸, 피란, 피리미딘, 피라진, 푸라라닐, 피리다진 및 피리딘(피리딘 N-옥사이드)와 같은 모노헤테로아릴 환이 바람직하며;

<30> R^2 은 R^{16} -알킬, R^{16} -알케닐, R^{16} -아릴, R^{16} -헤테로아릴, R^{16} -사이클로알킬 또는 R^{16} -헤테로사이클로알킬이고;

<31> R^3 은 H, 알킬, R^{21} -아릴, R^{22} -사이클로알킬, R^{22} -헤테로사이클로알킬, R^{21} -헤테로아릴 또는 $-C(O)NH_2$ 이며;

<32> R^4 은 H, 알킬, 할로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴, R^{18} -아릴알킬, $-C(O)R^{12}$ 또는 $-SO_2R^{13}$ 이고;

<33> R^5 및 R^6 은 각각 할로, 알킬, $-OH$, 알콕시, 할로알킬, 바람직하게는 $-CF_3$ 및 $-CN$ 으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^5 치환체 또는 동일한 탄소 원자상의 2개의 R^6 치환체는 $=O$ 를 형성하고;

<34> R^7 은 H, 알킬, 할로알킬, R^{10} -아릴 또는 R^{10} -헤테로아릴이며;

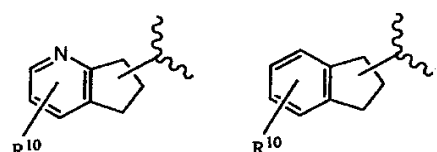
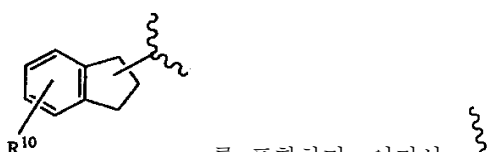
<35> R^8 및 $R^{8'}$ 은 독립적으로 H, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -헤테로아릴 및 할로알킬, 바람직하게는 $-CF_3$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이고;

- <36> 각각의 R^9 는 H 및 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- <37> R^{10} 는 H, 할로, 알킬, $R^{10'}$ -사이클로알킬, -OH, 알콕시, $R^{10'}$ -아릴, $R^{10'}$ -아릴알킬, $R^{10'}$ -헤테로아릴, $R^{10'}$ -헤테로아릴알킬, $R^{10'}$ -아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, -NO₂, -C(O)-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -CO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)₂, -NHC(O)R¹¹, -NHC(O)-알콕시알킬-, -NHC(O)-CH₂-NHC(O)CH₃, -NHSO₂R¹¹, -CH(=NOR¹⁹), -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂CF₃ 및 -CN으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체이고;
- <38> 각각의 $R^{10'}$ 는 H, 할로, 알킬, 사이클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴옥시, 할로알킬, 할로알콕시, -NO₂, -C(O)-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -CO₂R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CON(R¹¹)₂, -NHC(O)R¹¹, -NHC(O)-알콕시알킬-, -NHC(O)-CH₂-NHC(O)CH₃, -NHSO₂R¹¹, -CH(=NOR¹⁹), -SO₂N(R¹¹)₂, -SO₂CF₃ 및 -CN으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체이며;
- <39> 각각의 R^{11} 은 H, 알킬, 할로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴, R^{18} -아릴알킬, R^{18} -사이클로알킬 및 R^{18} -헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <40> R^{12} 는 알킬, R^{18} -사이클로알킬, R^{18} -아릴, R^{18} -헤테로아릴 또는 R^{18} -헤테로사이클로알킬이며;
- <41> R^{13} 은 알킬, 아릴 또는 알킬설폰닐알킬이고;
- <42> R^{16} 은 H, 할로, 알킬, R^{10} -사이클로알킬, -OH, 알콕시, 하이드록시알킬, R^{10} -아릴, R^{10} -헤테로아릴, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴옥시, 할로알킬, 바람직하게는 -CF₃, 할로알콕시, 바람직하게는 -OCF₃, -NO₂, -CO₂R¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -알킬렌-N(R¹⁷)₂, -CON(R¹⁷)₂, -NHC(O)R¹⁷, -NHC(O)OR¹⁷, -NHSO₂R¹⁷, -SO₂N(R¹⁷)₂ 및 -CN으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이며;
- <43> 각각의 R^{17} 은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <44> R^{18} 은 H, 알킬, 할로, 알콕시, 할로알킬, 바람직하게는 -CF₃, -NO₂, -CN 및 -알킬렌-N(R^{17'})₂로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이며;
- <45> 각각의 $R^{17'}$ 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <46> R^{19} 는 H 및 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- <47> R^{20} 은 H 및 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- <48> R^{21} 은 H, 할로, 알킬, -OH, 알콕시, 할로알킬, 바람직하게는 -CF₃, 또는 -CHF₂, 할로알콕시, 바람직하게는 -OCF₃, -NO₂, -CN, -C(O)N(R¹⁹)₂ 및 -N(R¹⁹)₂로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체이며;
- <49> R^{22} 는 할로, 알킬, -OH, 알콕시, 할로알킬, 바람직하게는 -CF₃, -NO₂ 및 -CN으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이고;
- <50> R^{23} 은 독립적으로 H, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 바람직하게는 -CF₃, 할로, -CN, -OH, 알콕시, 할로알콕시, 바람직하게는 -OCF₃, -NO₂, 및 -N(R⁹)₂로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이며;

- <51> $R^{23'}$ 는 독립적으로 H, R^{10} -사이클로알킬, R^{10} -헤테로사이클로알킬, R^{10} -아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 바람직하게는 $-CF_3$, $-OH$, 알콕시, 할로알콕시, 바람직하게는 $-OCF_3$, $-NO_2$, 및 $-N(R^9)_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다.
- <52> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <53> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 하기 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 알레르기, 알레르기-유도된 기도(예: 상기도) 반응[예: 가려움, 재채기, 콧물, 점막 염증; 참조: 예를 들면, McLeod, JPET, 305 (2003) 1037], 울혈(예: 비강 울혈), 저혈압, 심혈관병, GI관의 질병, 위장관의 과- 및 저-운동성 및 산 배출, 대사 증후군, 비만, 수면 질환(예: 과다수면, 졸음증 및 발작수면), 중추 신경계의 과- 및 저활성(예를 들면, 초조 및 우울증), 인지 결핍성 질환[예: 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD), 알츠하이머병(AD) 및 정신분열병], 비알코올성 지방간병(NAFLD), 간 지방증, 비알코올성 지방간(NASH), 간경화증, 간세포 암종 및/또는 기타 CNS 질환(예: 편두통)을 치료하는 방법을 제공한다.
- <54> "환자"는, 비록 가축 용도가 또한 고려된다고 해도, 포유동물, 통상적으로 사람을 의미한다.
- <55> 특히, 본 발명의 화합물은 울혈, 대사 증후군, 비만 및 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용하다.
- <56> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 H_1 수용체 길항제의 배합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <57> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 H_1 수용체 길항제의 배합물을 하기 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 알레르기, 알레르기-유도된 기도 반응 및/또는 울혈을 치료하는 방법을 제공한다.
- <58> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 비만, 대사 증후군, 인지 결핍성 질환, NAFLD, 간 지방증, NASH, 간경화증 또는 간세포 암종을 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 화합물의 배합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <59> 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 비만, 대사 증후군, 인지 결핍성 질환, NAFLD, 간 지방증, NASH, 간경화증 또는 간세포 암종을 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 화합물의 배합물을 하기 질병의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- <60> 약제학적 조성물 속에 화학식 I의 화합물, 및 약제학적 조성물 속에 비만, 대사 증후군, 인지 결핍성 질환, NAFLD, 간 지방증, NASH, 간경화증 또는 간세포 암종을 치료하는데 유용한 하나 이상의 별개의 화합물을 포함하는 키트와 같은, 약제학적 조성물 속에 화학식 I의 화합물, 및 약제학적 조성물 속에 별개의 H_1 수용체 길항제를 단일 포장으로 포함하는 키트가 또한 고려된다.

발명의 상세한 설명

- <61> 화학식 I의 구조에서 변수의 바람직한 정의는 다음과 같다:
- <62> R^1 은, 바람직하게는 R^{10} -아릴 또는 R^{10} -헤테로아릴이다. 보다 바람직하게는, R^1 은 R^{10} -페닐 또는 R^{10} -헤테로아릴이며, 여기서, 헤테로아릴은 6-원 환, 특히, R^{10} -피리딜이다. R^{10} 은, 바람직하게는 H, 알킬, 할로, $-CF_3$, $-CHF_2$ 및 $-CN$ 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다. R^2 에 대한 다른 바람직한 그룹은

- <63>    를 포함하며, 여기서,  는 화학식 I의 화합물의 나머지 부분이고 아릴 또는 헤테로아릴 환은 X를 통해 부착된다.

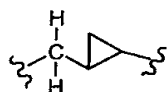
<64> M^1 은, 바람직하게는 N이다. M^2 는, 바람직하게는 CH 또는 CF이고, 보다 바람직하게는 CF이다. M^3 은 바람직하게는 N이다.

<65> 변수 n 및 p는 바람직하게는 각각 2이다.

<66> 변수 a 및 b는, 바람직하게는 각각 독립적으로 0 또는 1이고, 보다 바람직하게는 0이다.

<67> Y는, 바람직하게는 $-C(=O)-$ 이다.

<68> Z는, 바람직하게는 C_1-C_3 알킬렌, $-CH(R^{20})-(R^{23}-C_1-C_5 \text{ 알킬렌})-$, $-CH(R^{20})-C(R^{20})=C(R^{20})-$, $-(CH_2)_2-O-$, 또는 사이클로알킬렌 그룹으로 차단된 C_1-C_3 알킬렌이고, 여기서, R^{20} 은, 바람직하게는 H이고 R^{23} 은 할로이다. 보다 바람직하게는, Z는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-(CH_2)_2-CH(F)-$, $-CH_2-CH(F)-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-$ 또는



중 하나이다.

<69> R^2 는, 바람직하게는 R^{16} -헤테로아릴 또는 R^{16} -헤테로사이클로알킬, 보다 바람직하게는 5 또는 6원의 R^{16} -헤테로아릴 또는 4, 5 또는 6-원의 R^{16} -헤테로사이클로알킬이다. 보다 바람직한 R^2 그룹은 R^{16} -피리딜, R^{16} -피리미딜, R^{16} -피라다지닐, R^{16} -테트라하이드로피라닐, R^{16} -아제티디닐, R^{16} -옥사졸릴 및 R^{16} -티아졸릴이다. R^2 은 R^{16} -피리딜, R^{16} -피리미딜, R^{16} -피라다지닐, R^{16} -옥사졸릴 또는 R^{16} -티아졸릴이고, R^{16} 은, 바람직하게는 H, $-CH_3$, $-NH_2$ 및 $-NHCH_3$ 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체이다. R^2 가 R^{16} -테트라하이드로피라닐 또는 R^{16} -아제티디닐인 경우, R^{16} 은, 바람직하게는 H 및 $-CH_3$ 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체이다. 2-아미노-피리딜, 2-아미노 옥사졸릴, 2-아미노 티아졸릴, 1-메틸-아제티디닐 및 테트라하이드로피라닐이 특히 바람직하며, 2-아미노 피리딜이 가장 바람직하다.

<70> R^3 은, 바람직하게는 H, R^{22} -아릴이고, 여기서, R^{22} 는 H, 또는 $-C(O)NH_2$ 이고, 가장 바람직하게는 H이다.

<71> X는, 바람직하게는 $-NR^4-$, $-NR^4CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S-$ 또는 $-SO_2-$ 이고, 보다 바람직하게는 $-O-$, $-NR^4-$ 또는 $-S-$ 이다. R^4 는 바람직하게는 H, 알킬 또는 $-C(O)R^{12}$ 이고, 보다 바람직하게는 H 또는 알킬이다. R^{12} 는, 바람직하게는 알킬 또는 아릴이고, 보다 바람직하게는 알킬 또는 페닐이다.

<72> R^5 및 R^6 은 독립적으로 H, 알킬, OH 또는 플루오로부터 바람직하게 선택된다.

<73> 하기 예시된 화합물들 중 바람직한 화합물은 실시예 11, 15, 24, 26N, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 80, 81, 88, 195, 202, 219, 220, 225, 227, 230, 237, 256, 257, 259, 260, 265, 274, 280, 290, 294, 295, 298, 299, 300, 301, 308, 309 및 310의 화합물이다.

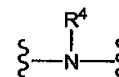
<74> 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 실시예 15, 26N, 33, 34, 35, 36, 80, 81, 219, 237, 257, 265, 274, 298, 299, 300 및 301의 화합물 중에서 선택된다.

<75> 본원에 사용된 것으로서, 다음 용어는, 달리 제시하지 않는 한, 하기 의미를 갖는다:

<76> 모든 2가 라디칼의 좌측은 화학식 I의 화합물의 좌측 부위에 부착되어 있고 모든 2가 라디칼의 우측은, 변수가 화학식 I의 화합물내에 있는 경우를 기준으로 하여, 화학식의 우측에 부착되어 있으며; 예를 들어, X가 $-CH_2-O-(CH_2)_3-C(O)-N(R^4)-$ 인 경우, R^1 은 변수의 좌측 또는 $-CH_2-O-$ 부위에 부착되어 있고 우측 또는 $-N(R^4)-$ 부위는 R^3 치환체와 함께 좌측 환에 부착되어 있다.

<77> 알킬(예를 들면, 아릴알킬 및 알콕시의 알킬 부위 포함)은 직쇄 및 측쇄 탄소쇄를 나타내며 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고;

- <78> 알킬렌은 2개의 직쇄 또는 측쇄 알킬 쇠, 예를 들면, 에틸렌(-CH₂) 또는 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-)을 나타내고;
- <79> 할로알킬 또는 할로알콕시는 위에서 정의한 바와 같은 알킬 또는 알콕시 쇠를 나타내고, 여기서, 하나 이상의 수소 원자는 할로젠 원자로 대체되어, 예를 들면, -CF₃, CF₃CH₂CH₂-, CF₃CF₂- 또는 CF₃O-이고;
- <80> 아릴(아릴알킬의 아릴 부위 포함)은, 탄소수가 6 내지 15이고 하나 이상의 방향족 환(예를 들면, 아릴은 페닐 또는 나프틸 환이다)을 갖는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 카보사이클릭 그룹을 나타내며, 카보사이클릭 그룹의 모든 이용가능하고 치환가능한 탄소 원자는 가능한 부착점으로서 의도되며;
- <81> 아릴알킬은, 위에서 정의한 바와 같이 알킬 그룹에 결합된, 위에서 정의한 바와 같은 아릴 그룹을 나타내고, 여기서, 상기 알킬 그룹은 부착점이고;
- <82> 사이클로알킬은, 탄소수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는, 탄소수가 약 5 내지 약 10인 비-방향족의 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 나타낸다. 바람직한 사이클로알킬 환은 약 3 내지 약 7개의 환 원자를 함유한다. 적합한 모노사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 적합한 멀티사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등을 포함한다.
- <83> 할로젠(할로)은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타내며;
- <84> 헤테로아릴은 O, S 또는 N 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 사이클릭 그룹을 나타내며, 상기 헤테로 원자는 카보사이클릭 환 구조를 차단하고 충분한 수의 비국지화된 pi 전자를 가짐으로써 방향족 특성을 제공하고, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은, 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자를 함유한다. 환은 인접한 산소 및/또는 황 원자를 함유하지 않는다. 예에는 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 푸라자닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 푸라닐(푸릴), 피롤릴, 피라졸릴, 피라닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐(예: 2-, 3-, 또는 4-피리디닐), 피리디닐 N-옥사이드(예: 2-, 3-, 또는 4-피리디닐 N-옥사이드), 트리아지닐, 프테리디닐, 인돌릴(벤조피롤릴), 피리도피라지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 나프티리디닐을 포함하나, 이에 한정되지 않으며; 모든 이용가능하고 치환가능한 탄소 및 질소 원자는 정의한 바와 같이 치환될 수 있다.
- <85> 헤테로사이클로알킬은, 탄소수 3 내지 15, 바람직하게는 탄소수 4 내지 6의 포화된 카보사이클릭 환을 나타내며, 당해 카보사이클릭 환은 -O-, -S-, -SO-, -SO₂ 또는 -NR⁴⁰- 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 차단되며, 여기서, R⁴⁰은 H, C₁ 내지 C₆ 알킬, 아릴알킬, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, 또는 -C(O)N(R²⁰)₂(여기서, 각각의 R²⁰은 H, 알킬, 페닐 및 벤질로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다)를 나타내고; 예에는 2- 또는 3-테트라하이드로푸라닐, 2- 또는 3-테트라하이드로티에틸, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2- 또는 3-피페리지닐, 2- 또는 4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3,5-트리티아닐, 펜타메틸렌 설파이드, 퍼하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 트리메틸렌 옥사이드, 아제티디닐, 1-아자사이클로헵타닐, 1,3-디티아닐, 1,3,5-트리옥사닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-티옥사닐 및 1,3,5-헥사하이드로트리아지닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로피라닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- <86> 또한, 본원에 사용된 것으로서, "상 기도"는 일반적으로 상부 호흡계, 예를 들면, 코, 목구멍 및 관련 구조를 의미한다.
- <87> "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 상기 나타난 질병을 억제함으로써 바람직한 치료, 완화, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 기술함을 의미한다.
- <88> 환대로 그려진 선은, 나타난 결합이 치환가능한 환 탄소 원자 중 어느 것에도 부착될 수 있음을 의미한다.
- <89> 용어 "치환된"은, 지정된 원자상의 하나 이상의 수소가 나타난 그룹 중에서 선택된 것으로 대체됨을 의미하며, 단, 존재하는 상황하에서 지정된 원자의 정상 원자가는 초과하지 않으며, 치환으로 안정한 화합물이 수득된다. 치환체 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리되어 제형이 유효한 치료제로 되기에 충분하도록 강한 화합물을 의미한다.
- <90> 용어 "임의 치환된"은, 특정 그룹, 라디칼 및 잔기로의 임의의 치환을 의미한다.



- <91> 용어 " $\text{-NR}^4\text{-}$ "이 나타나는 경우, 이는, R^4 치환체가쇄내 질소 원자에 부착되어 있음을, 예를 들면, 임을 의미한다.
- <92> 청구항 1은 당해 분야의 숙련가에게 불안정한 것으로 공지된 화합물을 포함하지 않는다.
- <93> 화합물에 대해 용어 "정제된", "정제된 형태" 또는 "분리된 및 정제된 형태"는 합성 과정 또는 천연 공급원 또는 이의 조합물로부터 분리된 후 상기 화합물의 물리적 상태를 말한다. 따라서, 화합물에 대해 용어, "정제된", "정제된 형태" 또는 "분리된 및 정제된 형태"는 본원에 기술되거나 또는 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지된 정제 과정 또는 과정들로부터 수득된 후, 본원에 기술되거나 또는 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지된 표준 분석 기술에 의해 특성화되기에 충분한 순도를 갖는 상기 화합물의 물리적 상태를 말한다.
- <94> 본원의 본문, 반응식, 실시예 및 표에서 만족하지 않는 원자가를 갖는 특정 탄소 및 헤테로원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)를 가지는 것으로 추정됨에 주목하여야 한다.
- <95> 화합물내 작용 그룹이 "보호된"으로 명명되는 경우, 이는, 화합물이 반응에 적용되는 경우, 그룹이 보호 부위에서 바람직하지 않은 부작용에서 제외되도록 개질된 형태임을 의미한다. 적합한 보호 그룹은 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 예를 들면, 문헌[참조: T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York]에서와 같은 표준 교재에 대한 언급으로 인지될 것이다.
- <96> 특정의 변수(예: 아릴, 헤테로사이클, R^2 , 등)이 특정 치환체 또는 화학식 I내에 1회 이상 존재하는 경우, 각각의 존재시 이의 정의는 매 다른 존재시 이의 정의와는 독립적이다.
- <97> 본원에 사용된 것으로서, 용어 "조성물"은 규정 성분을 규정량으로 포함하는 생성물, 및 규정량의 규정 성분의 조합물로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 특정의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.
- <98> 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 전구약물의 논의는 문헌[참조: T. Higuchi 및 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에서 제공된다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 전환되어 화학식 I의 화합물 또는 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하는 화합물(예: 약물 전구체)를 의미한다. 전환은 예를 들면, 혈중 가수분해를 통하는 것과 같은 각종 메카니즘(예를 들면, 대사 또는 화학 과정)에 의해 일어날 수 있다. 전구약물의 사용의 논의는 문헌(참조: T. Higuchi 및 W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에서 제공된다.
- <99> 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 또는 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카복실산 작용 그룹을 함유하는 경우, 전구약물은 산 그룹의 수소 원자를 예를 들면, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 10의 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소수 3 내지 6의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수 4 내지 7의 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5 내지 8의 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3 내지 9의 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수 4 내지 10의 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리드, 4-크로토놀락톤, 감마-부티롤락톤-4-일, 디-N,N- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 알킬아미노- $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 알킬(예: β -디메틸아미노에틸), 카바모일- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 알킬, N,N-디 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 알킬카바모일- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노- $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 알킬, 등과 같은 그룹으로 대체시켜 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.
- <100> 유사하게, 화학식 I의 화합물이 알코올 작용 그룹을 함유하는 경우, 전구약물은 알코올 그룹의 수소 원자를 예를 들면, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일옥시메틸, 1- $((\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일옥시)-에틸, 1-메틸-1- $((\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일옥시)에틸, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시카보닐옥시메틸, N- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시카보닐아미노메틸, 석시노일, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일, α -아미노 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알카닐, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실과 같은 그룹으로 대체시켜 형성시킬 수 있으며, 여기서, 각각의 α -아미노아실 그룹은 천연적으로 존재하는 L-아미노산, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{-P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬})_2$ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실 그룹의 제거로 생성된 라디칼) 등 중에서 독립적으로

선택된다.

<101> 화학식 I의 화합물이 아민 작용 그룹을 혼입하는 경우, 전구 약물은 아민 그룹내 수소 원자를 예를 들면, R"-카보닐, R"O-카보닐, NR"R"'-카보닐과 같은 그룹의 대체시켜 형성시킬 수 있으며, 여기서, R" 및 R"'는 각각 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇) 사이클로알킬, 벤질이거나, 또는 R"-카보닐은 천연의 α-아미노아실 또는 천연의 α-아미노아실, -C(OH)C(O)OY¹[여기서, Y¹은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질이다], -C(OY²)Y³[여기서, Y²는 (C₁-C₄) 알킬이고 Y³는 (C₁-C₆)알킬, 카복시(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노알킬이다], -C(Y⁴)Y⁵[여기서, Y⁴는 H 또는 메틸이고 Y⁵는 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다] 등이다.

<102> "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 연합을 의미한다. 이러한 물리적 연합은 수소 결합을 포함하는, 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들면, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자내에 혼입되는 경우에 분리될 것이다. "용매화물"은 용액상 및 분리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 적합한 용매화물의 비-제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은, 용매 분자가 H₂O인 용매화물이다.

<103> 화학식 I의 화합물은 또한 본 발명의 영역내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원의 화학식 I의 화합물에 대한 참조는, 달리 지적하지 않는 한, 이의 염에 대한 참조를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산과 함께 형성된 산성 염, 및 무기 및/또는 유기 염기와 함께 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한, 화학식 I의 화합물이 피리딘 또는 이미다졸과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 염기성 잔기, 및 카복실산과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 산성 잔기 둘 다를 함유하는 경우, 양쪽성이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용된 용어 "염(들)"내에 포함된다. 비록 다른 염이 또한 유용하다고 해도, 약제학적으로 허용되는(예를 들면, 무독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 함께 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질속에서 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.

<104> 예시적인 산 부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레레이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(또한 토실레이트로서 공지됨) 등을 포함한다. 또한, 염기성의 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염을 형성시키는데 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산은 예를 들면, 문헌[참조: P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 및 in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 이들의 웹사이트상]에 기술되어 있다. 이들 기술내용은 본원에서 이에 대한 참조로 인용한다.

<105> 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민과 같은 유기 염기(예: 유기 아민)와의 염, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예: 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예: 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 및 기타와 같은 제제로 4급화될 수 있다.

<106> 모든 이러한 산 염 및 염기 염은 본 발명의 영역내에서 약제학적으로 허용되는 염인 것으로 고려되며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위한 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 고려된다.

<107> 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르는 다음 그룹을 포함한다: (1) 하이드록시 그룹의 에스테르 화에 의해 수득된 카복실산 에스테르, 여기서, 에스테르 그룹화의 카복실산 부위의 비-카보닐 잔기는 측쇄 또는 직쇄 알킬(예를 들면, 아세틸, n-프로필, t-부틸 또는 n-부틸), 알콕시알킬(예를 들면, 메톡시메틸), 아르알킬(예를 들면, 벤질), 아릴옥시알킬(예를 들면, 페녹시메틸), 아릴(예를 들면, 할로젠, C₁₋₄알킬, 또는 C₁₋₄알콕시

또는 아미노로 임의 치환된 페닐); (2) 알킬- 또는 아르알킬설폰닐(예를 들면, 메탄설폰닐)과 같은 설폰네이트 에스테르; (3) 아미노산 에스테르(예를 들면, L-발릴 또는 L-이소류이실); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디- 또는 트리포스포이트 에스테르. 포스포이트 에스테르는 예를 들면, C₁₋₂₀ 알코올 또는 이의 반응성 유도체에 의해, 또는 2,3-디(C₆₋₂₄)아실 글리세롤에 의해 추가로 에스테르화될 수 있다.

<108> 본 발명의 하나 이상의 화합물은 또한 용매화물로 존재할 수 있거나, 또는 용매화물로 임의 전환될 수 있다. 용매화물의 제조는 일반적으로 알려져 있다. 즉, 예를 들면, 문헌[참조: M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)]은 에틸 아세테이트 속에서 및 물로부터 항진균 플루코나졸의 용매화물의 제조 방법을 기술하고 있다. 용매화물, 헤미용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 문헌[참조: E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); 및 A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001)]에 기술되어 있다. 대표적인, 비-제한성의 과정은 본 발명의 화합물을 바람직한 양의 바람직한 용매(유기 또는 물 또는 이들의 혼합물) 속에서 주위 온도보다 높은 온도에서 용해시키고 당해 용액을 결정화 형성시키는 충분한 속도로 냉각시킨 후 결정을 표준 방법으로 분리함을 포함한다. 예를 들면, I.R. 분광법과 같은 분석 기술은 용매화물(또는 수화물)로서 결정내 용매(또는 물)의 존재를 나타낸다.

<109> 화학식 I의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물은 자체의 토우토머형(예를 들면, 아미드 또는 이민노 에테르)으로 존재할 수 있다. 모든 이러한 토우토머형은 본원에서 본 발명의 일부로 고려된다.

<110> 거울상이성체 형(이는 비대칭 탄소의 부재하에서도 존재할 수 있다), 회전 이성체, 아트로피이성체(atropisomer), 및 부분입체이성체 형을 포함하는, 각종 치환체 상의 비대칭 탄소에 의해 존재할 수 있는 것들과 같은, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성체(예를 들면, 기하 이성체, 광학 이성체 등)(화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물의 것들, 및 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르 포함)는, 위치 이성체(예를 들면, 4-피리딜 및 3-피리딜과 같은)에서와 같이, 본 발명의 영역내에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 개개의 입체 이성체는 예를 들면, 다른 이성체와는 실질적으로 유리될 수 있거나, 또는 예를 들면, 라세메이트 또는 다른 모든, 또는 다른 선택된 입체이성체와 같이 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 추천에 의해 정의되는 바와 같이 S 또는 R 배위를 지닐 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토우토머, 위치 이성체, 라세메이트 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

<111> 화학식 I의 화합물의 다형체 형, 및 화학식 I의 화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물은 본 발명내에 포함되는 것으로 의도된다.

<112> 본 발명의 화합물은 H₁ 수용체 길항제(예: 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물 속에서 H₁ 수용체 길항제와 혼합될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물은 H₁ 수용체 길항제와 함께 투여될 수 있다)와 배합될 수 있다.

<113> 다수의 화학 물질은 히스타민 H₁ 수용체 길항제 활성을 지니는 것으로 알려져 있으므로 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 대표적인 H₁ 수용체 길항제는 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 아크리바스틴, 브롬페니르아민, 세트리진, 클로르페니르아민, 클레마스틴, 사이클리진, 카레바스틴, 사이프로헵타딘, 카르빈옥사민, 데스카르보에톡실로라타딘, 디펜하이드라민, 독실아민, 디메틴텐, 에바스틴, 에피나스틴, 에플레티리진, 펙소페나딘, 하이드록시진, 케토티펜, 로라타딘, 레보카바스틴, 메클리진, 미졸라스틴, 메퀴타진, 미안세린, 노베라스틴, 노라스테미졸, 피쿠마스트, 피릴라민, 프로메타진, 테르페나딘, 트리펠렌나민, 테멜라스틴, 트리메프라진 및 트리프롤리딘을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다른 화합물은 분리된 기니아 피크 회장의 히스타민에 대한 수축 반응의 특정 차단을 포함하는, 공지된 방법에 의해 H₁ 수용체에서 활성을 측정하기 위해 용이하게 평가할 수 있다. 예를 들면, 1998년 2월 19일자로 발표된 제W098/06394호를 참조한다.

<114> 당해 분야의 숙련가들은, H₁ 수용체 길항제가 이의 공지된 치료학적 유효 투여량에서 사용되거나, 또는 H₁ 수용체 길항제가 이의 정상적으로 기술된 용량에서 사용됨을 인지할 것이다.

<115> 바람직하게는, 상기 H₁ 수용체 길항제는 아자타딘, 브롬페니르아민, 세트리진, 클로르페니르아민, 카레바스틴, 데스카르보에톡시-로라타딘, 디펜하이드라민, 에바스틴, 펙소페나딘, 로라타딘 또는 노라스테미졸 중에서 선택된다. 보다 바람직하게는, 상기 H₁ 길항제는 로라타딘, 데스카르보에톡실로라타딘, 펙소페나딘 또는 세트리진 중에서 선택된다.

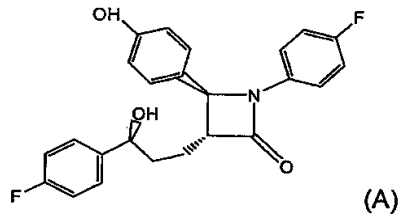
- <116> 바람직하게는, H_2 및 H_1 길항제의 상기 배합에서, 비강 출혈이 치료된다.
- <117> 용어 "대사 증후군"은 국내 콜레스테롤 교육 프로그램의 성인 치료 패널 III 보고서(National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report)에서 정의된 심혈관병(CVD)에 대한 위험 인자의 조합을 포함한다. 예를 들면, 그룬디(Grundy) 등의 문헌[참조: in *Circulation*, 109(2004), 433-438]에 의한 논의를 참조한다. 대사 증후군의 증상은 1) 복부 비만; 2) 죽상경화성 지질혈증; 3) 상승된 혈압; 4) 인슐린 내성; 5) 전 염증 상태; 및 6) 전 혈전 상태이다.
- <118> 체중 감소 약물은 식욕 제어제, 대사율 증진제 및 영양 흡수 억제제를 포함한다. 비만 또는 대사 증후군을 치료하는데 유용한 식욕 제어제는 칸나비노이드 수용체 1(CB₁) 길항제 또는 역 효능제(예: 리모나반트); 뉴로펩타이드 Y(NPY1, NPY2, NPY4 및 NPY5) 길항제; 대사지향성(metabotropic) 글루타메이트 아형 5 수용체(mGluR5) 길항제[예: 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘 및 3-[(2-메틸-1,4-티아졸-4-일)에티닐]피리딘]; 멜라닌-농축 호르몬 수용체(MCH1R 및 MCH2R) 길항제; 멜라노코르틴 수용체 효능제(예: 멜라노탄-II 및 Mc4r 효능제); 세로토닌 흡수 억제제(예: 텍스펜플루라민 및 플루옥세틴); 세로토닌(5HT) 전달 억제제(예: 파록세틴, 플루옥세틴, 펜플루라민, 플루복사민, 세르탈린 및 이미프라민); 노르에피네프린(NE) 전달 억제제(예: 데시프라민, 탈수프람 및 노미펜신); 그렐린 길항제; 렙틴 또는 이의 유도체; 아편유사체 길항제(예: 날메펜, 3-메톡시-날트렉손, 날록손 및 날테록손); 오텍신 길항제; 붐베신 수용체 아형 3 (BR3) 효능제; 콜레시스토키닌-A (CCK-A) 효능제; 섬모 향신경 인자(CNTF) 또는 이의 유도체(예: 부타빈다이드 및 악소킨); 모노아민 재흡수 억제제(예: 시부트라민); 글루카곤-유사 펩타이드 1 (GLP-1) 효능제; 토피라메이트; 및 식물약리 화합물(phytopharm compound) 57을 포함한다. 대사율 증진제는, 아세틸-CoA 카복실라제-2(ACC2) 억제제; 베타 아드레날린성 수용체 3(β_3) 효능제; 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 억제제(DGAT1 및 DGAT2); 지방산 신타제(FAS) 억제제(예: 세룰레닌); 포스포디에스테라제(PDE) 억제제(예: 테오필린, 펜톡시필린, 자프리나스트, 실테나필, 암리논, 밀리논, 실로스타마이드, 롤리프람 및 실로밀라스트); 갑상샘 호르몬 β 효능제; 커플링되지 않는 단백질 활성화제(UCP-1,2 또는 3)(예: 피탄산, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-프로페닐]벤조산 및 레틴산); 아실-에스트로겐(예: 올레오일-에스트론); 글루코코르티코이드 길항제; 11-베타 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 제1형(11 β HSD-1) 억제제; 멜라노코르틴-3 수용체(Mc3r) 효능제; 및 스테아로일-CoA 데사투라제-1(SCD-1) 화합물을 포함한다. 영양 흡수 억제제는 리파제 억제제(예: 오를리스타트, 립스타틴, 테트라하이드로립스타틴, 테아사포닌 및 디에틸움벨리페릴 포스페이트); 지방산 전달 억제제; 데카복실레이트 전달 억제제; 글루코즈 전달 억제제; 및 포스페이트 전달 억제제를 포함한다.
- <119> 비만 및 대사 증후군 치료용 배합물로 사용하기 위한 특정 화합물은 리모나반트, 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘, 3-[(2-메틸-1,4-티아졸-4-일)에티닐]피리딘, 멜라노탄-II, 텍스펜플루라민, 플루옥세틴, 파록세틴, 플루옥세틴, 펜플루라민, 플루복사민, 세르탈린, 이미프라민, 데시프라민, 탈수프람, 노미펜신, 렙틴, 날메펜, 3-메톡시-날트렉손, 날록손, 날테록손, 부타빈다이드, 악소킨, 시부트라민, 토피라메이트, 식물약리 화합물 57, 세룰레닌, 테오필린, 펜톡시필린, 자프리나스트, 실테나필, 암리논, 밀리논, 실로스타마이드, 롤리프람, 실로밀라스트, 피탄산, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-프로페닐]벤조산, 레틴산, 올레오일-에스트론, 오를리스타트, 립스타틴, 테트라하이드로립스타틴, 테아사포닌 및 디에틸움벨리페릴 포스페이트를 포함한다.
- <120> 비만 및 대사 증후군 치료용 배합물에 사용하기에 바람직한 화합물은 리모나반트, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 렙틴, 날메펜, 악소킨, 시부트라민, 토피라메이트, 식물약리 화합물 57, 올레오일-에스트론 및 오를리스타트를 포함한다.
- <121> 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타제 억제제 및/또는 하나 이상의 치환된 아제티딘 또는 치환된 β -락탐 스테롤 흡수 억제제와 같은 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제, 및/또는 대사 증후군 비알코올성 지방간병(NAFLD), 간 지방증, 비알코올성 지방간(NASH), 간경화증, 간세포 암종 또는 비만 치료를 위해 LDL을 감소시키고 HDL을 증가시키는 다른 콜레스테롤 관련 약물의 배합물이 바람직하다.
- <122> 대표적인 HMG-CoA 리덕타제 억제제는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 레수바스타틴, 세리바스타틴, 리바스타틴 및 피타바스타틴과 같은 스타틴을 포함한다.
- <123> 본원에 사용된 것으로서, "스테롤 흡수 억제제"는, 치료학적 유효(스테롤 및/또는 5 α -스타놀 흡수 억제)량으로 포유동물 또는 사람에게 투여하는 경우, 콜레스테롤, 피토스테롤(예를 들면, 시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤 및 아베노스테롤), 5 α -스타놀(예를 들면, 콜레스테롤, 5 α -캄페스타놀, 5 α -시토스타놀), 및/또는 이의

혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는 하나 이상의 스테롤의 흡수를 억제할 수 있는 화합물을 의미한다.

<124> 적합한 치환된 아제티딘논의 비-제한적 예 및 이의 제조 방법은 미국 특허 등록 제RE 37,721호, 제5,306,817호, 제5,561,227호, 제5,618,707호, 제5,624,920호, 제5,631,365호, 제5,656,624호, 제5,627,176호, 제5,633,246호, 제5,661,145호, 제5,688,785호, 제5,688,787호, 제5,688,990호, 제5,698,548호, 제5,728,827호, 제5,739,321호, 제5,744,467호, 제5,756,470호, 제5,767,115호, 제5,846,966호, 제5,856,473호, 제5,886,171호, 제5,919,672호, 제6,093,812호, 제6,096,883호, 제6,133,001호, 제6,207,822호, 제6,627,757호, 제6,632,933호, 미국 특허 공개공보 제2003/0105028호, 제2004/0180860호, 제2004/0180861호, 및 제2004/0198700호에 기술된 것들, 미국 특허 제4,983,597호에 기술된 N-설포닐-2-아제티딘논, 문헌[참조: Ram et al., Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12 (1990), p. 1134-7]에 기술된 것과 같은 에틸 4-(2-옥소아제티딘-4-일)페녹시-알카노에이트, 및 미국 특허 공개공보 제2002/0039774호, 제2002/0128252호, 제2002/0128253호 및 제2002/0137689호, 및 PCT 공개 특허공보 제WO 2002/066464호, 제WO 04/000805호, 제WO 04/005247호, 제WO 04/000804호, 제WO 04/000803호, 제WO 04/014947호, 제WO 04/087655호, 제WO 05/009955호, 제WO 05/023305호, 제WO 05/021495호, 제WO 05/021497호, 제WO 05/044256호, 제WO 05/042692호, 제WO 05/033100호, 제WO 05/030225호, 제WO 05/047248호, 제WO 05/046662호, 제WO 05/061451호, 제WO 05/061452호, 제WO 05/062824호, 제WO 05/02897호, 제WO 05/000353호에 기술된 디페닐 아제티딘논 및 유도체를 포함하며, 이들 문헌 각각은 본원에 참조로 인용된다.

<125> 적합한 치환된 아제티딘논 화합물의 예는 하기 화학식 A의 화합물(에제티미베), 또는 화학식 A의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 나타낸다:

화학식 A



<126> 화학식 A의 화합물은 무수 또는 수화된 형태일 수 있다. 에제티미베 화합물을 함유하는 생성물은 MSP 파마슈티 칼즈(MSP Pharmaceuticals)로부터 ZETIA[®] 에제티미베 제형으로 시판되고 있다.

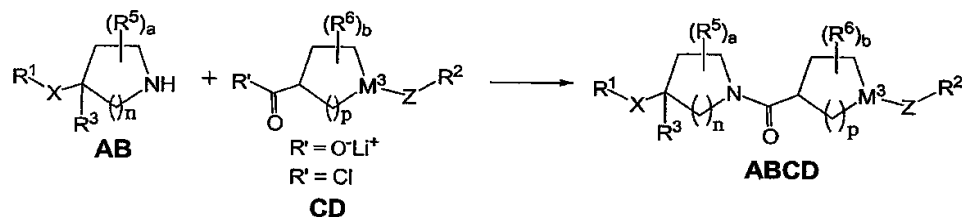
<128> 인지 결핍성 질환을 치료하기 위해 본 발명의 H₃ 길항제와 함께 사용하기 위한 대표적인 화합물은 ADHD 치료용의 아토목세틴 및 텍스메틸페니데이트, 정신분열증 치료용의 올란자핀, 리스페리돈 또는 아리피프라졸, 및 알츠하이머병 치료용의 도네페질, 헵틸피소스티그민, 타크린, 리바스티그민 또는 갈란타민이다.

<129> 본 발명의 H₃ 길항제의 배합물을 H₁ 길항제 또는 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환을 치료하는데 유용한 다른 화합물과 함께 투여하는 본 발명의 방법에서, H₃ 길항제 및 다른 화합물은 동시에(동일한 시간에, 단일 용량형으로 또는 별개의 용량형으로) 또는 연속적으로(우선 하나를 투여한 후 다른 것을 시간에 걸쳐 투여) 투여할 수 있다.

<130> 화학식 I의 화합물의 제조는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 많은 방법으로 실현시킬 수 있다. 각종 화합물을 제조하기 위한 대표적인 과정은 다음과 같으며; 다른 과정들을 또한 적용할 수 있고 과정들을 변형시켜 화학식 I의 범위내의 다른 화합물을 제조할 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은, 하나의 경로가 부속 치환체의 선택에 따라 최적화될 것임을 인지할 것이다. 또한, 당해 분야의 숙련가는, 일부 경우에, 단계의 순서를 조절하여 작용 그룹 불화합성을 피하여야 함을 인지할 것이다.

<131> 본 발명의 화합물은 반응식 1 내지 반응식 4에 요약한 4개의 일반적인 시도중 하나를 통해 제조할 수 있다. 반응식 1은 분자의 AB 및 CD 부위가 함께 결합된 수렴 합성을 나타낸다: AB + CD = ABCD.

반응식 1

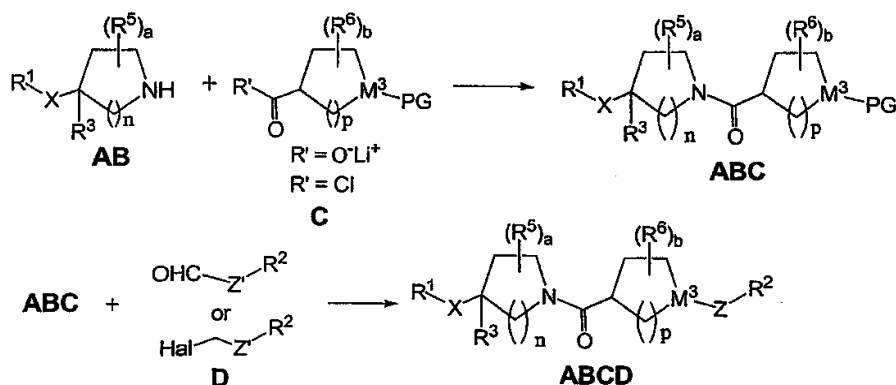


<132>

<133>

달리는, 반응식 2는 AB 및 C 부분의 커플링을 통한 ABC 부위의 조립에 이어 D 단편을 첨가하는 선형 합성을 나타낸다: $AB + C = ABC$; $ABC + D = ABCD$.

반응식 2



<134>

<135>

특히, M^1-Y 가 아미드 단편을 구성하는 이러한 시도들의 특징 예는 대표적인 AB 단편인, 2급 아민과, 각각 대표적인 CD 또는 C 단편인, 카복실산 리튬 염사이의 아미드 커플링을 포함한다. 달리는, 카복실산 리튬 염을 상응하는 산 클로라이드로 전환시킨 후 아민과 커플링시킨다. 반응식에서, PG는 보호 그룹이다. ABC 중간체의 화학식 I의 화합물의 전환은, 예를 들면, M^3 가 N을 나타내는 특정 경우에 2급 아민의 탈보호에 이어, 이를 가장 통상적으로 알데하이드(환원성 아민화) 또는 할라이드(알킬화)이지만(반응식 2), 또한 에폭사이드 또는 기타 친전자체로 나타낼 수 있는 친전자성 D 단편과 반응시켜 달성한다. R^1 , R^2 및 R^3 내 그룹의 특성에 따라, 합성 서열에서 마지막 단계는 분자내 존재하는 보호 그룹을 제거하여 최종 화합물을 수득함을 포함한다.

<136>

M^1-Y-M^2 가 케톤(예를 들면, M^1 은 CH이고, Y는 $-C(O)-$ 이며 M^2 은 CH이다)을 구성하는 경우에, B 및 C 단편간의 연결은 상응하는 B-환 사이클로알킬 할라이드로부터 기원한 적절한 B 환-계 탄소 친핵체[예: 그리냐드 시약 또는 전이 금속계 시약(Zn, Pd, Sn)]와, 산으로부터(참조: 반응식 2) 또는 예를 들면, 비닐 할라이드와 같은 다른 어떠한 적합한 친핵체로부터 생성된 C 환-계 바인랩 아미드(Weinreb amide) 또는 알데하이드의 반응을 통해 달성할 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은, 이러한 시도가 알코올의 산화, 또는 알켄의 오존분해와 같은 케톤 작용성의 마무리를 종결시키기 위한 잘-공지된 합성 과정을 수반할 필요가 있을 수 있음을 인지할 것이다.

<137>

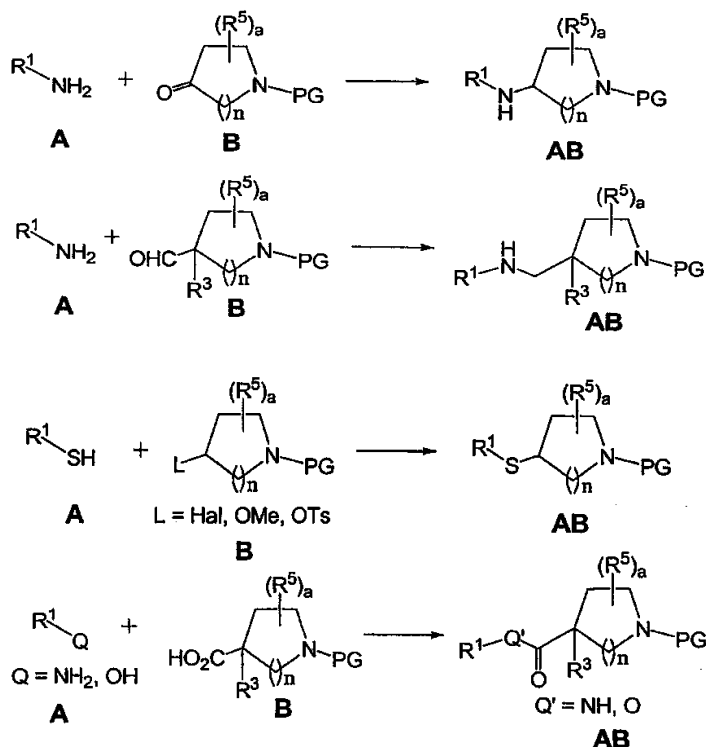
C 및 D 단편의 각종 예, 및 CD 부위의 합성시 사용된 방법, 독립적으로 C 및 D 부분, 및 초기 AB 단편상의 C에 이은 D 단편의 첨가는 이미 상세히 기술되어 있다(예: 미국 특허 제6,720,378호 및 미국 특허원 제2004/0097483호). 대부분의 단순한 경우, D-친전자체는 R^2 그룹(Z' 는 결합이다)에 부착된 1개-탄소 알데하이드 또는 알킬 할라이드이다. 장래 D-친전자체는 D-알데하이드(앞에서 기술되거나 또는 시판되는)로부터 출발하여 당해 분야의 숙련가에게 공지된 각종 방법에 의해 1개-탄소의 쇠 연장을 통해 합성한다. 이러한 방법은 출발 알데하이드와 알킬금속 시약, 탄소-인 시약의 반응[비티그 반응(Wittig reaction) 및 호르너-엠몬스 반응(Horner-Emmons reactions)으로 공지됨], 및 다른 탄소 친핵체와의 반응에 이은, 적절한 작용성 마무리에 의해 Z' 가 적절히 치환된 C_1 내지 C_5 알킬 또는 알케닐 그룹인 화합물을 수득함을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 달리는, R^2 가 아릴 또는 헤테로아릴인 특정 경우에, 상응하는 D 단편과 연장된 Z' 는 아릴 할라이드와 적절한 알킬 또는 알케닐 금속(예: Li 또는 $MgHal$) 시약을, 임의로 적절한 전이 금속 촉매(예: Cu, Ni)의 존재하에 커플링시켜 제조한

다. 이러한 제조 방법의 일부 특정 예는 하기를 포함한다.

<138>

분자의 AB 부위의 조립은 2개의 주요 시도중 하나를 통해 달성한다. 첫번째 시도에서, A 단편은 친핵성 작용 그룹을 함유하며, 이는 B 단편의 일부인 친전자성 작용 그룹과 반응시킨다. 이러한 시도의 예는 반응식 3에 나열된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않으며; 특히, 반응은 알데하이드 또는 케톤의 환원적 아민화, 친핵성 지방족 치환 또는 아미드 커플링 또는 에스테르화를 포함한다.

반응식 3

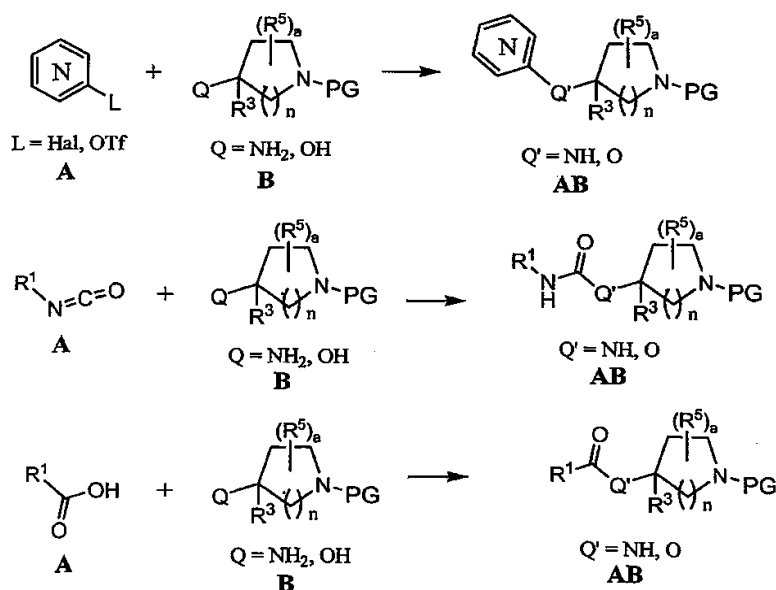


<140>

<141>

상보적 시도에서, 단편 A는 친핵성 작용기를 함유하며, 이는 단편 B 상에서 친핵성 작용 그룹과 반응한다. 이러한 시도의 예는 반응식 4에 나열된 것, 특히 친핵성 방향족 치환 또는 질소 또는 산소 친핵체(특히, R^1 이 헤테로아릴인 경우)와의 전이 금속-매개된(예: Pd) 커플링, $N=C$ 결합(예: 이소시아나이드)에 대한 친핵체 첨가, 설포닐 할라이드와의 반응, 아미드 커플링 또는 에스테르화를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

반응식 4



<142>

<143>

다른 시도에서, 화합물은 우선 BCD 부분을 조립한 후, A 단편 상에 첨가하여 합성한다. A 및 BCD 사이의 연결은 AB 부위의 조립에 대해 위에서 기술한 방법을 사용하여 달성한다. 여전히 다른 시도에서, 화합물은 우선 분자의 BC 부위를 제조한 후, A 또는 D 단편에 첨가한 다음, 위에서 기술한 적절한 시도로 합성한다. 당해 분야의 숙련가는, 대부분의 단편이 하나 이상의 작용 그룹을 함유할 것이며 선택적인 보호-탈보호가 위에서 기술한 전환의 필수 부분일 수 있음을 인지할 것이다. 상응하는 화합물의 합성시 사용된 실제 과정의 예는 하기 기술되어 있다.

<144>

기술된 화합물을 제조하는데 사용된 출발 물질 및 시약은 알드리히 케미칼 코포레이션(Aldrich Chemical Co.; 미국 위스콘신주 소재) 및 아크로스 오가닉스 코포레이션(Acros Organics Co.; 미국 뉴저지주 소재)와 같은 시판 공급업자로부터 이용가능하거나, 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 문헌 방법으로 제조하였다.

<145>

화학식 I의 화합물은 위에서 요약한 일반적인 방법으로 제조할 수 있다. 특별하게 예시된 화합물들은 당해 분야에 공지되거나 또는 하기 기술된 바와 같이 제조된 출발 물질로부터, 하기 실시예에서 기술된 바와 같이 제조하였다. 이들 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다. 이들은 단지 나열할 목적이며; 본 발명의 영역이 어떠한 방법으로도 이에 한정되는 것으로 고려되어서는 안된다.

<146>

달리 나타내지 않는 한, 다음 약어들은 하기 실시예에서 기술된 의미를 지닌다:

<147>

Me= 메틸;

<148>

Et= 에틸;

<149>

Bu= 부틸;

<150>

Pr= 프로필;

<151>

Ph= 페닐;

<152>

t-BOC= 3급-부톡시카보닐;

<153>

Ac= 아세틸;

<154>

DCC= 디사이클로헥실카보디이미드;

<155>

DCE= 디클로로에탄;

<156>

DCM= 디클로로메탄;

<157>

DEAD= 디에틸 아조디카복실레이트;

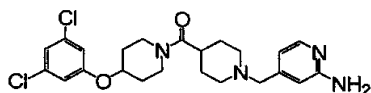
<158>

DIPEA= N,N-디이소프로필에틸아민[휴니그 염기(Hunig's base)];

- <159> DMAP= 4-디메틸아미노피리딘;
- <160> DMF= 디메틸포름아미드;
- <161> EDC1= 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드;
- <162> Fmoc= N-(9-플루오렌메톡시-카보닐);
- <163> HOBt= 1-하이드록시벤조트리아졸;
- <164> $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드;
- <165> RT= 실온;
- <166> TFA= 트리플루오로아세트산;
- <167> THF= 테트라하이드로푸란;
- <168> TEMPO= 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 유리 라디칼;
- <169> TLC= 박층 크로마토그래피;
- <170> TMSI= 1-(트리메틸실릴)이미다졸;
- <171> HRMS= 고 해상 질량 분광분석법;
- <172> LRMS= 저 해상 질량 분광분석법;
- <173> nM= 나노몰;
- <174> K_i = 기질/수용체 복합체에 대한 해리 상수;
- <175> $\text{pA2} = -\log \text{EC}_{50}$ [문헌: J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335에서 정의된 바와 같음;
CI/mmol= Curie/mmol(특이 활성의 척도)]

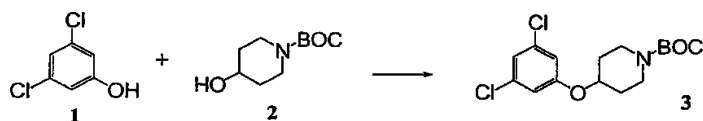
실시예

- <176> 실시예 1



<177>

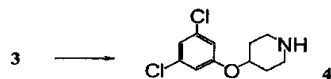
- <178> 단계 1:



<179>

- <180> 무수 THF(75 ml)중 3,5-디클로로페놀 1 (1.54 g, 9.46 mmol), 1-Boc-4-하이드록시피페리딘 2 (2.00 g, 9.94 mmol), 및 트리페닐포스핀(3.30 g, 12.43 mmol)의 용액에 DEAD(1.96 ml, 12.43 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 36시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. Et_2O 를 수득되는 잔사에 가하면 백색 고체가 에테르 용액으로부터 생성되었다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 12.5% EtOAc로 용출)로 정제하여 2.10 g (64%)의 목적 생성물 3을 백색 고체로서 수득하였다.

- <181> 단계 2:

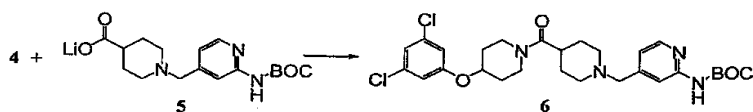


<182>

- <183> 1,4-디옥산(15 ml)중 화합물 3(2.10 g, 6.07 mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산중 4.0 M, 15.0 ml, 60.0 mmol)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 10분 동안 가열한 후 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를

감압하에 제거한 후, CH_2Cl_2 및 1.0 M NaOH 수용액을 가하였다. 유기 층을 분리하고 MgSO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 1.06 g의 조 잔사 4(71%)를 무색 오일로서 수득하고 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

<184> 단계 3:



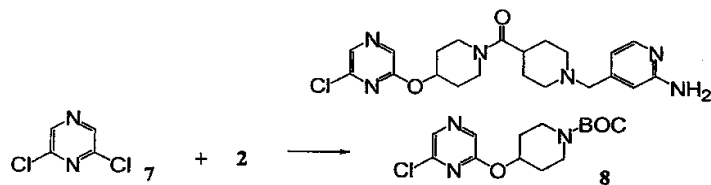
<185> 화합물 5를 제W0 2002/032893호(본원에서 참조로 인용됨), 단계 1 내지 5 또는 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다.

<187> DMF(4.0 ml) 및 CH_2Cl_2 (4.0 ml)의 용액중 피페리딘 4(300 mg, 1.22 mmol) 및 리튬 염 5(416 mg, 1.22 mmol)의 용액에 DIPEA (0.42 ml, 1.53 mmol) 및 HOBt (207 mg, 1.53 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, EDCI(292 mg, 1.53 mmol)을 가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 80°C에서 9시간 동안 가열하였다. CH_2Cl_2 및 1.0 M NaHCO_3 수용액을 가하였다. 유기 층을 H_2O 로 2회 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산중 50% EtOAc 및 CH_2Cl_2 중 5% MeOH로 용출)로 정제하여 385 mg (58%)의 목적 생성물 6을 백색 고체로서 수득하였다.

<188> 단계 4:

<189> CH_2Cl_2 중 화합물 6(370 mg, 0.68 mmol)의 용액에 TFA(3.7 ml, 48 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 CH_2Cl_2 로 희석시킨 후 1.0 M NaOH 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 제조 박층 실리카 겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 10% MeOH)로 정제하여 205 mg(60%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하고, 이를 모노-HCl 염으로 전환시켰다. MS: (M+1) 463.

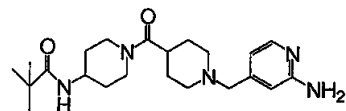
<190> 실시예 2



<192> DMF (15 ml)중 화합물 2 (900 mg, 4.47 mmol)의 용액에 NaH (108 mg, 4.47 mmol)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 2,6-디클로로피라진 7(555 mg, 3.73 mmol)을 가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시킨 후, 10% Na_2CO_3 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산중 20% EtOAc로 용출)로 정제하여 1.1 g (79%)의 목적 생성물 8을 백색 고체로서 수득하였다.

<193> 실시예 1의 단계 2 내지 4의 과정과 유사한 과정에 따라, 표제 화합물을 제조하였다. MS: (M+1) 431.

<194> 실시예 3

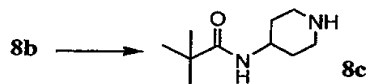


<195> 단계 1:



<198> 5℃에서 CH₂Cl₂ (175 ml)중 아민 8a (10 g, 52.6 mmol)과 Et₃N (22 ml, 15.8 mmol)의 용액에 피발로일 클로라이드(6.3 g, 52.6 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 여과하였다. 여액을 1N NaOH 수용액 및 물로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 15 g의 목적 생성물 8b(100%)를 백색 고체로서 수득하였다.

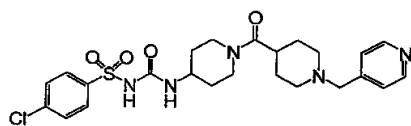
<199> 단계 2:



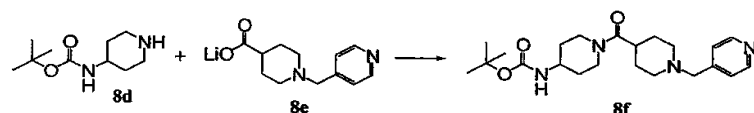
<201> 500 ml의 파르 플라스크(Parr flask) 속에서 MeOH (120 ml)중 화합물 8b(14 g, 51 mmol)의 용액에 수산화팔라듐(탄소상 20 중량% Pd, 습윤)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 가수소반응(50 psi)시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 9.2 g(98%)의 목적 생성물 8c를 회백색 고체로서 수득하였다.

<202> 단계 3 내지 4: 화합물 8c를 실시예 1의 단계 3 및 4에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 402.

<203> 실시예 4

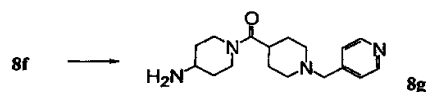


<205> 단계 1:



<207> DMF (70 ml)중 Boc-(4-아미노)-피페리딘 8d(5.0 g, 21.1 mmol) 및 산 8e(5.8 g, 26.4 mmol) (미국 특허 제 6,720,328호에 기술된 제법)의 용액에 HATU (10.4 g, 27.4 mmol) 및 DMAP (5.67 g, 46.4 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이후에, 물 및 EtOAc를 가하였다. 유기 층을 분리하고, H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며, 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂중 5% MeOH로 용출)로 정제하여 2.6 g (31 % 수율)의 목적 생성물 8f를 백색 고체로서 수득하였다.

<208> 단계 2:

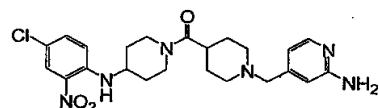


<210> CH₂Cl₂ (7.0 ml)중 화합물 8f(1.5g, 3.7mmol)의 용액에 TFA (2.9 ml, 37 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂로 희석시키고 1.0 M의 NaOH 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂중 10% MeOH와 2% NH₄OH)로 정제하여 0.8 g(73% 수율)의 목적 생성물 8g을 백색 고체로서 수득하였다.

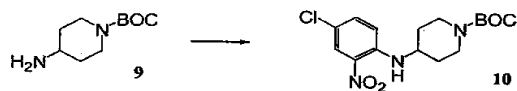
<211> 단계 3:

<212> THF중 아민 8g (0.1 g, 0.33 mmol)의 용액에 4-클로로벤젠설포닐 이소시아네이트(0.1 ml, 0.66 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 몇 방울의 MeOH를 가하여 반응을 퀀칭시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂ 중 10% MeOH와 2% NH₄OH)로 정제하여 0.085 g (50% 수율)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS: (M+1) 520.

실시예 5

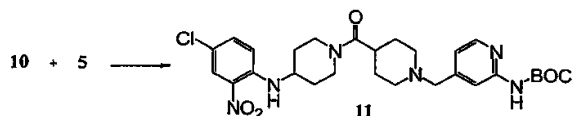


단계 1:



디메틸아세트아미드(15 ml)중 화합물 9 (10 g, 50 mmol), 2,5-디클로로니트로벤젠(13 g, 70 mmol) 및 K_2CO_3 (9.7 g, 70 mmol)의 혼합물을 $120^\circ C$ 에서 40시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1/3의 용적으로 농축시키고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ 로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화된 수성 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 재결정화(EtOH)시켜 화합물 10을 담황색 고체(13.8 g, 78%)로서 수득하였다.

단계 2:

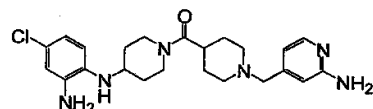


CH_2Cl_2 (70 ml)중 화합물 10 (10 g, 28 mmol)의 용액을 HCl(4M/디옥산, 70 ml)으로 처리하였다. $20^\circ C$ 에서 5시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 증발시켰다. 수득되는 황색 잔사를 DMF(150 ml) 속에서 슬러리화하고 화합물 5(11.8 g, 34 mmol), EDCI (13.5 g, 70 mmol), HOBT (1.5 g, 11 mmol), 및 DIPEA (20 ml, 115 mmol)로 처리하였다. $20^\circ C$ 에서 2일 동안 교반한 후, 반응물을 1/2 용적으로 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 연속하여 세척하고 농축시켰다. 재결정화(EtOH)시켜 화합물 11을 담황색 고체(10.8 g, 67%)로서 수득하였다.

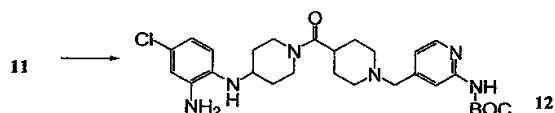
단계 3:

CH_2Cl_2 (2 ml)중 화합물 11 (53 mg, 0.09 mmol)의 용액을 TFA (2 ml)로 처리하고, $20^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 크로마토그래피(2-8% 7N NH_3 - MeOH/ CH_2Cl_2)하여 표제 화합물을 담황색 고체(37 mg, 84%)로서 수득하였다. MS: (M+1) 473.

실시예 6



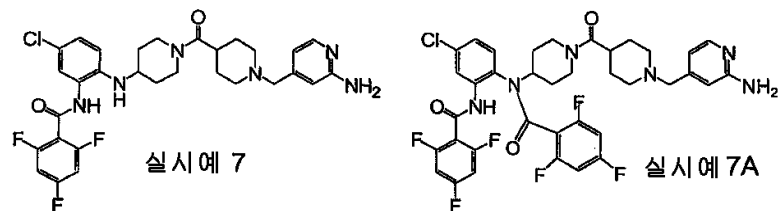
단계 1:



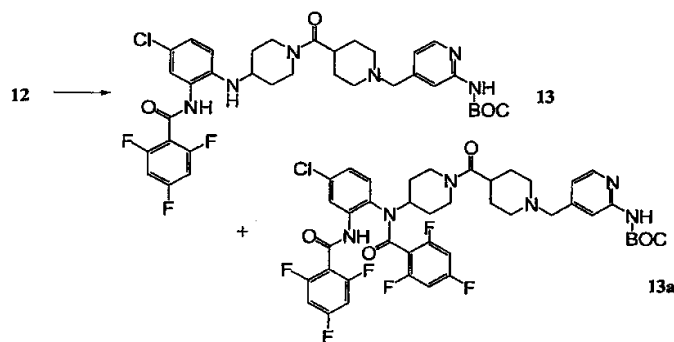
EtOH(22 ml) 및 THF (44 ml) 중 화합물 11(5.1g, 8.7mmol)의 용액을 라니 니켈(~2 g)로 처리하고 35 psi H_2 에서 밤새 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 크로마토그래피(3-5% 7N NH_3 - MeOH/ CH_2Cl_2)하여 화합물 12를 복숭아색 고체(4.5 g, 95%)로서 수득하였다.

단계 2: 화합물 12를 실시예 5의 단계 3의 것과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 443.

실시예 7 및 7A



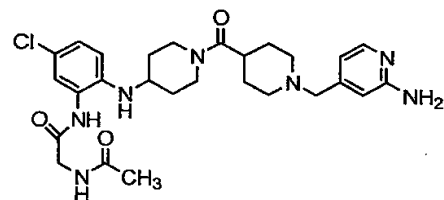
단계 1:



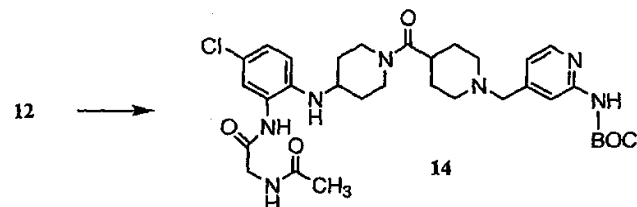
CH₂Cl₂ (8 ml)중 화합물 12 (0.40 g, 0.74 mmol)의 용액을 1,3,5-트리플루오로벤조일 클로라이드(0.17 g, 0.89 mmol) 및 Et₃N (0.15 ml, 1.11 mmol)로 처리하고 20℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하고, 염수로 세척하며 농축시켰다. 크로마토그래피(3% 7N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂)하여 화합물 13 (0.27 g, 51%)을 복숭아색 발포체로서 및 화합물 13a(0.10 g, 16%)를 갈색 필름으로서 수득하였다.

단계 2: 화합물 13을 실시예 7의 화합물로 및 화합물 13a를 실시예 7A의 화합물로 실시예 5의 단계 3과 유사한 과정을 사용하여 전환시켰다. 실시예 7의 화합물: MS: (M+1) 601 ; 실시예 7A의 화합물: MS: (M+1) 759.

실시예 8



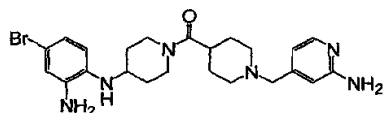
단계 1:



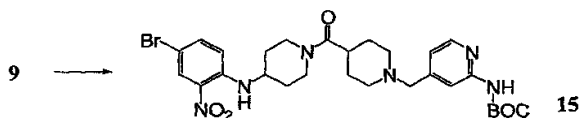
DMF(8ml)중 화합물 12(0.40g, 0.74mmol)의 용액을 N-아세틸글리신(0.13 g, 0.81 mmol), EDCI (0.20 g, 1.1 mmol), HOBT (0.10 g, 0.74 mmol), 및 DIPEA (0.3 ml, 1.85 mmol)로 처리하고 2일 동안 20℃에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 물, 포화된 수성 NaHCO₃, 및 염수로 연속해서 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 14(0.45 g, 97%)를 수득하였다.

단계 2: 화합물 14를 실시예 9의 화합물로 실시예 5의 단계 3에서와 유사한 과정을 사용하여 전환시켰다. MS: (M+1) 542.

실시예 9



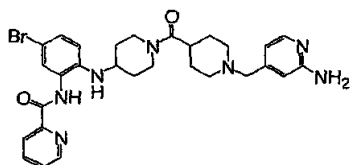
단계 1 및 2:



화합물 15를 실시예 5의 단계 1 및 2의 과정을 사용하여, 단계 1에서의 2,5-디클로로니트로벤젠을 5-브로모-2-플루오로니트로벤젠으로 치환시켜 제조하였다.

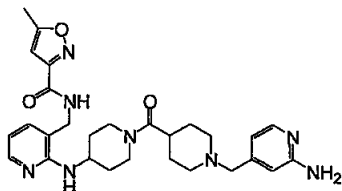
단계 3: EtOH (20 ml)중 화합물 15 (6.2 g, 10 mmol)의 현탁액을 SnCl₂ (9.5 g, 50 mmol)로 처리하고, 3시간 동안 가열하여 환류시킨 후 20℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NaHCO₃에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하며, Na₂SO₄위에서 건조시키고 농축시켰다. 크로마토그래피(5% 1N NH₃-MeOH/EtOAc)하여 표제 화합물(5.2 g, 52%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS: (M+1) 487.

실시예 10



실시예 9의 화합물을 실시예 8에 기술된 바와 같이 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 594.

실시예 11

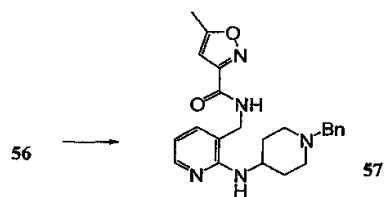


단계 1:



무수 에테르(600 ml)중 LiAlH₄ (3.8 g; 0.10 mmol)의 교반된 현탁액에 화합물 55(10 g; 0.034 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 수득되는 혼합물을 24시간 동안 온화하게 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 교반된 반응 혼합물을 완전히 처리하고 물(4 ml), 20% 수성 NaOH (4 ml)에 이어 물(4 ml)을 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과 케이크를 비등하는 CH₂Cl₂ (3 x 100 ml)로 완전히 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 고체 잔사를 목탄으로 처리하고 섬광 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂-7N 메탄올 성 암모니아; 95:5)로 정제하였다. 목적인 분획을 이소프로필 에테르로 연마하고 여과하여 화합물 56을 고체 (4.07 g; 46%)로서 수득하였다.

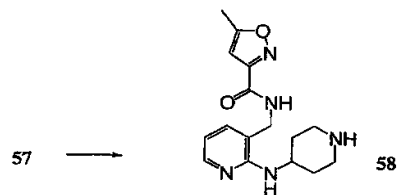
<255> 단계 2:



<256>

<257> 화합물 56을, 실시예 7에서 화합물 12를 화합물 13으로 전환시키는 것에 대해 기술된 바와 같이, 화합물 57로 전환시켰다.

<258> 단계 3:

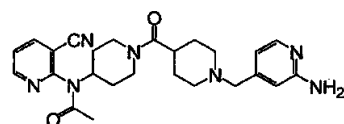


<259>

<260> 빙욕 속에서 0°C로 유지된 무수 CH_2Cl_2 (40 ml)중 화합물 57 (800 mg; 1.97 mmol)의 교반 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (600 mg; 4.2 mmol)를 적가하였다. 냉각 욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후 진공하에 농축시켰다. 잔류하는 점성 오일을 MeOH (60 ml) 속에 용해하고 1시간 동안 환류시킨 후 진공하에 농축시켰다. 잔류하는 고체를 에테르로 연마하고 여과하여 화합물 58의 디하이드로클로라이드 염 형태를 고체(850 mg)로서 수득하였다. 당해 물질은 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수하였다.

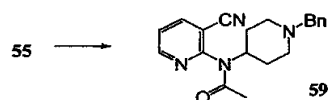
<261> 단계 4: 화합물 58을 실시예 1의 단계 3 및 4의 것들과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 533.

<262> 실시예 12



<263>

<264> 단계 1:

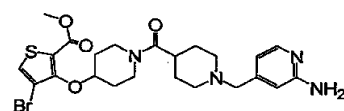


<265>

<266> 화합물 55 (5.84 g; 20 mmol) 및 아세트산 무수물(80 ml)의 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각되도록 한 후 빙수로 처리하고 농 NH_4OH 로 염기성화하였다. 점착성의 침전물을 함유하는 수득되는 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc-MeOH ; 97:3)로 정제하여 화합물 59를 시럽(4.5 g; 67%)으로서 수득하였다.

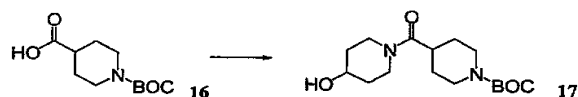
<267> 단계 2-3: 화합물 59를 실시예 11의 단계 3 및 4에 기술된 것들과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 462.

<268> 실시예 13



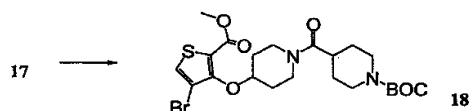
<269>

단계 1:



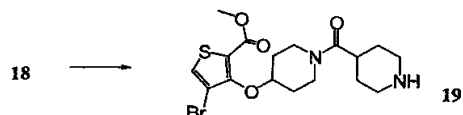
옥살릴 클로라이드(1.9 ml, 21.78 mmol)를 실온에서 CH_2Cl_2 (150 ml)중 1-Boc-이소니페코트산 16 (4.5 g, 19.63 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 촉매량의 DMF(40 μl)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 1시간 15분 동안 교반하였다. Et_3N (6.8 ml, 48.79 mmol)을 혼합물에 서서히 가한 후 4-하이드록시피페리딘(2.68 g, 26.50 mmol)을 가하였다. 2.5일 동안 계속 반응시켰다. 혼합물을 H_2O (50 ml), 1.0 M HCl 수용액(50 ml), H_2O (50 ml), 및 염수(50 ml)로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 4.62 g (75%)의 아미드 17을 거의 무색 고체로서 수득하였다.

단계 2:



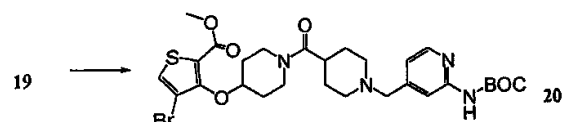
화합물 17 (1.0 g, 3.2 mmol)을 THF (10 ml) 속에 용해하였다. 트리페닐포스핀(0.996 g, 3.80 mmol) 및 디이소프로필아조디카복실레이트(DIAD) (0.75 ml, 3.81 mmol)를 가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 지속시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 암 갈색 오일 잔사를 CH_2Cl_2 (50 ml) 속에 용해하고, 1-인치의 짧은 실리카 패드를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 로 세척하였다. 여액을 버리고, CH_2Cl_2 -MeOH(100:1, 50:1, v/v)로 추가로 세척하고, 여액을 진공하에 농축시켜 1.56 g의 조 에테르-결합된 생성물 18을 담황색 오일성 고체로서 수득하였다.

단계 3:



화합물 18 (1.56 g)을 CH_2Cl_2 (30 ml) 속에 용해하고 TFA (5 ml)로 처리하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 진공하에 오일성 잔사로 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 (100 ml) 속에 용해하고, NaHCO_3 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공하에 오일로 농축시켰다. 조 생성물 혼합물을 1.0 M HCl 수용액으로 처리하고, CH_2Cl_2 로 세척하고 1.0M NaOH 수용액을 사용하여 pH ~ 12로 염기성화하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 0.53 g (2개 단계에 걸쳐 41 %)의 유리 피페리딘 생성물 19를 무색 오일로서 수득하였다.

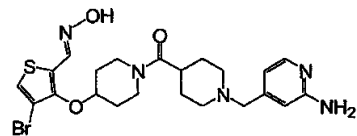
단계 4:



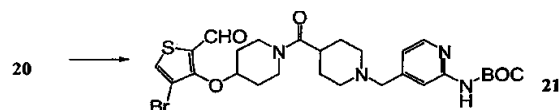
화합물 19(0.52g, 1.21mmol)를 CH_2Cl_2 (15 ml) 속에 용해하였다. 제W02002032893호에 기술된 바와 같이 제조한, N-Boc-2-아미노피리딘-4-카르보알데하이드(0.43 g, 1.92 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.385 g, 1.82 mmol) 및 2 방울의 AcOH를 혼합물에 가하였다. 반응을 밤새 지속시킨 후 H_2O 를 가하여 퀀칭시켰다. 수성 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 ml x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하고, 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH: 25:1, v/v)로 정제하여 0.61 g (71%)의 목적 생성물 20을 무색 고체로서 수득하였다.

단계 5: 화합물 20 (62 mg, 0.097 mmol)을 CH₂Cl₂ (1.5 ml) 속에 용해하고 TFA (0.5 ml)와 함께 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 오일성 잔사를 CH₂Cl₂ (60 ml) 속에 용해하고, 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 오일성 물질을 수득하고, 이를 제조 TLC (CH₂Cl₂-MeOH = 25:1, v/v)로 정제하여 35 mg (67%)의 표제 화합물을 거의 무색 고체로서 수득하였다. MS: (M+1) 537.

실시예 14



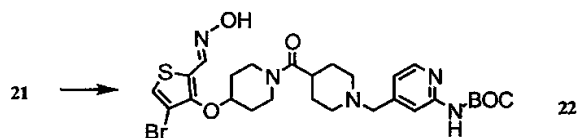
단계 1:



티오펜 에스테르 20 (305 mg, 0.48 mmol)를 THF (5 ml) 및 Et₂O (10 ml) 속에 용해하고, 빙욕속에서 냉각시키고, 에테르(0.95 ml, 0.95 mmol)중 LiAlH₄의 1.0 M 용액으로 처리하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 0℃에서 및 10분 동안 실온에서 교반하였다. 소 용적의 H₂O 및 1.0M NaOH 수용액을 혼합물에 교호적으로 가하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 추가로 1시간 동안 교반하고, 1-인치의 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하였다. 여액을 진공하에 오일(200 mg)로 농축시켰다.

상기로부터의 오일을 CH₂Cl₂(5 ml) 속에 용해하고, N-메틸모르폴리노 옥사이드(NMO)(96 mg, 0.82 mmol)를 가한 후, 촉매량의 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트(TPAP)(12 mg, 0.034 mmol)를 가하였다. 2시간 후, 혼합물을 H₂O로 원침시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 10% Na₂S₂O₃ 수용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 1-인치의 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 갈색 오일로 농축시키고, 이를 제조 TLC (CH₂Cl₂-MeOH = 30:1 v/v)로 정제하여 70 mg의 목적 알데하이드 21를 무색 오일로서 수득하였다.

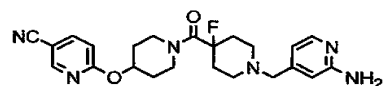
단계 2:



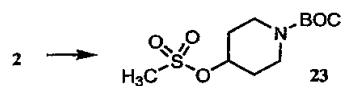
알데하이드 21 (70 mg, 0.115 mmol)를 CH₃CN (2 ml) 속에 용해하였다. NaI (18 mg, 0.12 mmol) 및 하이드록시아민하이드로클로라이드(11 mg, 0.16 mmol)를 가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 지속시켰다. 물 및 10% Na₂S₂O₃ 수용액을 가하고, 수성 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 화합물 22를 무색 오일(66mg)로서 수득하였다.

단계 3: 화합물 22를 실시예 13, 단계 5에 기술된 바와 같은 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 522.

실시예 15

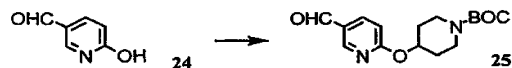


단계 1:



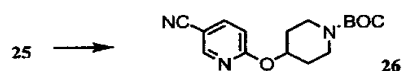
<297> CH_2Cl_2 (50 ml)중 알코올 2 (1.05 g, 5.0 mmol)의 0℃ 용액에 Et_3N (1.25 ml, 9.0 mmol) 및 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (542 μl , 7.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 후처리 - CH_2Cl_2 추출시켰다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시키며 잔사를 섬광 크로마토그래피(2 - 5% 아세톤/ CH_2Cl_2)로 정제하여 1.45 g의 화합물 23을 백색 고체로서 수득하였다.

<298> 단계 2:



<300> DMF (20 ml)중 하이드록시피리딘 24 (0.29 g, 2.36 mmol)의 용액에 메실레이트 23 (0.92 g, 3.30 mmol) 및 K_2CO_3 (0.71 g, 5.0 mmol)를 가하였다. 혼합물을 75℃에서 밤새 교반하고, 이 시점에서 추가의 메실레이트 23(0.18 g, 0.65 mmol)을 가하고 75℃에서의 교반을 추가로 8시간 동안 지속하였다. DMF를 진공하에 제거하고, 잔사를 수성 후처리 - CH_2Cl_2 추출하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시키며, 잔사를 섬광 크로마토그래피(1-2% 아세톤/ CH_2Cl_2)로 정제하여 0.26 g의 화합물 25를 백색 고체로서 수득하였다.

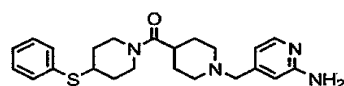
<301> 단계 3:



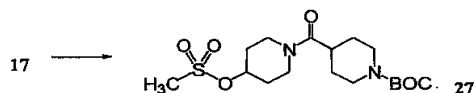
<303> 피리딘 (10 ml)중 알데하이드 25 (0.26 g, 0.85 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.21 g, 3.0 mmol)를 가하였다. 혼합물을 밤새 60℃에서 교반하였다. 이 시점에서, 아세트산 무수물(566 μl , 6.0 mmol)을 가하고, 혼합물을 20시간 동안 80℃에서 교반하였다. 이후에, 피리딘을 진공하에 제거하고, 잔사를 수성 후처리 - CH_2Cl_2 추출시켰다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 0.26 g의 조 화합물 26을 황색 고체로서 수득하였다.

<304> 단계 4: 화합물 26을 단계 4 및 5에 이어 실시예 298의 단계 4에서와 동일한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 439.

<305> 실시예 16

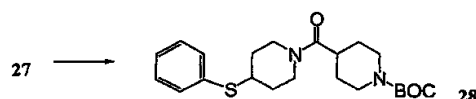


<307> 단계 1:



<309> 화합물 17을 실시예 15의 단계 1에 기술된 과정을 사용하여 화합물 27로 전환시켰다.

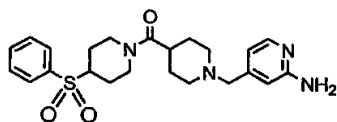
<310> 단계 2:



<312> 무수 MeCN중 메실레이트 27 (100 mg, 0.256 mmol)의 용액에 무수 K_2CO_3 (1.0 g) 및 PhSH (0.5 ml)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 17시간 동안 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하며, 진공하에 농축시켰다. 제조 TLC (EtOAc:헥산/1:1)하여 티오에테르 28 (60 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

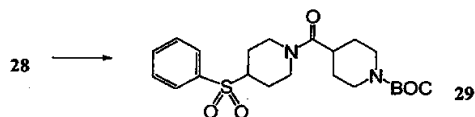
<313> 단계 3: 화합물 28을 실시예 13의 단계 3 내지 5에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 411.

<314> 실시예 17



<315>

<316> 단계 1:

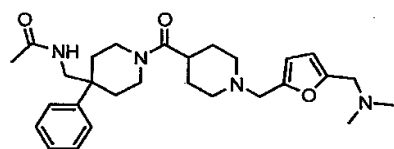


<317>

<318> DCM (3 ml) 중 티오에테르 28 (60 mg, 0.148 mmol)의 용액에 mCPBA(127 mg, 0.743mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 DCM으로 희석시켰다. 유기 상을 1N NaOH 및 염수로 세척하고, 건조시키며 진공하에 농축시켜 실온 29 (40 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

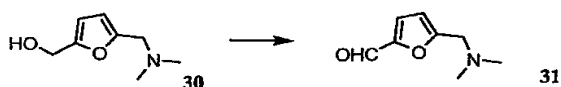
<319> 단계 2: 화합물 29를 실시예 13의 단계 3 내지 5에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 443.

<320> 실시예 18



<321>

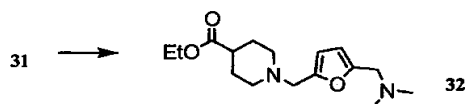
<322> 단계 1:



<323>

<324> 화합물 30 (5.4 g; 28.2 mmol)을 CH₂Cl₂ (50 ml)이 상단에 있는 물(20 ml) 속에 용해하였다. 혼합물을 0.5N 수성 NaOH (60 ml)를 일부씩 가하여 염기성화하였다. 고체 NaCl (10 g)을 가하고 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (6 x 50ml)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시킨 후, 용매를 합한 추출물로부터 제거하여 4.55 그램의 무색의 투명한 오일을 수득하였다. CH₂Cl₂ (50 ml) 속에 용해된 당해 오일을 실온에서 MnO₂(10 g)와 함께 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 점검한 후, 다른 5g, 3g, 및 5g의 시약을 24시간 간격으로 가하였다. 이후에, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 고체를 CH₂Cl₂로 수회 세척하였다. 감압을 사용하여 용매를 제거함으로써 2.81 g의 생성물 31을 황색 오일 (65%)로서 수득하였다.

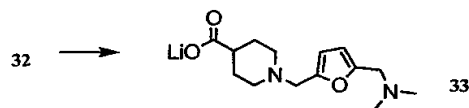
<325> 단계 2:



<326>

<327> 에틸 이소니페코테이트(3.62 g; 23 mmol) 및 화합물 31 (1.73 g, 17.8 mmol)을 실온으로 15 ml의 CH₂Cl₂ 속에서 90분 동안 교반하였다. 이후에, NaBH(OAc)₃ (4.24 g, 20 mmol)를 가하고, 혼합물을 N₂ 하에 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO₃로 세척한 후, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압을 사용하여 제거한 후, 반응 혼합물을 고체상으로서 실리카 겔과 용출제로서 EtOAc:헥산:MeOH(NH₃)(60:35:5)을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 4.53 g (67%)의 생성물 32.

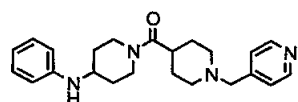
단계 3:



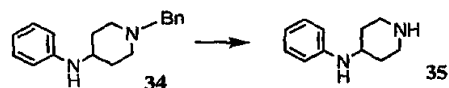
생성물 32 (3.84 g; 13.04 mmol) 및 수산화리튬 일수화물(1.1 g; 26.1 mmol)을 실온에서 24시간 동안 물(20 ml) 및 MeOH (20 ml) 속에서 교반하였다. 고체를 여과한 후, 용매를 55℃의 욕 온도에서 감압을 사용하여 제거하였다. 조 화합물 33 (3.80 g)을 직접 사용하였다.

단계 4: 화합물 33을 실시예 5의 단계 2 및 3에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 481.

실시예 19



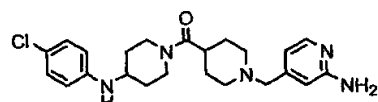
단계 1:



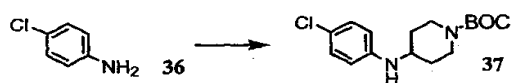
화합물 34 (10 g; 37.54 mmol)를 MeOH (100 ml) 속에 용해시키고 p-톨루엔 설펡산(7.48 g; 39.4 mmoles)으로 처리하였다. 감압을 사용하여 용매를 제거한 후, 수득되는 염을 무수 EtOH (100 ml) 속에 용해하고, Pd/C (4.0 g의 10%)를 가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 수소화하였다. 추가의 촉매를 가하고(2.2 g), 혼합물을 다른 6시간 동안 수소화하였다. 이후에, 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 제거하고 무수 EtOH로 세척하였다. 감압을 사용하여 용매를 제거함으로써 13.34 g의 화합물 35의 pTSA 염을 수득하였다.

단계 2: 화합물 35를 실시예 1의 단계 3 및 4에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 379.

실시예 20



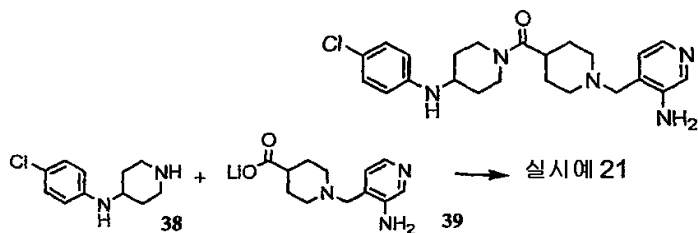
단계 1:



화합물 36 (1.91 g; 15 mmol)을 실온에서 무수 CH_2Cl_2 (20 ml) 속에 용해된 t-부틸 4-옥소-1-피페리딘(2.0 g, 10 mmol)에 가하였다. 4시간 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.2 g, 19.8 mmol)를 한번에 가하였다. 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 (100 ml)로 희석시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 로 진탕시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 생성물을 용출제로서 10% EtOAc/헥산을 사용하는 섬광 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 1.16 g의 화합물 37을 수득하였다.

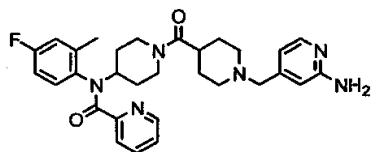
단계 2: 화합물 37을 실시예 1의 단계 2 내지 4에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 428.

<344> 실시예 21

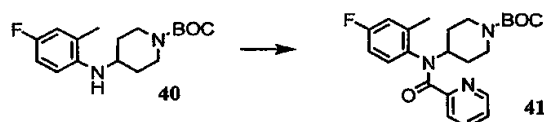


<345>
<346> 화합물 38을 실시예 20에 기술된 바와 같이 제조하였다. 화합물 39의 제조는 미국 특허 제6,720,328호에 기술되어 있다. 화합물 38 및 39로부터 표제 화합물의 제조는 실시예 1, 단계 3 및 4에 기술된 바와 같이 수행하였다. MS: (M+1) 428.

<347> 실시예 22



<348>
<349> 단계 1:

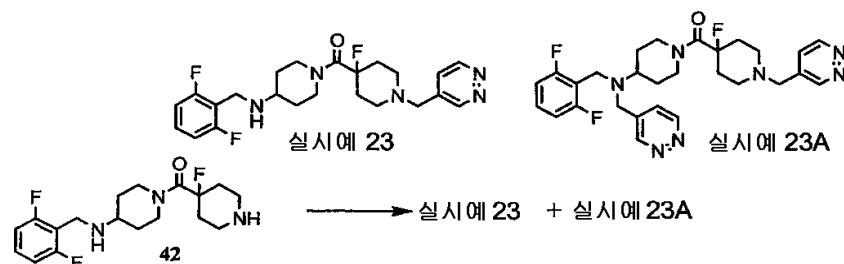


<350>
<351> 화합물 40을 실시예 20에서 화합물 37에 대해 기술된 바와 같이 제조하였다.

<352> 화합물 40의 화합물 41로의 전환은 2-피콜린산 클로라이드 및 DIPEA를 사용하여 당해 분야에 공지된 과정으로 수행하였다.

<353> 단계 2: 화합물 41을 실시예 1의 단계 2 내지 4의 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 531.

<354> 실시예 23 및 23A

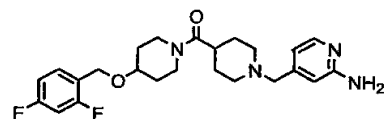


<355>
<356> 화합물 42를 화합물 37을 제조하기 위해 기술된 과정을 사용하여 제조한 후, 화합물 3을 실시예 1에서 화합물 4로 전환시키는데 있어서 기술된 바와 같은 BOC 탈보호 후, N-BOC- α -플루오로이소니페코트산과 EDC 매개된 커플링에 이어, BOC 탈보호시켜 제조하였다.

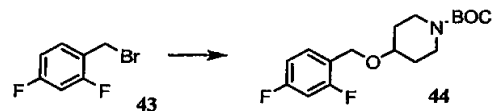
<357> 화합물 42 (0.41 g; 1.22 mmol) 및 피리다진-4-카르보알데하이드(0.2 g; 1.82 mmol)(미국 특허 제6,720,328호에 기술된 바와 같이 제조)를 활성화된 분자체(5.0 g)를 함유하는 무수 CH_2Cl_2 (14 ml) 속에서 실온으로 교반하였다. 4시간 후, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.27 g; 6.0 mmol)를 한번에 가하고, 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 30 ml의 CH_2Cl_2 로 희석시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 포화된 수성 NaHCO_3 와 함께 교반하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하고; 추출물을 합하고, 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 반응 혼합물을 우선 100% CH_2Cl_2 에 이어 2.5% $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 및 5% $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 용출제로서 사용하여 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피로 부분 정제하였다. 혼합물의 성분을 이동 상으로서 5% $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하여 실리카 겔상

에서 제조 TLC로 분리하였다. 이로써 0.17 g의 실시예 23의 화합물 및 0.054 g의 실시예 23A의 화합물을 수득하였다. 23: MS: (M+1) 430; 23A: MS: (M+1) 522.

실시예 24



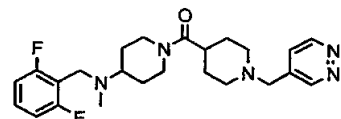
단계 1:



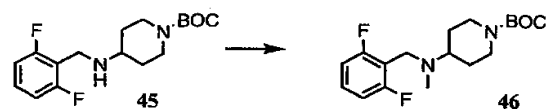
NaH (60% 오일 분산액)(0.84 g; 21 mmol)을 헥산(2X)으로 세척하고, 무수 THF (25 ml)로 덮었다. 1-Boc-4-하이드록시 피페리딘을 한번에 가하고, 5분 동안 교반한 후, 화합물 43(4.8 g, 23.19 mmol)을 적가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(5.0 ml)을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭시켰다. 투명한 용액을 EtOAc로 희석시키고, 수성 층을 분리하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시킨 후, 이동상으로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제함으로써 4.79 g(73%)의 화합물 44를 무색 오일로서 수득하였다.

단계 2: 화합물 44를 실시예 1의 단계 2 내지 4에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 445.

실시예 25



단계 1:

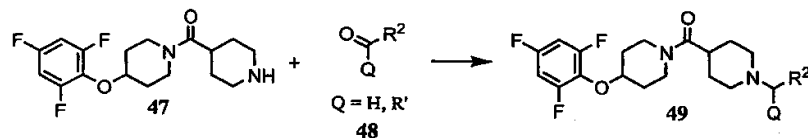


화합물 45 (3.56 g, 10.91 mmol) 및 무수 K_2CO_3 (4.52 g, 32.73 mmol)를 실온에서 무수 DMF (15 ml)속에서 CH_3I (0.88 ml, 14.18 mmol)로 처리하였다. 4일 후, 물(50 ml)을 가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용출제로서 5% $\text{MeOH}(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 2.2 g의 생성물 46을 수득하였다.

단계 2: 화합물 46을 실시예 1의 단계 2 내지 4에 기술된 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 444.

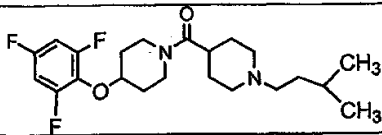
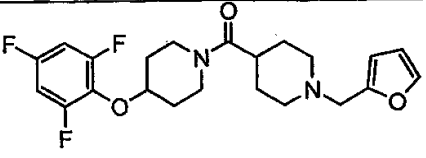
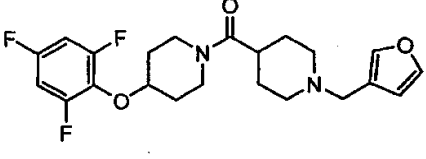
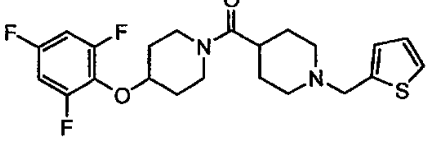
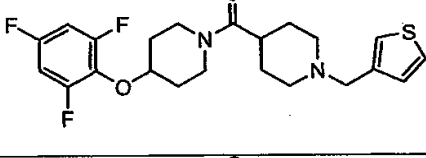
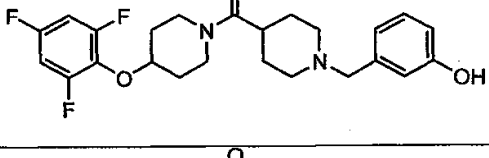
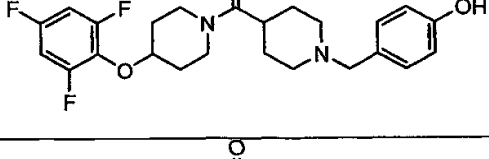
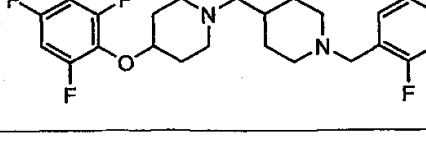
실시예 26

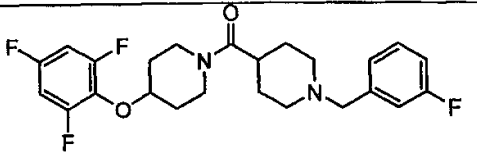
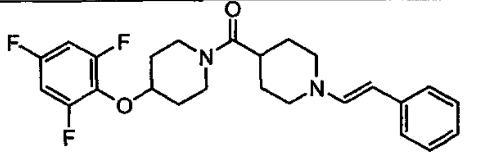
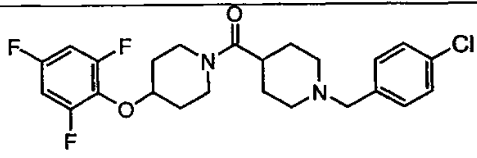
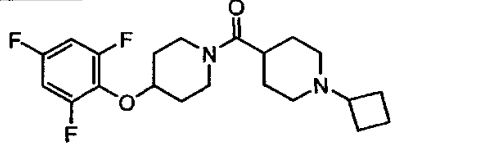
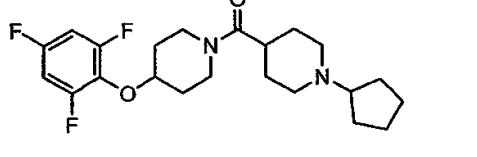
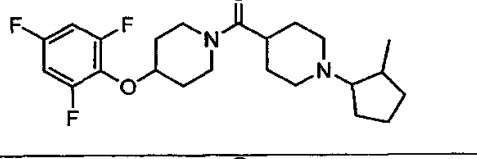
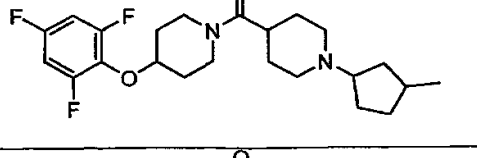
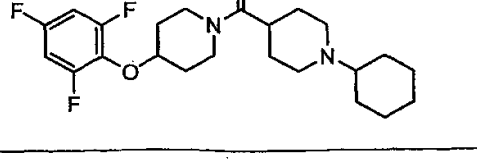
일반적인 반응식:



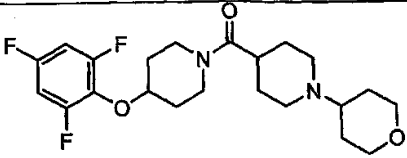
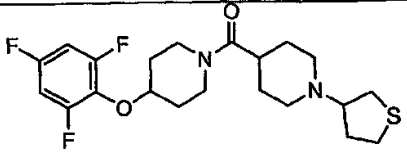
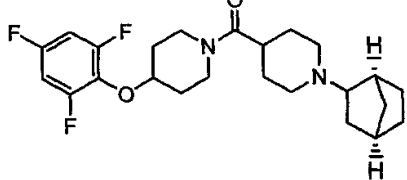
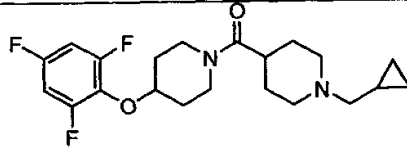
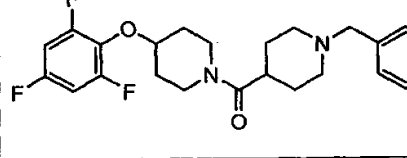
1% AcOH를 함유하는 DCE중 화합물 47(1 ml, 0.024 mmol)(실시예 1에서 화합물 4의 합성에 대해 기술된 바와 같은 과정을 사용한 후, 실시예 23에서 화합물 42의 합성에서 사용된 것들과 유사한 과정을 사용하여 제조)의 스톱 용액을 96-웰의 깊은 웰 폴리프로필렌 미세역가 플레이트에 가하였다. DCE (0.117 ml, 0.117 mmol)중 각각

의 개개의 알데하이드(Q = H) 및 케톤(Q = R')의 1M 스톡 용액을 웰에 가한 후 테트라메틸암모늄-트리아세톡시보로하이드라이드(18 mg, 0.0846 mmol)의 MeCN 용액을 가하였다. 이어서, 미세역가 플레이트를 밀봉하고 25℃에서 20시간 동안 진탕시켰다. 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 MP-TsOH 수지(~100 mg)를 함유하는 제2 미세역가 플레이트내로 여과하였다. 상부 플레이트를 MeCN(0.5 ml)으로 세척한 후, 플레이트를 제거하고, 바닥 미세역가 플레이트를 밀봉시키고 25℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 여과하고 수지를 CH₂Cl₂ (3X)에 이어, MeOH (3X)로 세척하여 반응하지 않은 시약을 제거하였다. 플레이트를 10분 동안 둔 후, 바닥 미세역가 플레이트를 밀봉하고, MeOH(2N, 1 ml)중 NH₃를 각각의 웰에 가하고, 미세역가 플레이트를 밀봉한 후 25℃에서 1시간 동안 진탕시켰다. 이후에, 용액을 폴리프로필렌 프릿을 통해 96-웰 수집 플레이트내로 여과하였다. 상부 플레이트의 웰을 MeOH (0.5 ml)로 세척하고, 플레이트를 제거하였다. 이후에, 수집 플레이트내 수득되는 용액을 바이알로 이전시키고 용매를 진공하에 스피드백 응축기(SpeedVac concentrator)를 통해 제거하였다. 수득되는 샘플을 LCMS로 평가한 결과 70% 내지 90% 순수하였다. 수율: 60% 내지 80%. 이후에, 개개의 성분을 경우에 따라 보다 큰 규모로 화합물 42를 실시예 23의 화합물로 전환시키는데 사용된 것과 동일한 과정을 사용하여 재합성하였다.

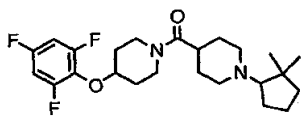
실시예 번호	구조식	MS (M+1)
26A		413
26B		423
26C		423
26D		439
26E		439
26F		449
26G		449
26H		451

26I		451
26J		459
26K		467
26L		397
26M		411
26N		425
26O		425
26P		425

<375>

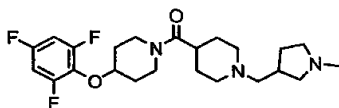
26Q		427
26R		429
26S		437
26T		397
26U		433

실시예 27

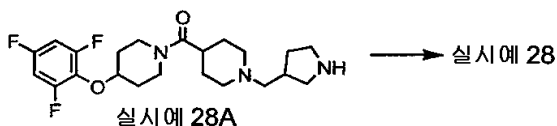


2,2-디메틸사이클로펜타논(0.10 g, 2.0 당량)을 CH_2Cl_2 중 화합물 47의 0.02 M 용액에 가하였다. 티탄 테트라이소프로폭사이드(0.15 ml, 1.2 당량)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.18 g, 2.0 당량)을 가하고 15시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 ml)로 희석시키고 수성의 포화된 K_2CO_3 (50 ml)로 세척하였다. 층을 분리하고 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시키며 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH 중 0.4 N NH_3 95:5)로 정제하여 표제 화합물(0.016 g, 9%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS: (M+1) 439.

실시예 28



단계 1:

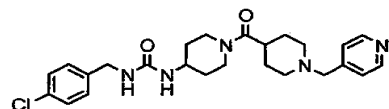


실시예 28A의 화합물을 화합물 47로부터 실시예 23의 과정을 사용한 후 BOC-탈보호시켜 제조하였다. MS: (M+1)

426.

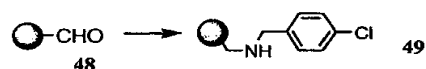
<385> 단계 2: 실시예 28A의 화합물(0.107 g), 37% 수성 포름알데하이드(2 ml) 및 포름산(1 ml)의 혼합물을 16시간 동안 환류하에 가열한 후 CH_2Cl_2 (30 ml)로 희석시키고 포화된 수성 K_2CO_3 (30 ml)로 세척하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 30 ml)로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH 중 0.4 N NH_3 3:1)로 정제하여 실시예 28의 화합물(0.052 g, 47%)을 무색 결정으로서 수득하였다. MS: (M+1) 440.

<386> 실시예 29



<387>

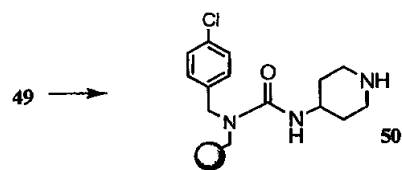
<388> 단계 1:



<389>

<390> 2-(4-포르밀-3-메톡시)페녹시에틸폴리스티렌수지 48 (2.8 g, 2.184 mmol)의 DCE 용액(150 ml)에 실온에서 4-클로로벤질아민(43.68 mmol, 20 당량)에 이어 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9.25g, 20 당량)을 가하였다. 플라스크를 마개로 덮고 실온에서 3일 동안 진탕시켰다. 반응을 MeOH중 2M NH_3 를 가하여 퀀칭시켰다. 이후에, 수지를 MeOH(3X), THF(3X), 및 CH_2Cl_2 (3X)로 세척한 후 진공하에 건조시켜 화합물 49를 수득하였다.

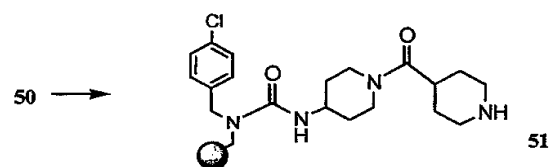
<391> 단계 2:



<392>

<393> 0°C에서 화합물 49 (70 mg, 0.0546 mmol) 및 Et_3N (0.23 ml, 30 당량)의 CH_2Cl_2 용액(6ml)에 트리포스겐(57 mg, 4 당량)의 CH_2Cl_2 (2ml) 용액을 적가하였다. 이후에, 용액을 마개로 덮고 실온에서 6.5시간 동안 진탕시켰다. 이후에, 수지를 CH_2Cl_2 (3X)로 세척하고 진공하에 건조시켰다. CH_2Cl_2 (6 ml)중 당해 수지에 피리딘(0.022 ml, 5 당량)에 이어서 4-아미노-1-트리틸-피페리딘(93.5 mg, 5 당량)을 가하였다. 현탁액을 밀봉시키고 60°C에서 12시간 동안 가열하였다. 이후에, 수지를 MeOH(3X), THF에 이어 CH_2Cl_2 로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 이후에, 수지를 20% 트리에틸실란을 함유하는 CH_2Cl_2 중 0.1 N TFA로 수회(8 내지 10회) 각각 5 내지 10분 동안 처리하였다. 이후에, 수지를 CH_2Cl_2 (4x)로 세척하고 진공하에 건조시켜 수지 50을 수득하였다.

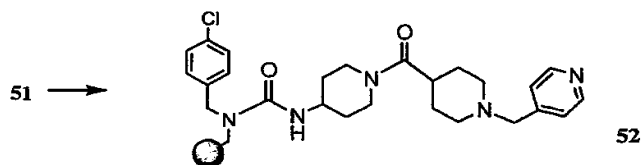
<394> 단계 3:



<395>

<396> 화합물 50 (70 mg, 0.0546 mmol) 및 DIEA (0.19 ml, 20 당량)의 CH_2Cl_2 용액을 FMOC-이소니페코트산(2 당량)의 산 클로라이드의 CH_2Cl_2 용액으로 처리하였다. 현탁액을 실온에서 20시간 동안 진탕시킨 후, 수지를 MeOH (3 X)에 이어서 CH_2Cl_2 로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 이후에, 수지를 DMF중 20% 피페리딘으로 각각 20분 동안 3회 처리한 후 DMF, THF 및 CH_2Cl_2 로 세척(3회)한 후, 진공하에 건조시켜 화합물 51을 수득하였다.

단계 4:



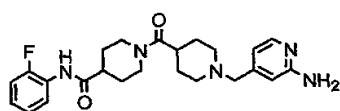
실온에서 화합물 51(70 mg, 0.0546 mmol)의 DCE 용액(5 ml)에 피리딘-4-카복살데하이드(0.11 ml, 20 당량)에 이어, NaBH(OAc)₃ (70 mg, 10 당량)을 가하였다. 플라스크를 마개로 막고 실온에서 2일 동안 진탕시켰다. 이후, 수지를 MeOH 및 CH₂Cl₂로 세척(각각 3회)한 후, 진공하에 건조시켜 화합물 52를 수득하였다.

단계 5: 생성물을, 화합물 52를 각각 20분 동안 CH₂Cl₂ 중 40% TFA로 2회 처리하여 수지를 제거하고; 용액을 바이알로 이전시켜 용매를 스피드백(SpeedVac)을 통해 진공하에 제거함으로써 표제 화합물을 수득하였다. MS: (M+1) 470.

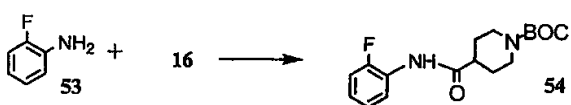
유사한 고체 지지체 합성 과정을 사용하여, 다음 화합물을 제조하였다.

실시예	구조식	MS (M+1)
29A		467
29B		450
29C		504
29D		436
29E		470

실시예 30



단계 1:

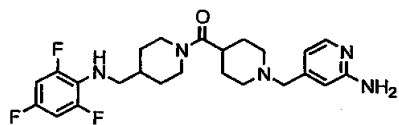


화합물 53을 실시예 1의 단계 3과 유사한 과정을 사용하여 화합물 54로 전환시켰다.

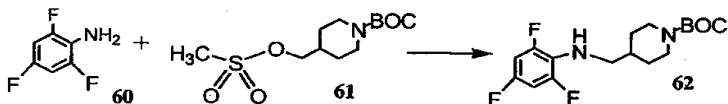
단계 2: 화합물 54를 실시예 1에서 단계 2 내지 4와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS:

(M+1) 440.

실시예 31



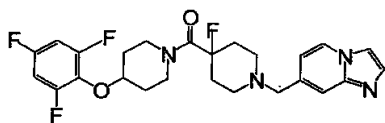
단계 1:



NaH (480mg, 12.0mmol)의 60% 분산액을 DMF 중 화합물 60 (1.76g, 12.0mmol)의 용액에 실온에서 N₂하에 가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후, 실시예 16에서 화합물 23에 대해 기술한 바와 같이 제조한 화합물 61 (2.93g; 10.0mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. H₂O (20ml) 및 EtOAc (50ml)를 가하고, 유기 층을 분리하고 H₂O (20ml)로 세척한 후, 무수 MgSO₄ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피 (헥산-EtOAc; 8:1)로 정제하여 화합물 62를 황색 고체(1.72g, 50%)로서 수득하였다.

단계 2: 화합물 62를 실시예 1에서 단계 2 내지 4와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 462.

실시예 32

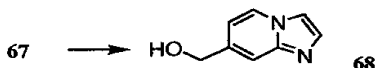


단계 1:



CH₂Cl₂ (50 ml) 중, 미국 특허 제6,720,328호에 기술된 바와 같이 제조한, 화합물 66 (3.68 g, 16.4 mmol)의 교반된 빙-냉 용액에 빙-냉시킨 TFA (6.07 ml, 9.38 g, 82.1 mmol)를 주사기를 통해 ~1분 동안에 걸쳐 가하였다. 수득되는 투명한 황색 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 실온에서 25시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (35 ml) 속에 재용해하였다. 당해 용액에 7N 메탄올성 암모니아(5 ml, 35 mmol)를 적가(발열)하여, 용액이 pH 종이에 대해 염기성이 되도록 하여 침전물을 형성시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 EtOAc (30 ml)로 연마하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (90:9:0.25)로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 화합물 67을 회백색 분말(1.43 g; 70%)로서 수득하였다.

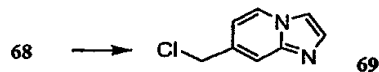
단계 2:



EtOH (46.5 ml)-물(6.5 ml)중 화합물 67 (1.39 g, 11.2 mmol)의 교반 용액에 NaHCO_3 (1.88 g, 22.3 mmol)에 이어 클로로아세트알데하이드(2.84 ml, 1.75 g, 22.4 mmol)의 50% w/w 수용액을 가하였다. 수득되는 현탁액을 교반하고 2시간 동안 환류시켰다. 암 호박색 반응 혼합물을 감압하에 대략 이의 원래의 용적의 1/2로 조심스럽게 농축(포말형성)시킨 후 여과하였다. 수집된 고체를 MeOH로 세척하였다. 합한 여액 및 세척물을 진공하에 농축시켜 암색의 오일성 2상 혼합물을 수득하였다. EtOH로 처리하여 고체 침전물 및 균질한 액체상의 혼합물을

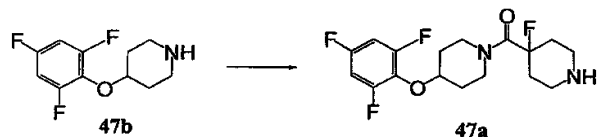
수득하고 이를 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 암색 오일을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-NH}_4\text{OH}$ (91.5:8.5:0.25)로 용출시키는, 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 68을 담황색 고체(1.34 g; 80%)로서 수득하였다. MeOH (5 ml)중 화합물 68 (1.20 g, 8.10 mmol)의 용액에 아세톤(48 ml)을 가하였다. 소량의 암색 침전물이 형성되며 여과(0.45 μM 주사기 여과기)로 제거하였다. 투명한 황색 여액에 주사기를 통해 1M 에테르성 HCl(8.1 ml, 8.1 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 약간 교반한 후 여과하였다. 이렇게 분리된 흡습성 고체를 아세톤으로 신속하에 세척하고 진공하에 50℃에서 건조시켜 화합물 68의 하이드로클로라이드 염을 갈색 분말(1.34 g; 89%)로서 수득하였다.

단계 3:



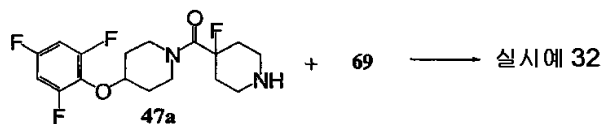
CHCl_3 (13 ml)중 화합물 68의 하이드로클로라이드 염(1.32 g, 7.15 mmol)의 교반된 현탁액에, SOCl_2 (785 마이크로리터, 1.28 g, 10.7 mmol)를 주사기를 통해 3회의 신속한 연속 분획으로 가하였다. 수득되는 액체상의 탁한 갈색 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발물 성분을 감압하에 제거하고, 고체 잔사를 아세톤(1 x 13 ml, 1 x 10 ml)으로 2회 연마하였다. 여과하고 아세톤 및 디이소프로필 에테르로 세척하여 화합물 69의 하이드로클로라이드 염을 갈색 분말(1.27 g; 87%)로서 수득하였다.

단계 4:



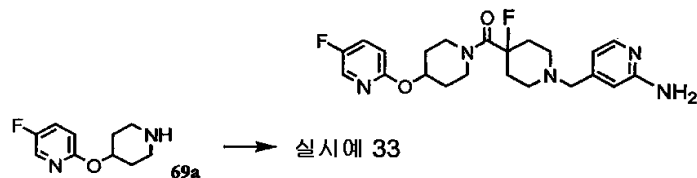
화합물 47b를 실시예 1로부터 단계 1 및 2의 과정과 유사한 과정을 사용하여 제조하고 실시예 296의 단계 5와 유사한 과정을 사용한 후 실시예 13의 단계 3과 유사한 과정을 사용함으로써 화합물 47a로 전환시켰다.

단계 5:



DMF (7.5 ml)중 아민 47a (220 mg, 0.644 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (297 mg, 2.15 mmol), KI(칭량하지 않은 촉매량) 및 클로라이드 69 (150 mg, 0.741 mmol)를 연속하여 가하였다. 수득되는 황색 혼합물을 예비가열된 오일 욕에 두고 12시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 후 소결된 유리 깔대기상에서 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 패드를 CH_2Cl_2 로 완전히 세척하고, 여액과 세척물을 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-NH}_3$ (97:3:0.25)로 용출시키는 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 회백색 분말(203 mg; 66%)로서 수득하였다. MS: (M+1) 473.

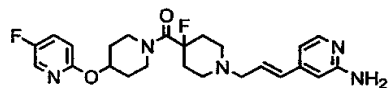
실시예 33



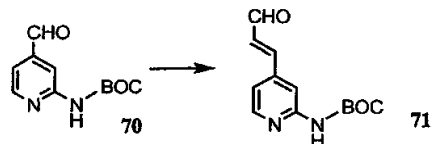
화합물 69a를, 실시예 15에서 화합물 24를 화합물 25로 전환시키는 것에 대해 기술된 과정을 사용하여 제조한 후, 실시예 1의 단계 4에 기술된 조건하에서 BOC-탈보호시켰다.

화합물 69a를 실시예 298의 단계 2 내지 4에 이어 단계 4와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 432.

실시예 34

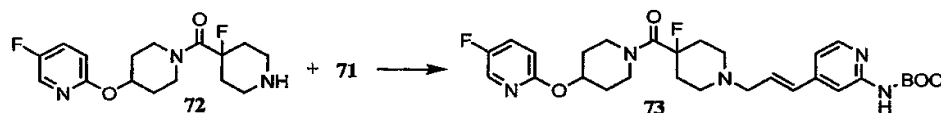


단계 1:



THF (150 ml)중 화합물 70 (5.0 g, 22.5 mmol)의 용액에 (트리페닐포스포라닐리덴)아세트알데하이드(9.0 g, 30.0 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 수성 NH_4Cl 로 희석시키고, pH를 7로 조절하였다. 이후에, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 상을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키며 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CHCl_3)하여 5.56 g의 화합물 71을 황색 고체로서 수득하였다.

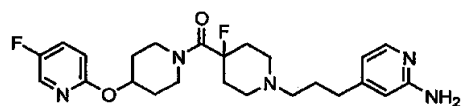
단계 2:



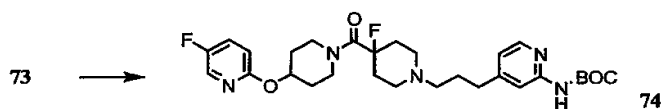
화합물 72를 화합물 69a로부터 실시예 1의 단계 3 및 4와 유사한 과정을 사용하여 2 단계로 제조하였다. 화합물 72를 화합물 73으로 전환시키는 것은 실시예 1의 단계 3의 과정을 사용하여 달성하였다.

단계 3: 화합물 73을 실시예 1의 단계 4와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 458.

실시예 35



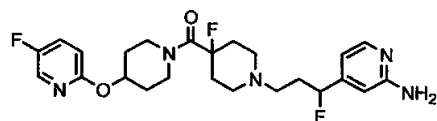
단계 1:



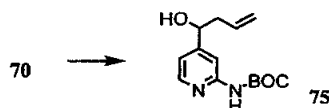
MeOH(10ml)중 올레핀 73(0.28g, 0.50mmol)의 용액에 10% Pd/C (0.05 g)을 충전시키고, 혼합물을 H_2 벌룬(1 atm.)하에 밤새 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고 MeOH로 세척하며 여액을 농축시켜 0.26 g의 화합물 74를 투명한 오일로서 수득하였다.

단계 2: 화합물 74를 실시예 1의 단계 4와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+1) 460.

실시예 36

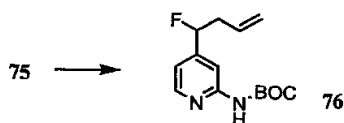


<453> 단계 1:



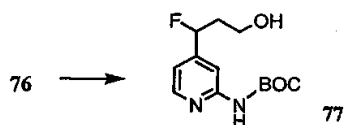
THF (120 ml)중 화합물 70 (4.0 g, 18.0 mmol)의 -78°C 용액에 알릴마그네슘 브로마이드(45 ml)의 1M 에테르 용액을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 쿼칭시키고, AcOH로 중성화시키며 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(0-0.5% MeOH/ CH_2Cl_2)하여 3.83 g의 알코올 75를 황색 발포체로서 수득하였다.

<456> 단계 2:



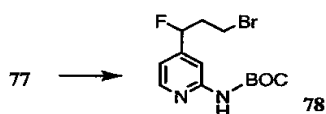
CH_2Cl_2 (25 ml)중 알코올 75 (1.0 g, 3.78 mmol)의 -78°C 용액에 디에틸아미노설파르 트리플루오라이드(DAST) (0.7 ml, 5.67 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -78°C 에서 교반하고, 실온으로 가온시키며, 물 및 수성 NaHCO_3 로 희석시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시키며, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2)하여 0.614 g의 화합물 76을 투명한 오일로서 수득하였다.

<459> 단계 3:



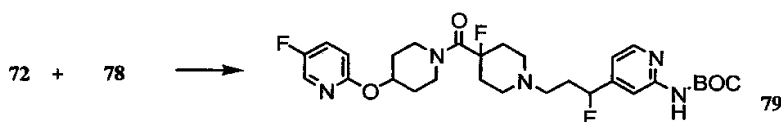
오존을, 용액이 청색으로 변할때 까지 MeOH- CH_2Cl_2 (20 ml)의 1:1 혼합물중 화합물 76 (1.0 g, 3.76 mmol)의 -78°C 용액을 통해 통과시켰다. 당해 용액을 5분 동안 산소로 퍼징시킨 후, NaBH_4 (0.7 g, 18.8 mmol)를 일부씩 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 로 희석시키고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키며 농축시켜 1.0 g의 조 알코올 77을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.

<462> 단계 4:



CH_2Cl_2 - CH_3CN (5 ml)의 1:1 혼합물 중 조 알코올 77 (1.0 g, 3.70 mmol)의 용액에 디브로모트리페닐포스포란 (2.34 g, 5.54 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 수성 NaHCO_3 로 희석시키고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시키며, 잔사를 섬광 크로마토그래피(0-0.5% MeOH/ CH_2Cl_2)하여 0.79 g의 브로마이드 78을 투명한 오일로서 수득하였다.

<465> 단계 5:

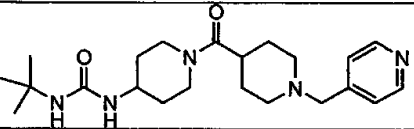
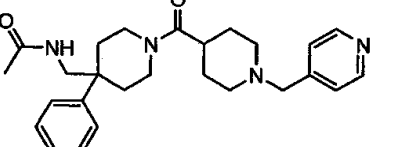
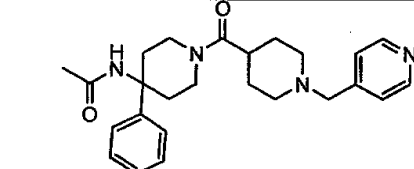
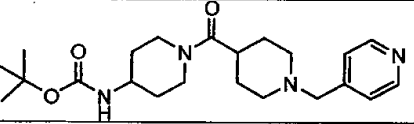
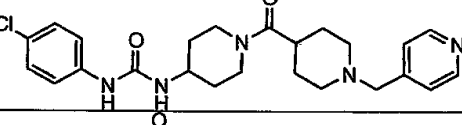
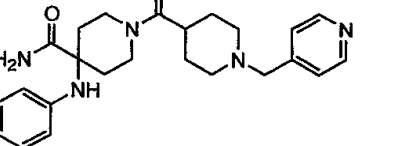
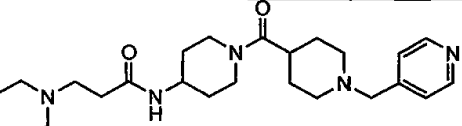


DMF (2 ml)중 화합물 72(0.038g, 0.117mmol), 화합물 78(0.03g, 0.090mmol) 및 K_2CO_3 (0.025 g; 0.18 mmol)의

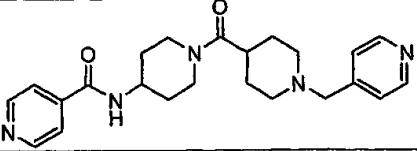
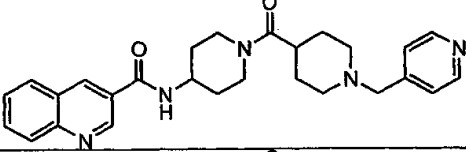
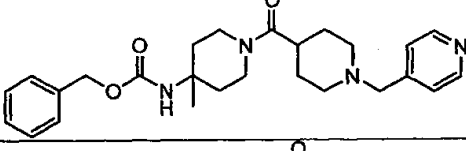
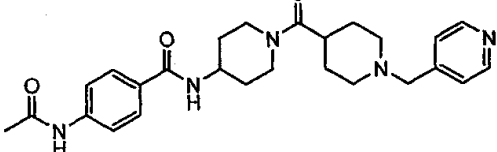
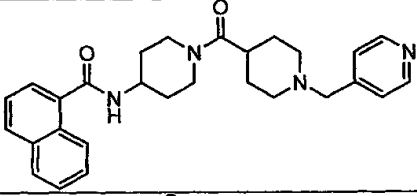
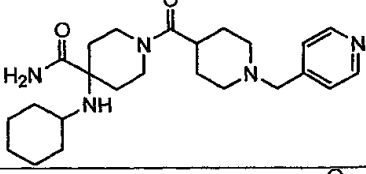
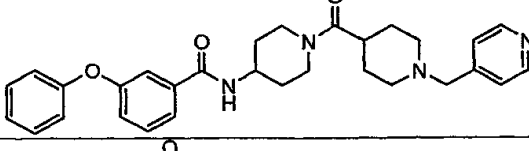
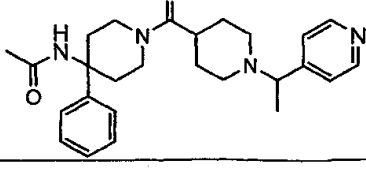
혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고, 혼합물을 물 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시키며, 잔사를 섬광 크로마토그래피(0-2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 2.3M NH_3)하여 0.042 g의 화합물 79를 투명한 오일로서 수득하였다.

<468> 단계 6: 화합물 79를 실시예 1의 단계 4와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. MS: (M+H) 478.

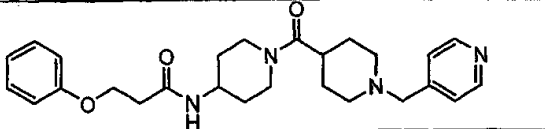
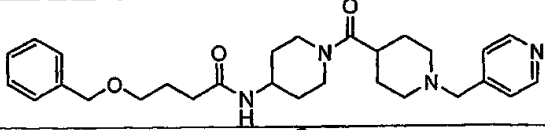
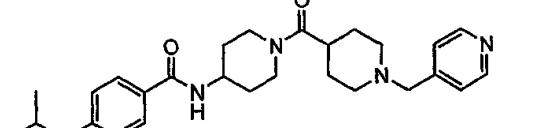
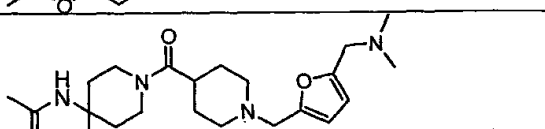
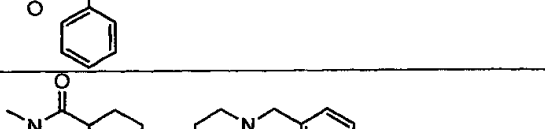
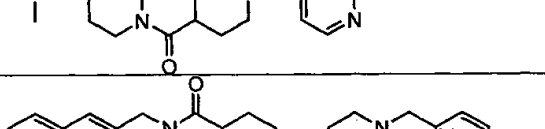
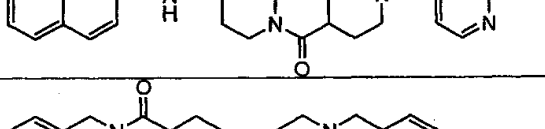
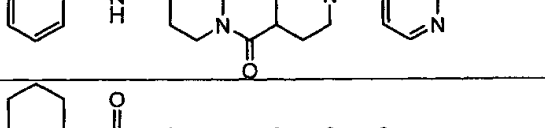
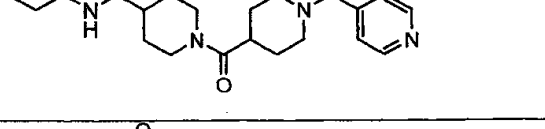
<469> 상기 기술된 과정을 사용하여, 다음 화합물들을 제조하였다:

실시예 번호	구조식	MS (M+H)
39		402
40		435
41		421
42		403
43		456
44		422
45		442

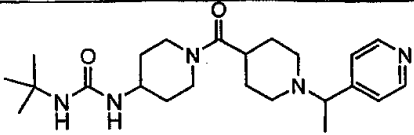
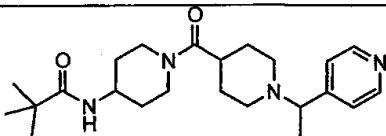
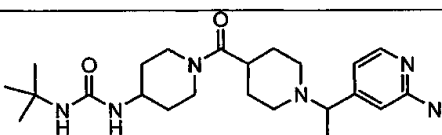
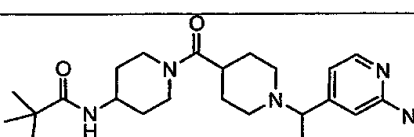
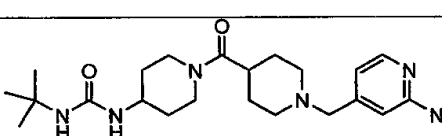
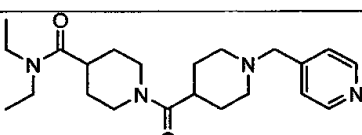
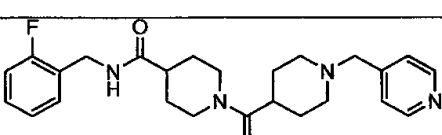
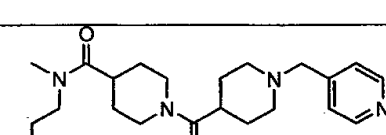
<470>

46		408
47		458
48		451
49		464
50		457
51		428
52		501
53		435

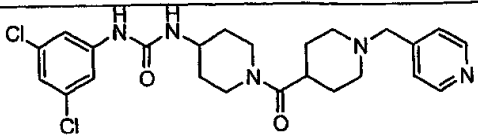
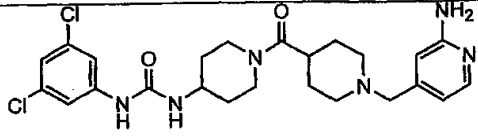
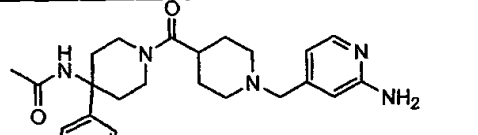
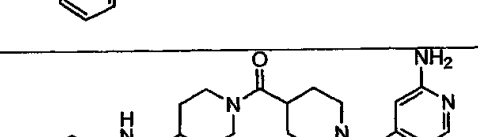
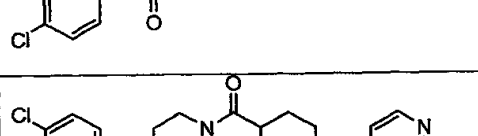
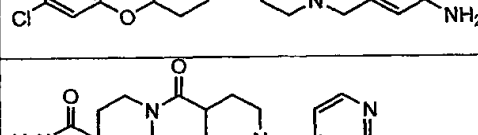
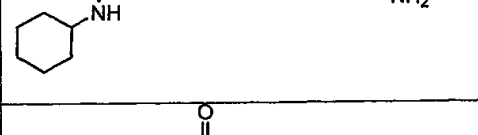
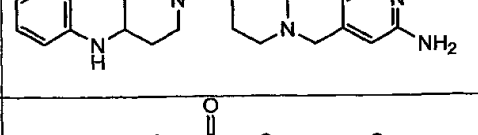
<471>

54		451
55		479
56		465
57		467
58		359
59		471
60		421
61		413
62		387

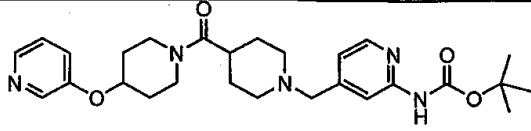
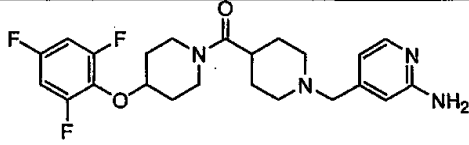
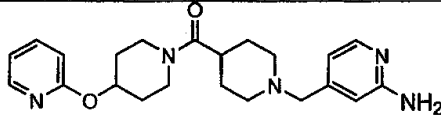
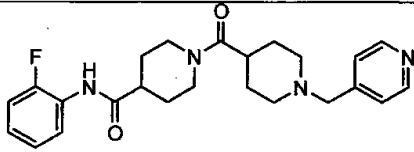
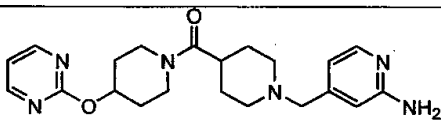
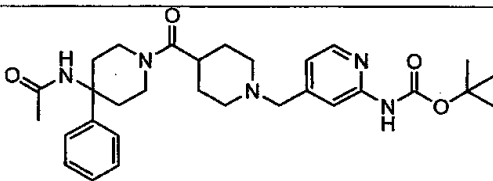
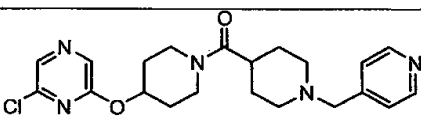
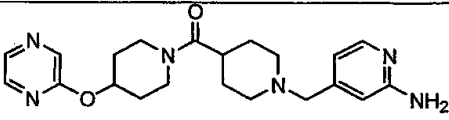
<472>

63		416
64		401
65		431
66		416
67		417
68		387
69		439
70		401

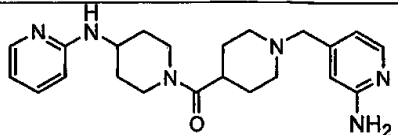
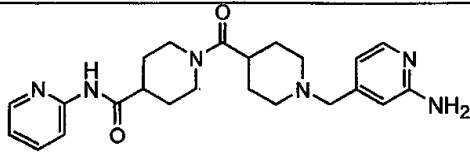
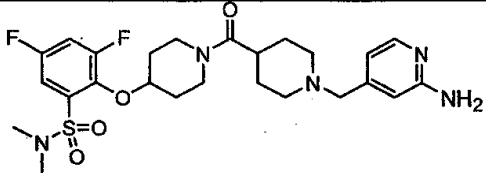
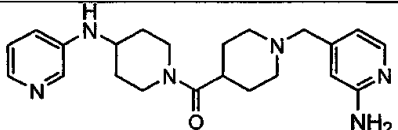
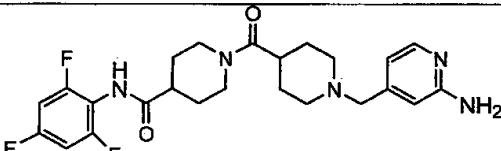
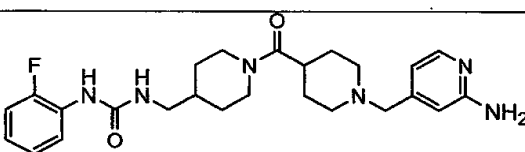
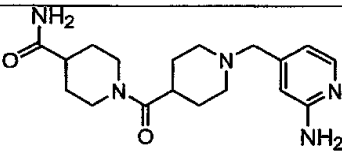
<473>

71		490
72		505
73		434
74		456
75		463
76		443
77		394
78		396

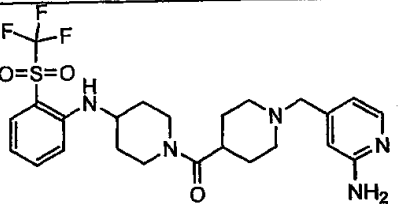
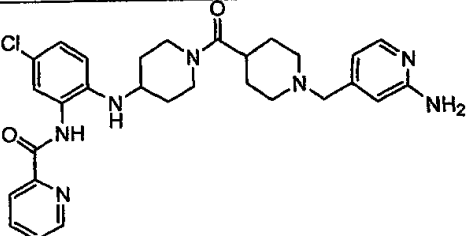
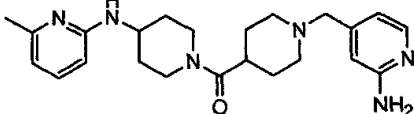
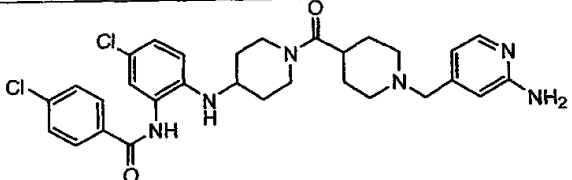
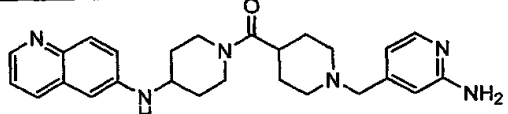
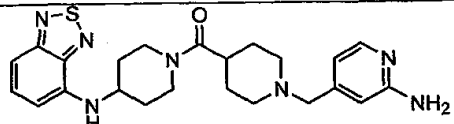
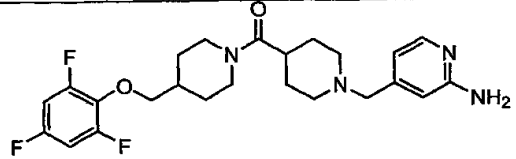
<474>

79		496
80		449
81		396
82		425
83		397
84		536
85		416
86		431

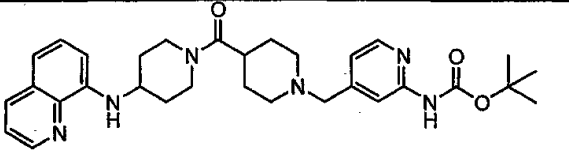
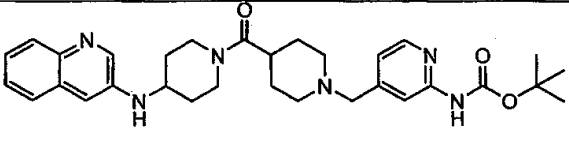
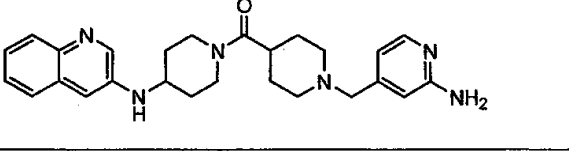
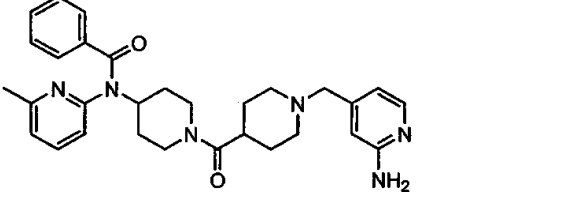
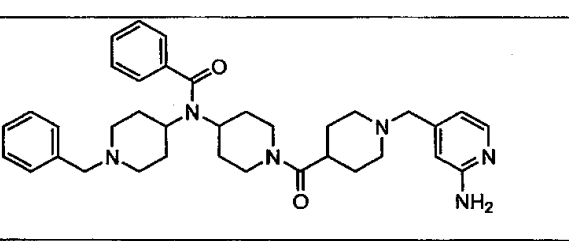
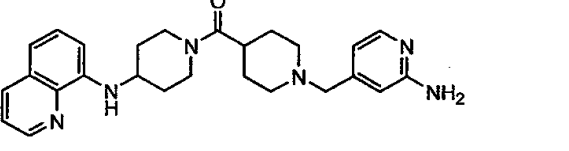
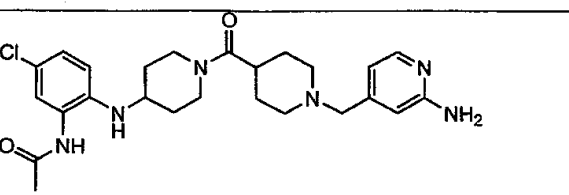
<475>

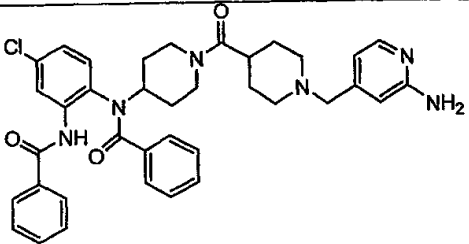
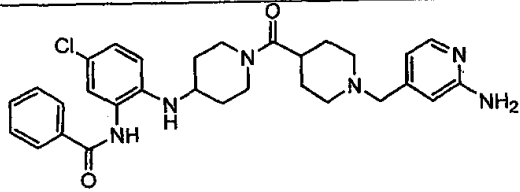
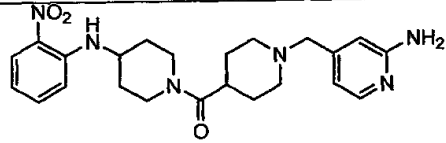
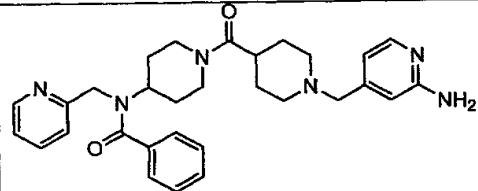
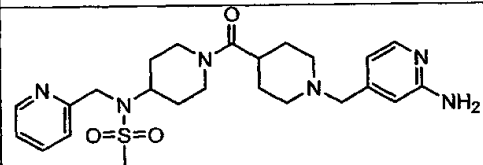
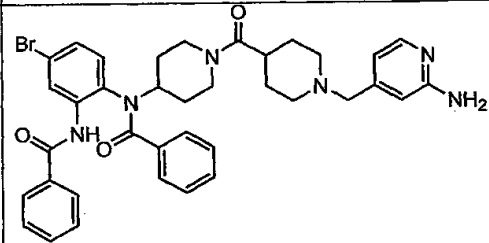
87		397
88		423
89		538
90		395
91		476
92		469
93		346

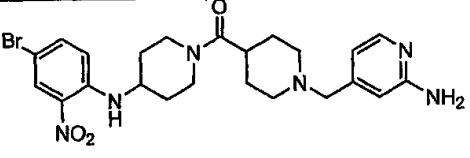
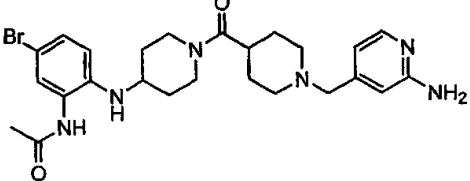
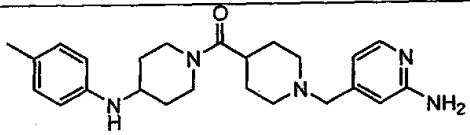
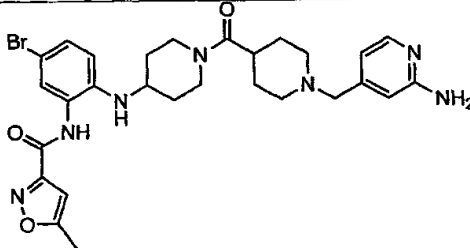
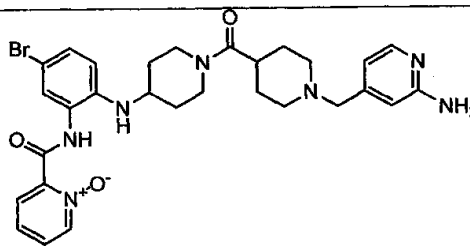
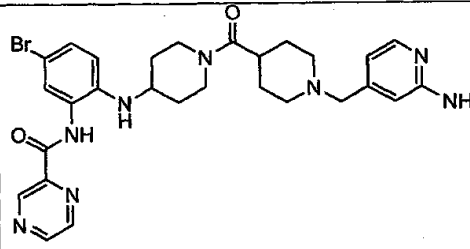
<476>

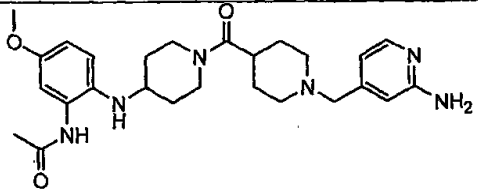
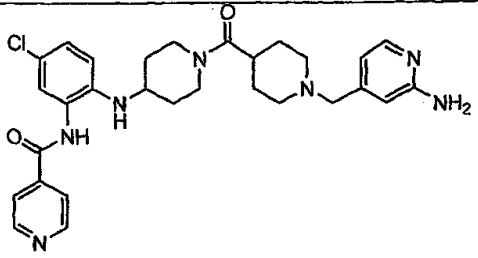
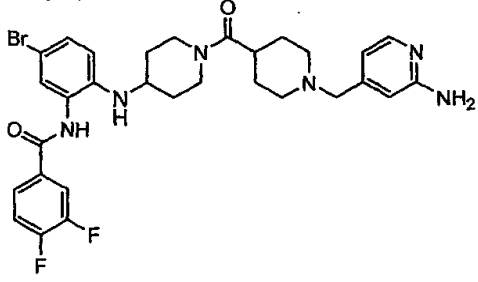
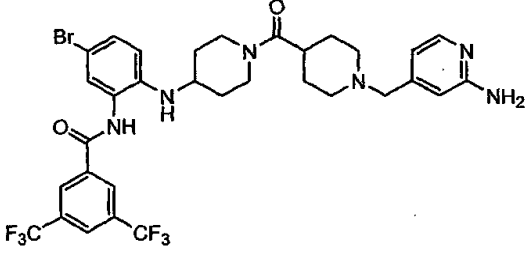
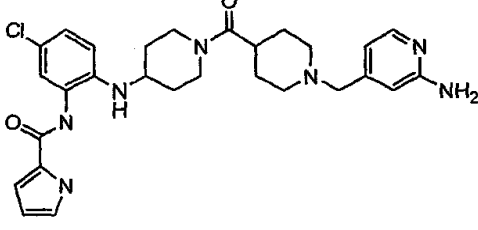
94		526
95		548
96		503
97		581
98		445
99		452
100		463

<477>

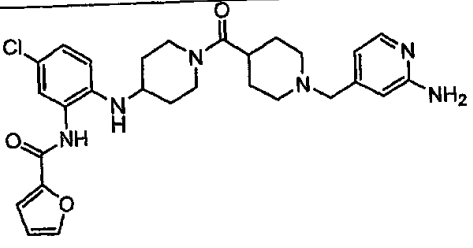
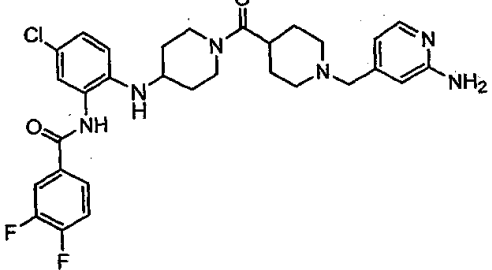
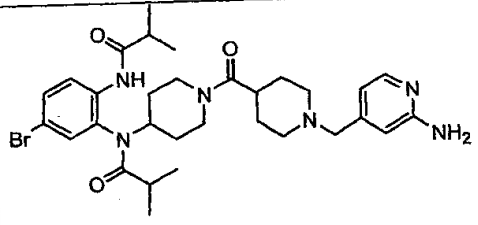
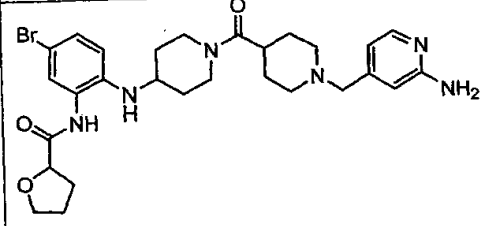
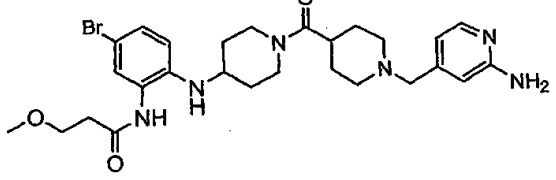
101		545
102		545
103		445
104		513
105		595
106		445
107		485

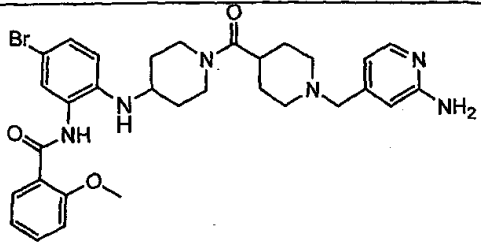
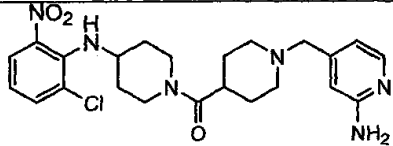
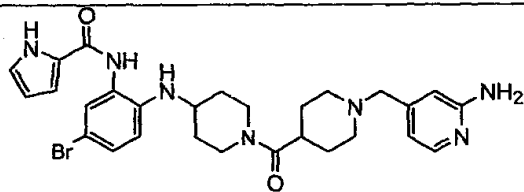
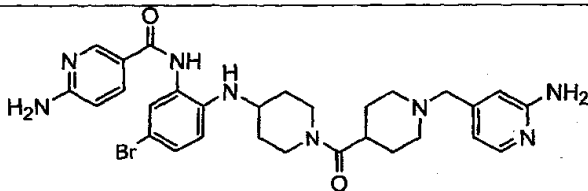
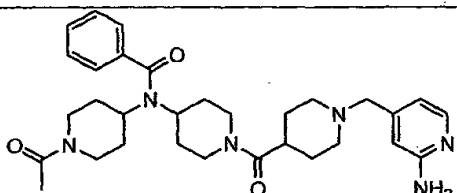
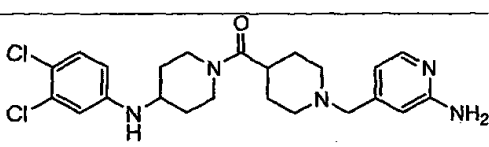
108		547
109		651
110		439
111		513
112		487
113		697

114		519
115		531
116		408
117		598
118		608
119		595

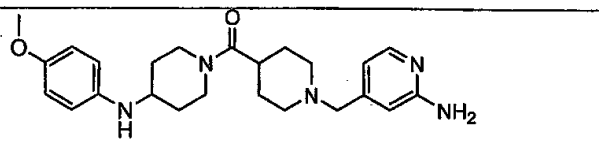
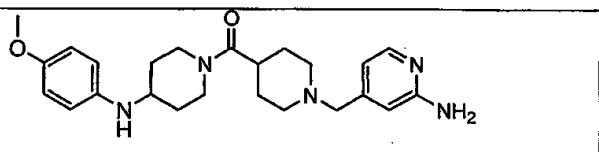
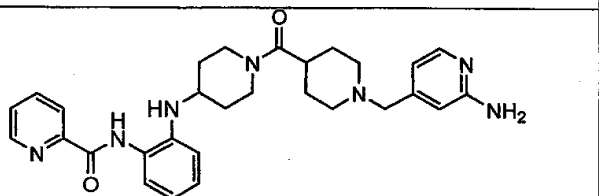
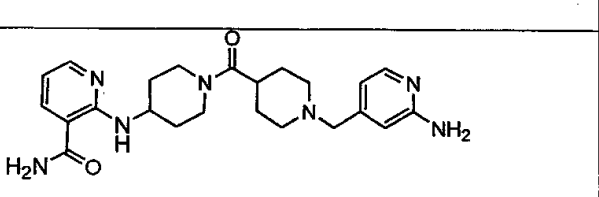
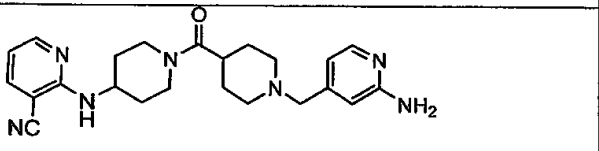
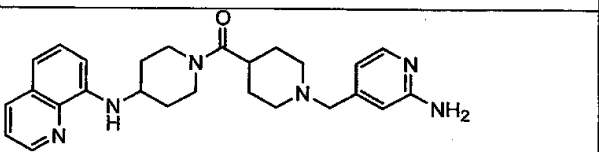
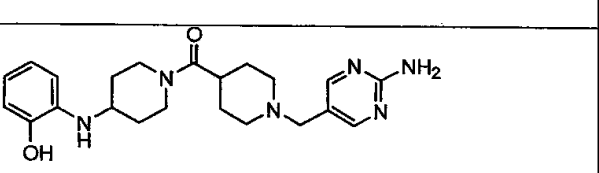
120		481
121		548
122		629
123		729
124		536

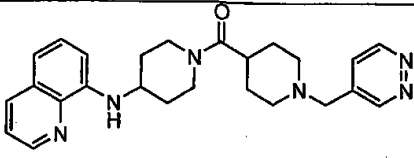
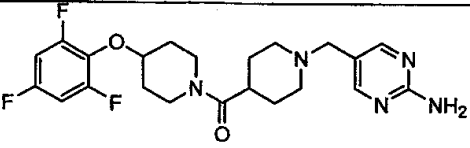
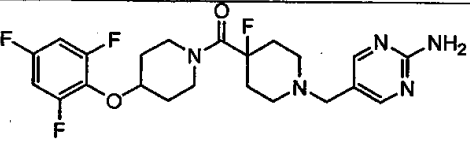
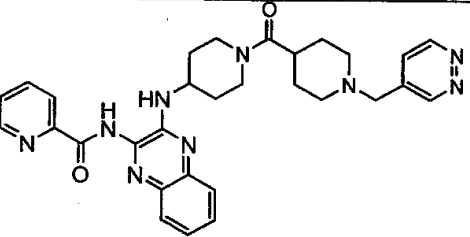
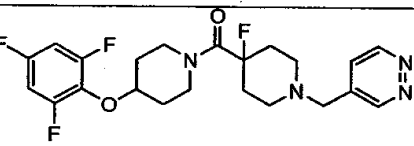
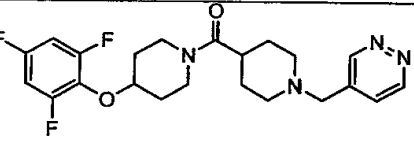
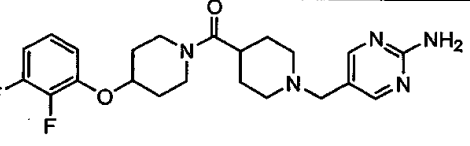
<481>

125		537
126		583
127		557
128		585
129		575

130		623
131		473
132		582
133		607
134		547
135		463

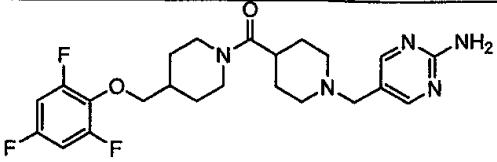
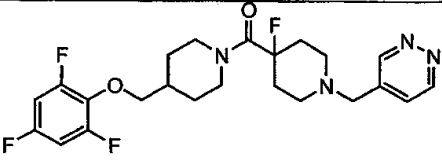
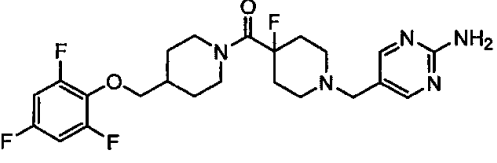
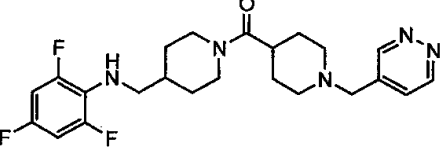
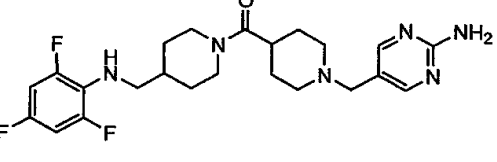
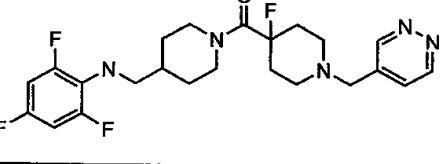
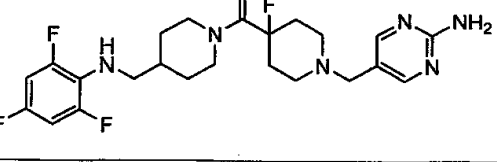
<483>

136		424
137		428
138		514
139		438
140		420
141		445
142		411

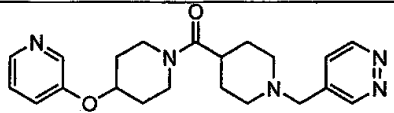
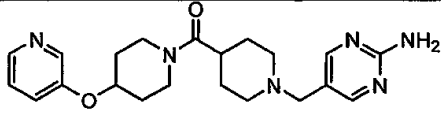
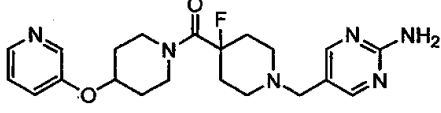
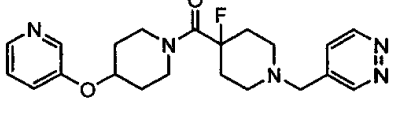
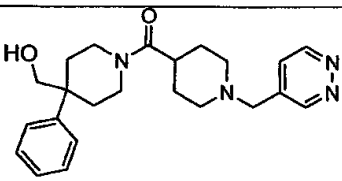
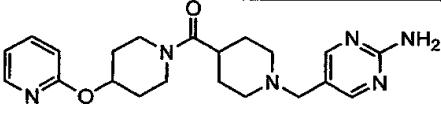
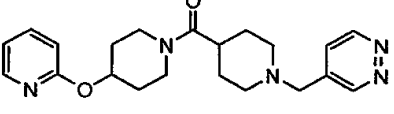
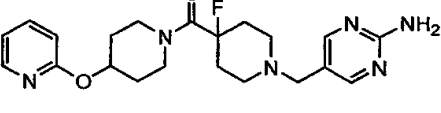
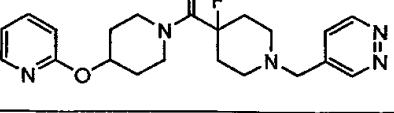
143		431
144		450
145		468
146		552
147		453
148		435
149		432

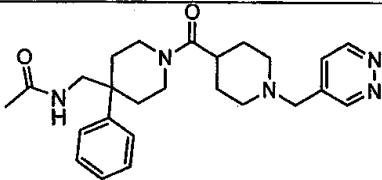
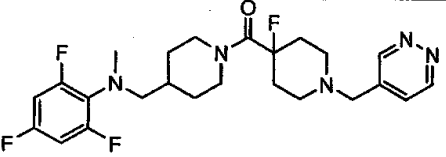
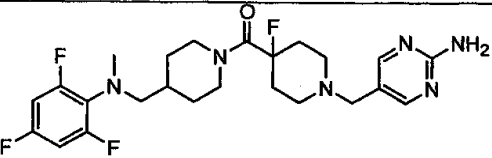
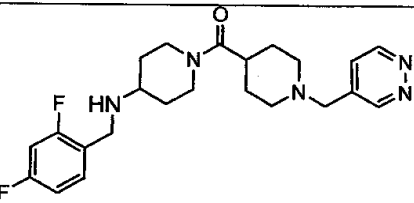
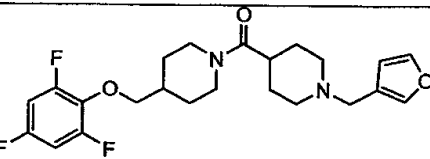
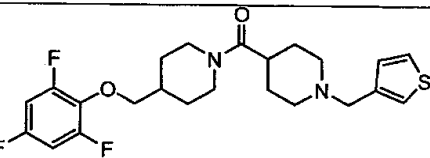
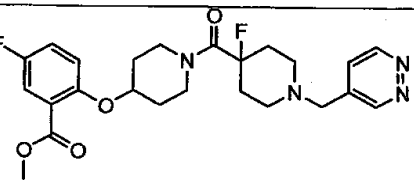
<485>

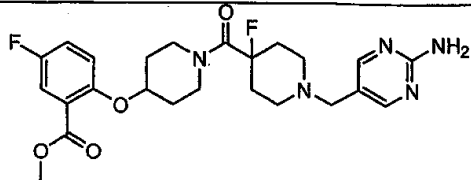
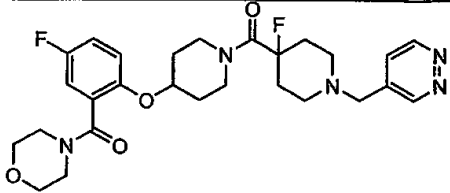
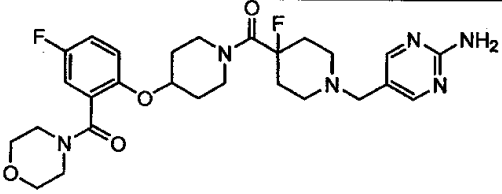
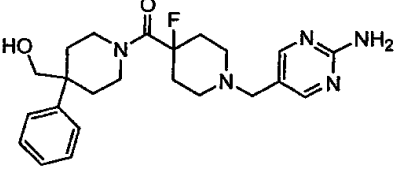
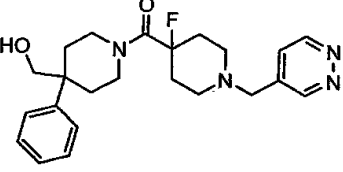
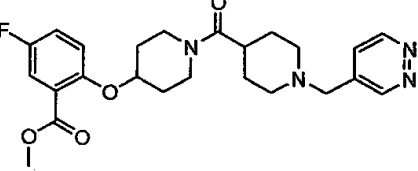
150		450
151		435
152		417
153		432
154		417
155		450
156		435
157		449

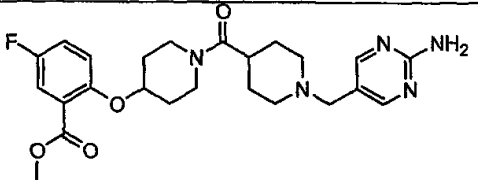
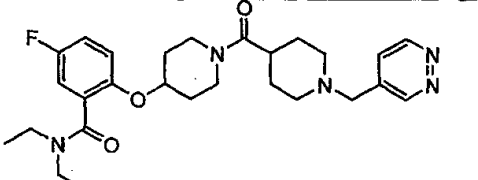
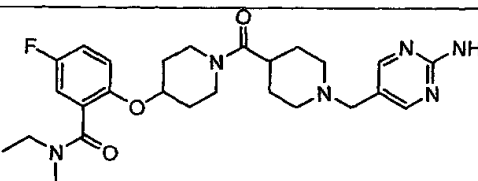
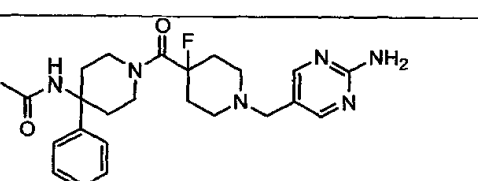
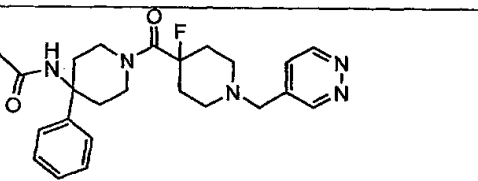
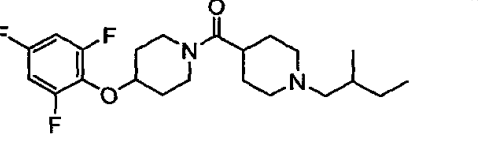
158		464
159		467
160		482
161		448
162		463
163		466
164		481

<487>

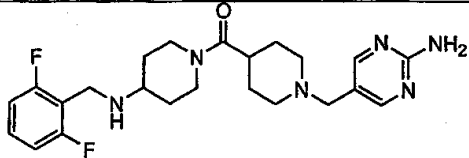
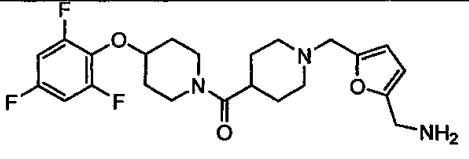
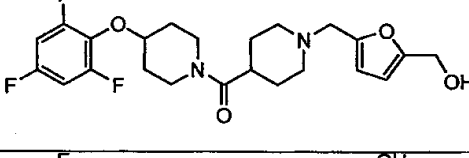
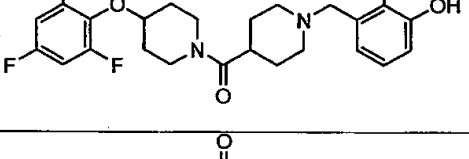
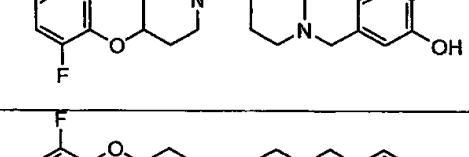
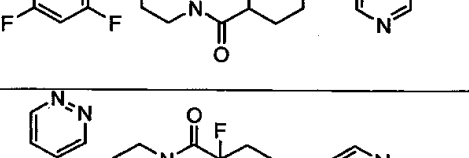
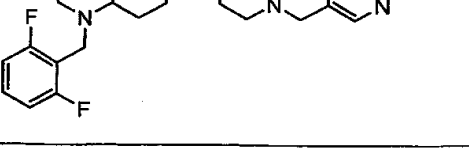
165		382
166		397
167		415
168		400
169		395
170		397
172		382
173		415
174		400

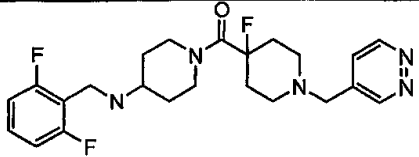
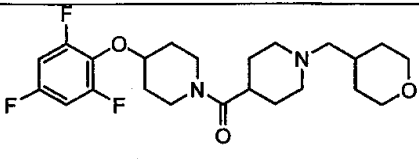
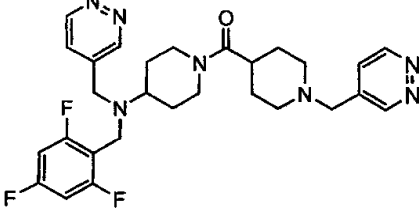
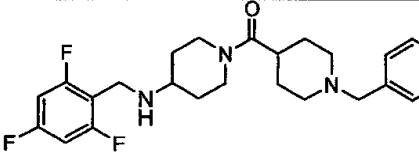
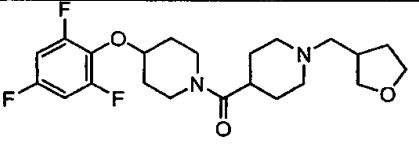
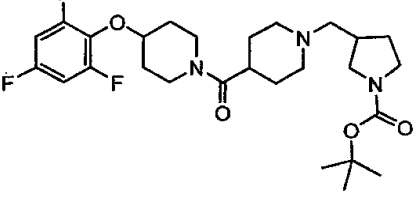
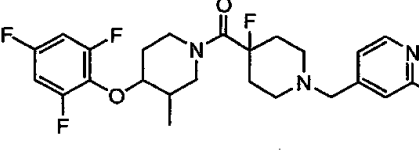
175		436
176		480
177		495
178		430
179		437
180		453
181		475

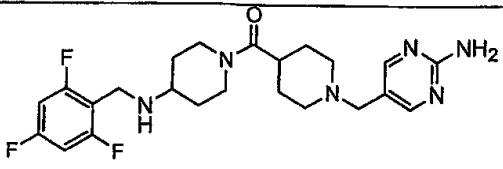
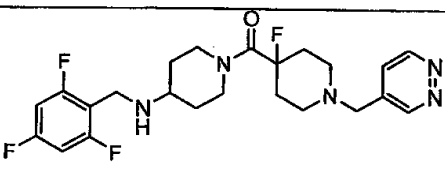
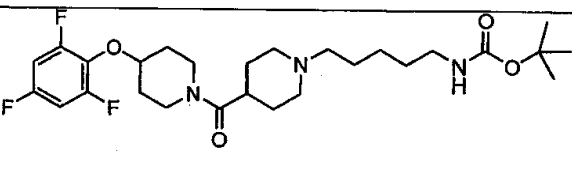
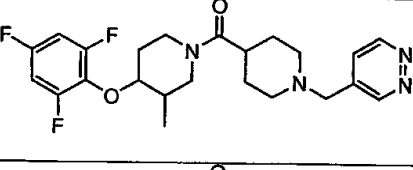
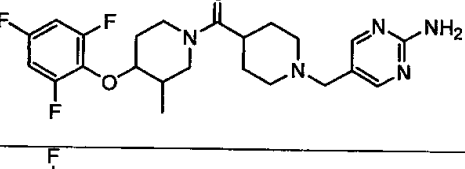
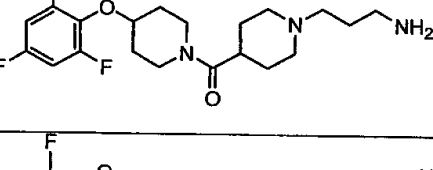
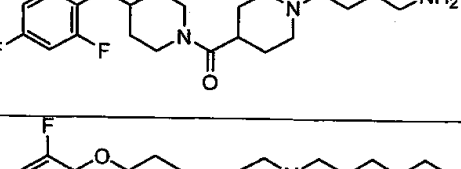
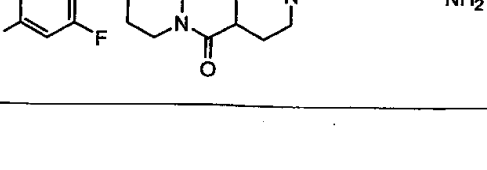
182		490
183		530
184		545
185		428
186		413
187		457

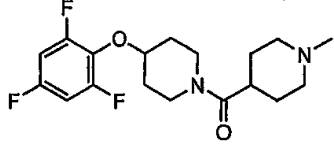
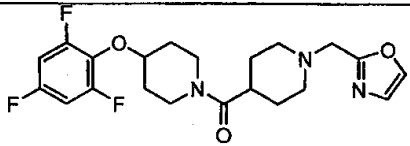
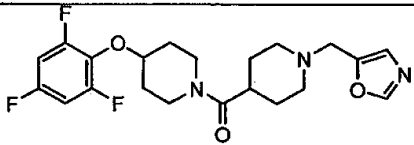
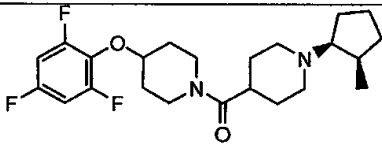
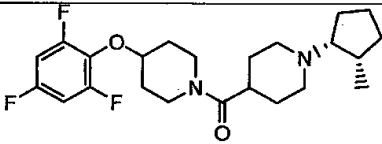
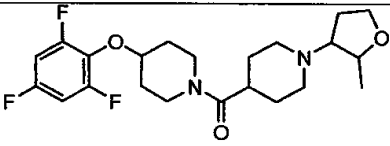
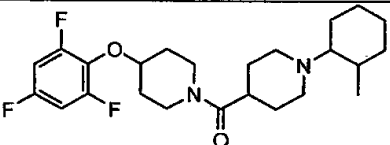
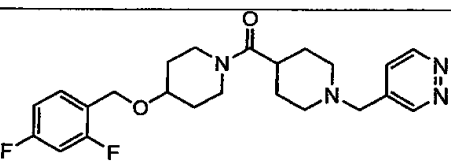
188		472
189		498
190		513
191		455
192		430
193		413

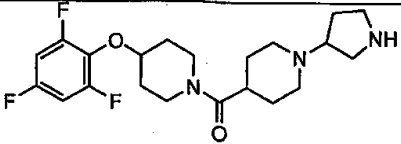
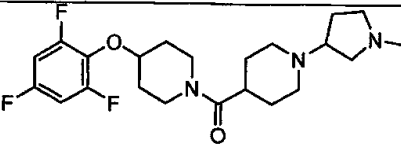
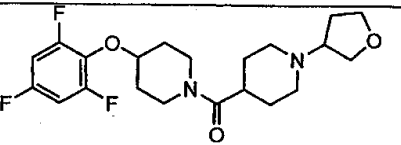
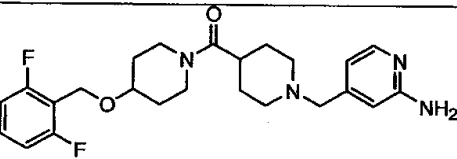
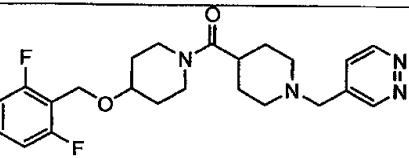
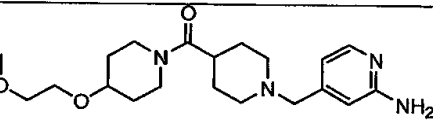
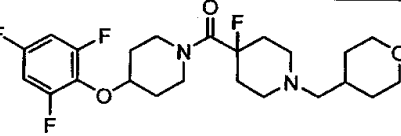
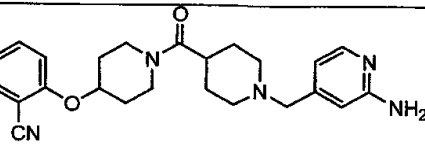
<491>

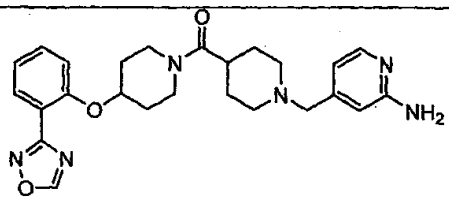
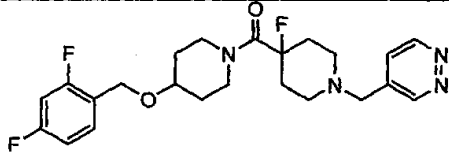
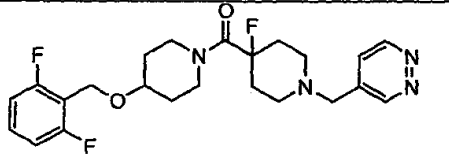
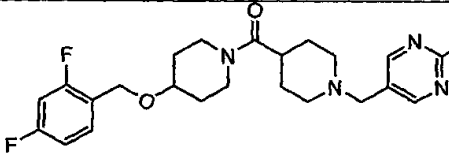
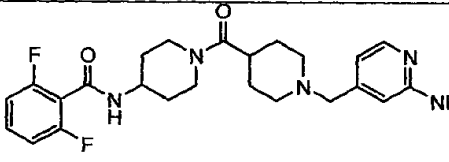
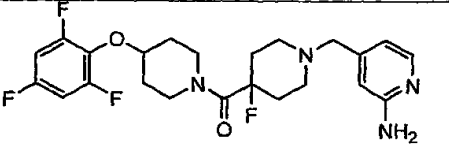
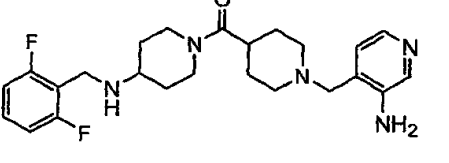
194		445
195		452
196		453
197		465
198		465
199		435
200		540

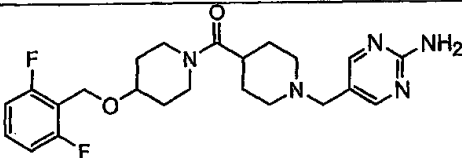
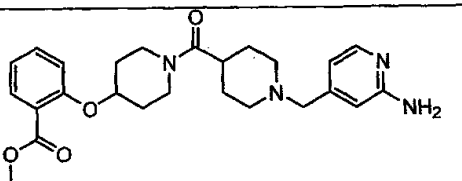
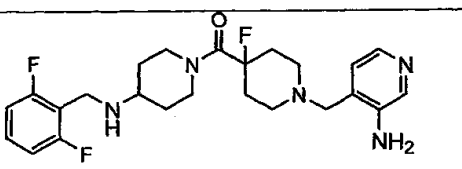
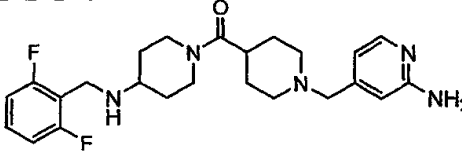
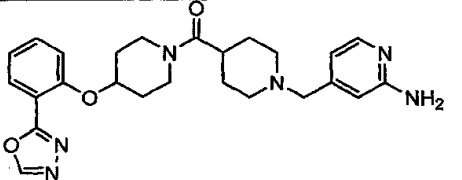
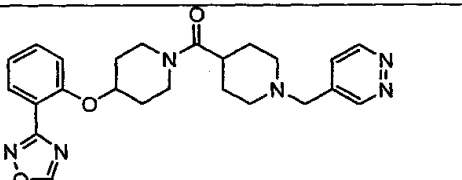
201		448
202		441
203		540
204		448
205		427
206		526
207		481

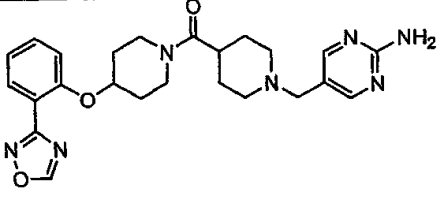
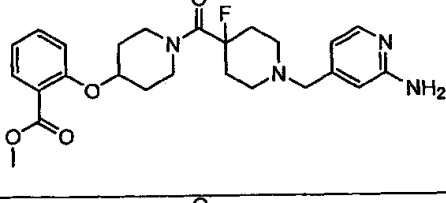
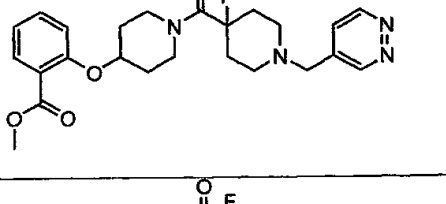
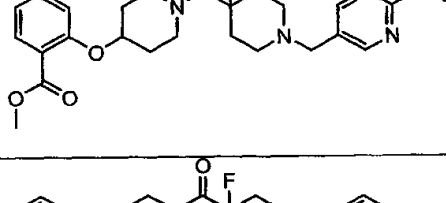
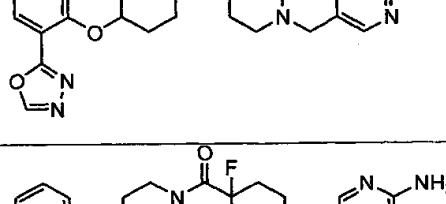
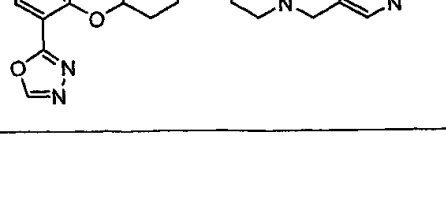
208		463
209		466
210		528
211		449
212		464
213		400
214		414
215		428

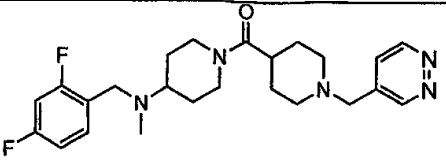
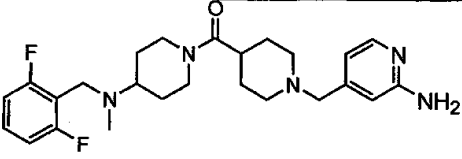
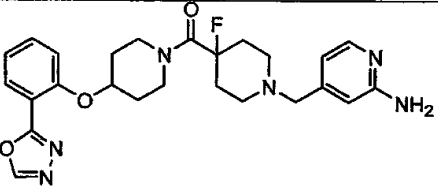
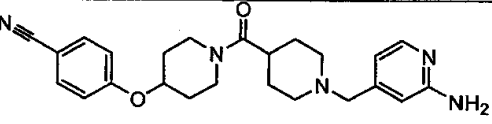
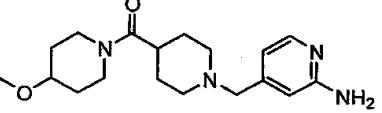
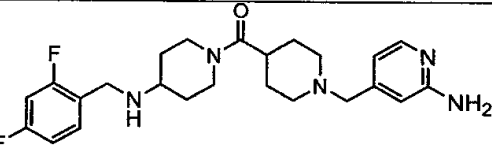
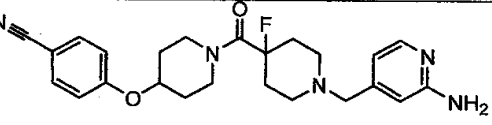
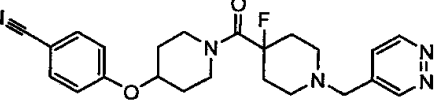
216		357
217		424
218		424
219		425
220		425
221		427
222		439
223		431

224		412
225		426
226		413
227		445
228		431
229		377
230		459
231		420

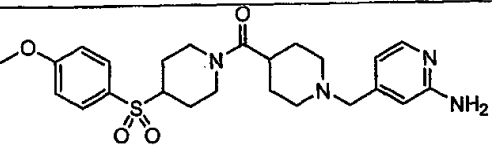
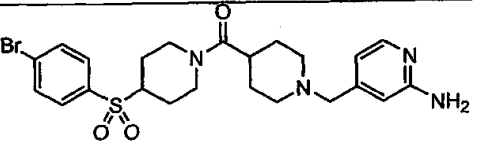
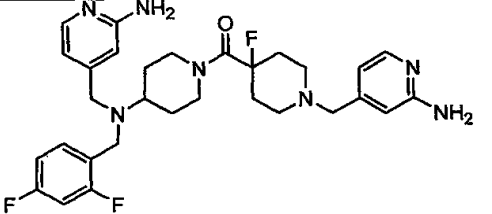
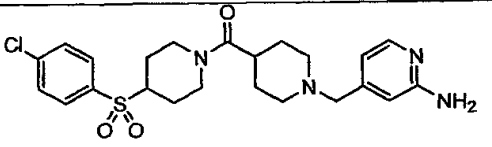
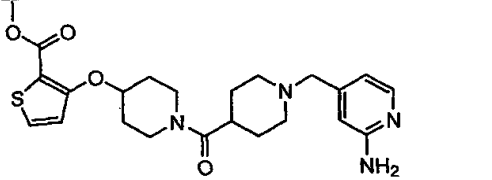
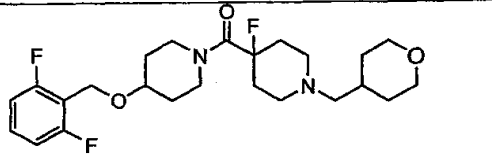
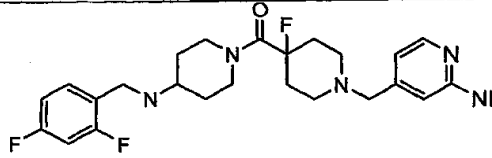
232		463
233		449
234		449
235		445
236		458
237		467
238		444

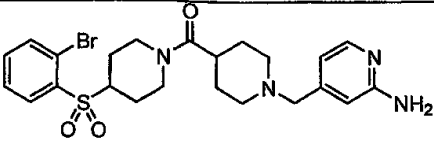
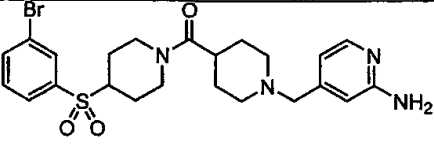
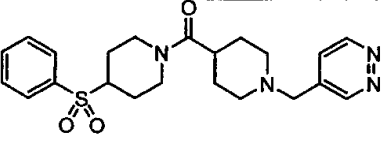
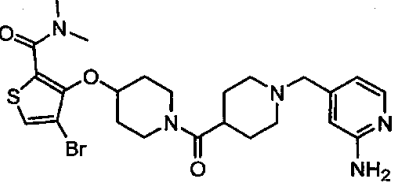
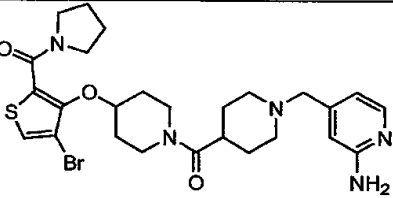
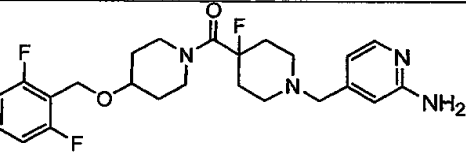
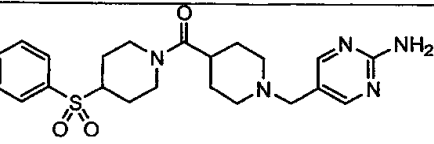
239		446
240		453
241		462
242		444
243		463
244		449

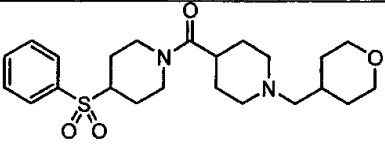
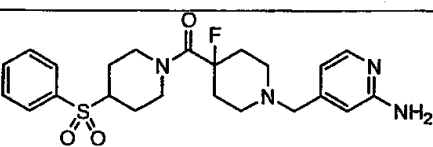
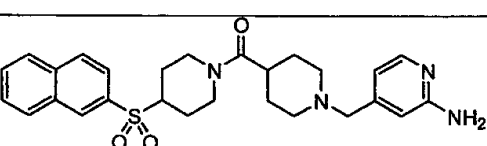
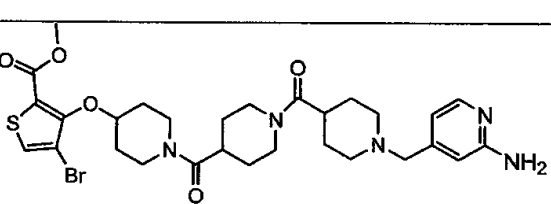
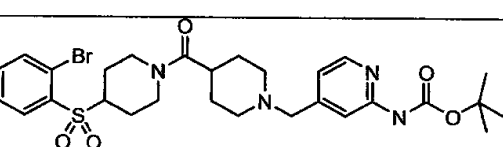
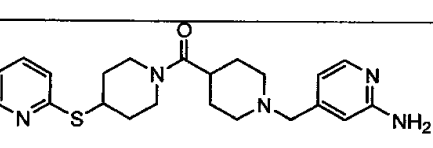
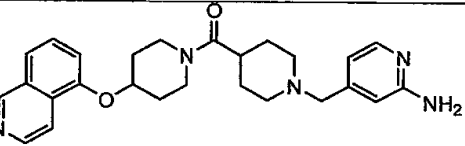
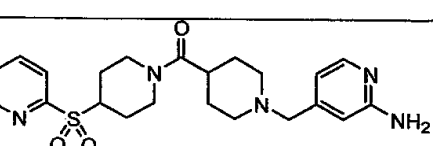
245		464
246		471
247		457
248		472
249		467
250		482

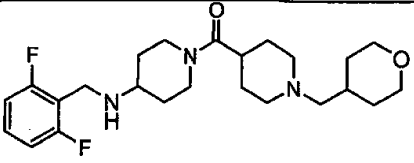
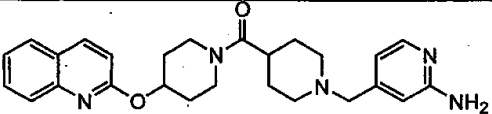
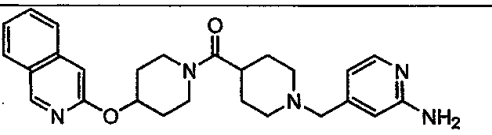
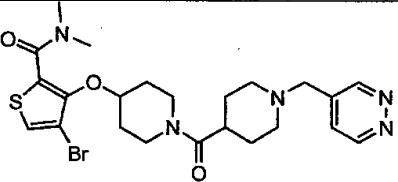
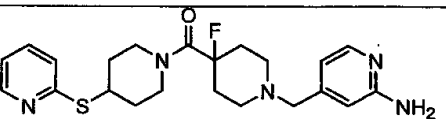
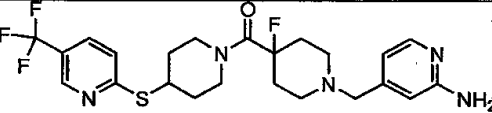
251		444
252		458
253		481
254		420
255		333
256		444
257		438
258		424

<500>

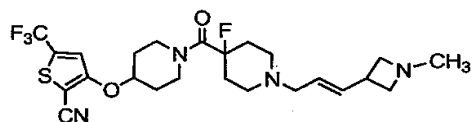
268		473
269		443
270		568
271		477
272		459
273		455
274		462

275		521
276		521
277		429
278		550
279		576
280		463
281		444

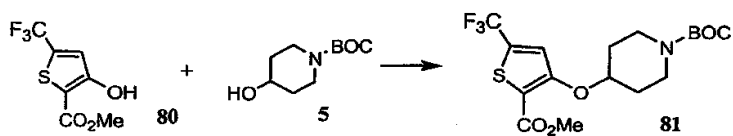
282		435
283		461
284		493
285		648
286		521
287		412
288		546
289		444

290		436
291		446
292		446
293		536
294		430
295		498

실시예 296

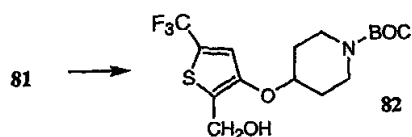


단계 1:



화합물 81을 실시예 13의 단계 2에서 화합물 18의 제조에 대한 과정을 사용하여 제조하였다.

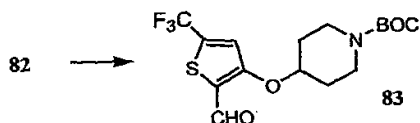
단계 2:



-78℃에서 CH_2Cl_2 (35 ml)중 에테르 81 (1.56 g, 3.81 mmol)의 교반 용액에 CH_2Cl_2 중 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(11.5 ml, 11.5 mmol)의 1.0 M 용액을 적가하였다. 반응을 밤새 지속시키고 온도를 실온으로 증가시켰다. 포화된 NH_4Cl 수용액을 가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 1-인치의 셀라이트 패드를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 로 세정하였다. 2개 층의 여액을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (2X)로 추출하였다. 합한 유기 층

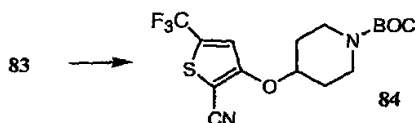
을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며, 진공하에 농축시켜 1.65 g의 알코올 82를 무색 오일로서 수득하였다.

단계 3:



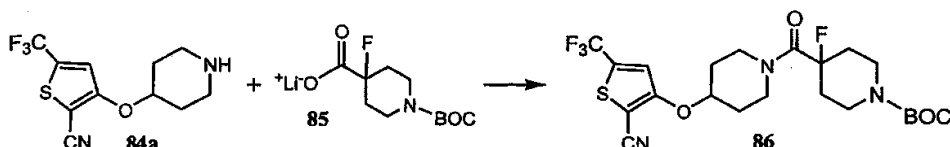
조 화합물 82(1.65 g, 3.81 mmol)을 CH_2Cl_2 (40 ml) 및 4-메틸-모르폴린-N-옥사이드(1.12 g, 9.56 mmol)에 용해시킨 후, 촉매량의 테트라-프로필암모늄 퍼루테네이트(TPAP)를 가하였다. 반응을 실온에서 밤새 지속시켰다. 혼합물을 1-인치 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 1.07 g의 화합물 83(2개 단계에 걸쳐 74%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

단계 4:



화합물 83(1.07g, 2.79mmol)을 CH_3CN (30 ml) 속에 용해하였다. 하이드록시아민-O-설포산(0.95 g, 8.36 mmol)을 가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 4일 동안 계속 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 1.0M NaOH 수용액(50 ml)으로 처리하고, CH_2Cl_2 (75 ml x 2) 및 EtOAc (75 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 0.95 g의 화합물 84를 담황색 고체로서 수득하였다.

단계 5:

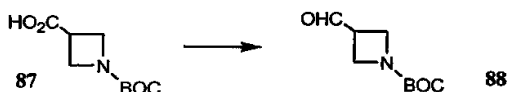


화합물 84a를 화합물 84로부터 실시예 13의 단계 3과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

화합물 85의 제조는 제WO 2002032893호에 이미 기술되어 있다.

화합물 86은 화합물 84a로부터 실시예 13의 단계 1에서 화합물 17의 제조에 대한 과정에 따라 제조하였다.

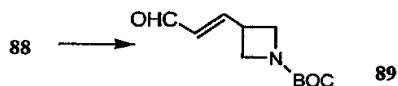
단계 6:



-20°C 에서 THF (200 ml)중 화합물 87 (5.00 g, 24.8 mmol)의 교반 용액에 THF(50 ml, 50 mmol)중 보란-THF 착물의 1.0 M 용액을 적가하였다. 냉각 욕을 2시간 후에 제거하였다. 반응을 밤새 지속하였다. 혼합물을 빙냉의 NH_4Cl 포화 수용액(400 ml)에 조심스럽게 부었다. 수성 혼합물을 CH_2Cl_2 (150 ml x 4)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 4.87 g의 N-Boc-3-하이드록시메틸-1-아세트딘을 수득하였다.

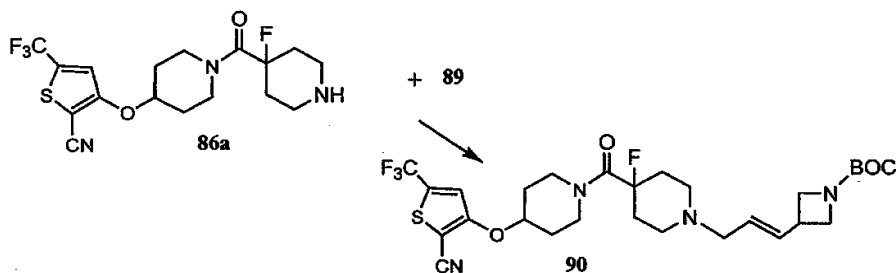
N-Boc-3-하이드록시메틸-1-아세트딘을 CH_2Cl_2 (150 ml) 속에 용해하고 데쓰-마틴 퍼요오디난(14.2 g, 33.48 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 에테르(300 ml)를 가하고 혼합물을 1.0 M NaOH 수용액(100 ml x 3) 및 염수(100 ml)로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고 에테르(100 ml x 2)로 재-추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 3.51 g (2개 단계에 걸쳐 76%)의 화합물 88을 담황색 오일로서 수득하였다.

단계 7:



화합물 88(3.51g, 18.91mmol)을 THF(100 ml) 속에 용해하였다. 트리페닐포스포라닐리텐 알데하이드(11.51 g, 37.82 mmol)를 가하였다. 혼합물을 2일 동안 교반한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세정하였다. 여액을 진공하에서 암황색 오일로 농축시키고, 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, CH₂Cl₂-MeOH (400:1, 200:1, 135:1, v/v)로 용출시켰다. 용매를 제거하여 1.86 g (47%)의 화합물 89를 황색 오일로서 수득하였다.

단계 8:

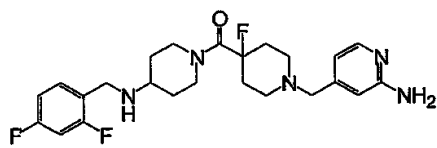


화합물 86a를 화합물 86으로부터 실시예 13의 단계 3에서 화합물 18을 화합물 19로 전환하는 것에 대해 기술한 과정을 사용하여 제조하였다. 화합물 86a는 실시예 13의 단계 4에서 화합물 19를 화합물 20으로 전환시키는 것에 대해 기술된 과정을 사용하여 화합물 90으로 전환시켰다.

단계 9:

화합물 90(58 mg, 0.097 mmol)을 CH₂Cl₂ (2 ml) 속에 용해시키고 -20℃ 욕 속에서 냉각시켰다. 요오도트리메틸 실란(35 μ l, 0.25 mmol)를 적가하였다. 반응을 4시간 동안 지속시키고 온도를 0℃로 증가시켰다. 1.0 M NaOH 수용액(20 ml)을 가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (30 ml x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 57 mg의 조 탈보호된 중간체를 담황색 고체로서 수득하였다. 당해 중간체를 CH₂Cl₂ (2 ml) 속에 용해시키고 포르말린(0.1 ml, 1.34 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(60 mg, 0.28 mmol)로 처리하였다. 2 방울의 AcOH를 가하였다. 반응을 밤새 지속시키고, NaHCO₃ 포화 수용액(30 ml)으로 퀀칭시켰다. 수성 혼합물을 CH₂Cl₂(30 ml x 3)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 제조 TLC(CH₂Cl₂-MeOH중 7N NH₃= 20:1, v/v)로 정제하여 13 mg (26.5%)의 표제 화합물을 거의 무색인 고체로서 수득하였다(MH⁺ = 515.3).

실시예 297



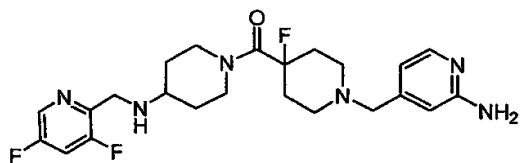
단계 1:



화합물 92는 실시예 20의 단계 1에서 화합물 37에 대해 기술한 과정에 따라 제조하였다.

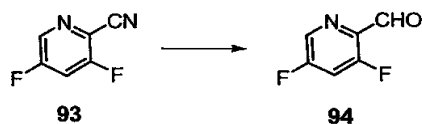
화합물 92는, N-Boc-2-아미노피리딘-4-카르보알데하이드를 피리다진-4-카르보알데하이드대신 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 23의 화합물에 대해 기술한 바와 같이 표제 화합물로 전환시켰다.

<543> 실시예 298



<544>

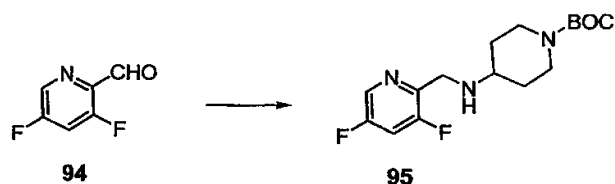
<545> 단계 1



<546>

<547> 20 mL의 THF중 2-시아노-3,5-디플루오로피리딘 93 (1.75 g; 12.5 mmol)의 -78℃ 용액에 20.6 mL의 20중량% 톨루엔 DIBAL 용액(25.0 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 -78℃에서 교반한 후 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc에 이어서, 수성 NH₄Cl에 이어, 나트륨 칼륨 타르테이트 수용액으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 물 및 EtOAc사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CHCl₂)하여 340 mg의 알데하이드 94를 백색 고체로서 수득하였다.

<548> 단계 2



<549>

<550> 알데하이드 94 (340 mg; 2.38 mmol), 4-아미노-N-Boc-피페리딘(400 mg; 2.00 mmol) 및 NaBH(OAc)₃ (848 mg; 4.00 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃ 후처리 - CH₂Cl₂ 추출시켰다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고, 농축시켜 620 mg의 아민 95를 수득하였다.

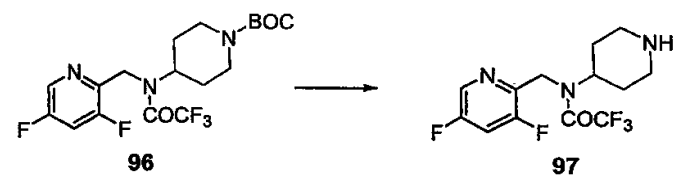
<551> 단계 3



<552>

<553> 25 mL의 CH₂Cl₂중 아민 95 (620 mg; 1.90 mmol)의 용액에 TFAA (0.54 mL; 3.82 mmol) 및 트리에틸아민(0.8 mL; 5.72 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 물로 희석시키며, 1N NaOH로 염기성화시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 섬광 크로마토그래피하여 600 mg의 화합물 96을 투명한 오일로서 수득하였다.

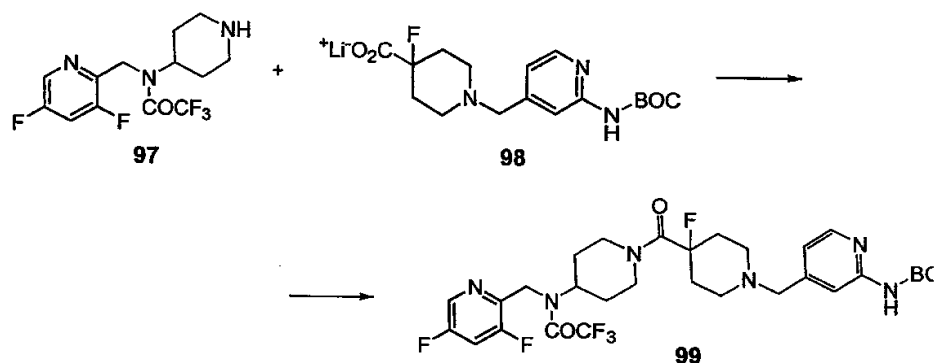
<554> 단계 4



<555>

<556> Boc-보호된 아민 96을 20% TFA/CH₂Cl₂속에서 밤새 실온에서 교반하였다. TFA를 진공하에 제거하고, 잔사를 수성 NaHCO₃ 후처리 - CH₂Cl₂ 추출하여 426 mg의 아민 97을 백색 고체로서 수득하였다.

<557> 단계 5

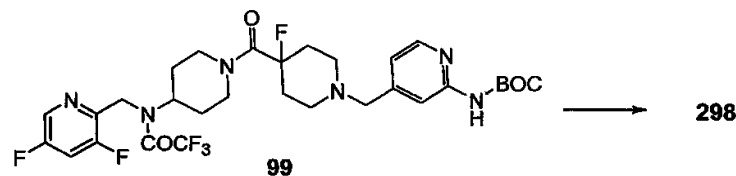


<558>

<559> 화합물 98을 제WO 2002032893호, 실시예 3의 단계 1 내지 4에 기술된 바와 같이 제조하였다.

<560> 6 mL의 DMF중 아민 97 (227 mg; 0.70 mmol), 산 리튬 염 98 (303 mg; 0.84 mmol), EDC (201 mg; 1.05 mmol), HOBT (142 mg; 1.05 mmol) 및 트리에틸아민(0.24 mL; 1.75 mmol)의 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하고, 잔사를 1N 수성 NaOH 및 CH₂Cl₂사이로 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고, 농축시키고, 잔사를 점광 크로마토그래피(MeOH/CH₂Cl₂중 1 내지 2% 2.3M NH₃)하여 210 mg의 화합물 99를 투명한 오일로서 수득하였다.

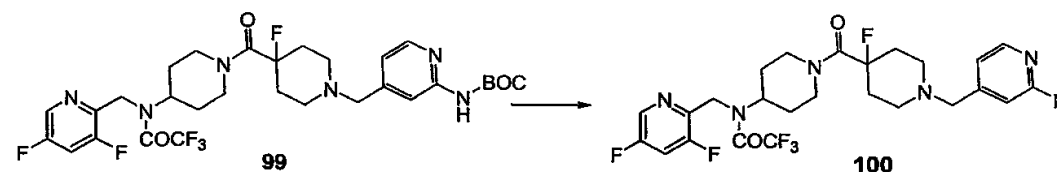
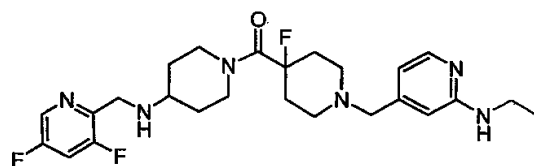
<561> 단계 6



<562>

<563> Boc-보호된 아민 99를 20% TFA/CH₂Cl₂ 속에서 밤새 실온으로 교반하였다. TFA를 진공하에 제거하고, 잔사를 수성 NaHCO₃ 후처리 - CH₂Cl₂ 추출하였다. 유기 상을 농축시키고, 잔사를 MeOH중 7M NH₃ 으로 밤새 90°C에서 처리하였다. 점광 크로마토그래피(1-2% MeOH/CH₂Cl₂중 2.3M NH₃)하여 110 mg의 표제 화합물인 실시예 298의 화합물을 수득하였다. MH⁺ = 463

<564> 실시예 299



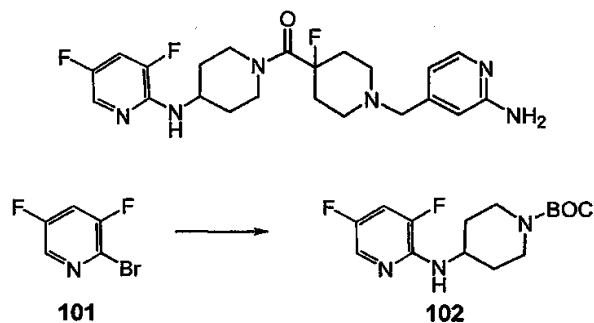
<565>

<566> 5 mL의 THF중 아민 99 (186 mg; 0.28 mmol)의 용액에 0.025 mL (0.31 mmol)의 에틸 요오다이드 및 17 mg (0.70 mmol)의 NaH를 가하였다. 가스 방출이 관측되었다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하고, 물로 희석시키고, 수성 NH₄Cl로 중성화시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 농축시켜 180 mg의 화합물 100

을 투명한 오일로서 수득하였다.

<567> 화합물 100을 표제 화합물인 실시예 299의 화합물로 실시예 298의 단계 6에서와 동일한 과정을 사용하여 전환시켰다. $MH^+ = 491$

<568> 실시예 300

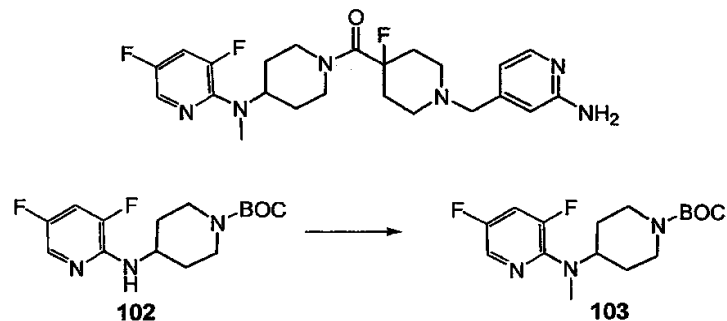


<569>

<570> 30 mL의 톨루엔중 브로모피리딘 101 (2.00 g; 10.3 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (0.94 g; 1.0 mmol), PBu_3^t (0.33 g; 1.65 mmol) 나트륨 3급-부톡사이드(1.48 g; 15.5 mmol)에 이어, 4-아미노-N-Boc-피페리딘(3.10 g; 15.5 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하고, CH_2Cl_2 로 희석시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 수성 후처리 - CH_2Cl_2 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 농축시키며, 잔사를 섬광 크로마토그래피(0 내지 0.5% MeOH/ CH_2Cl_2)하여 2.21 g의 화합물 102를 황색 고체로서 수득하였다.

<571> 화합물 102를 실시예 298에서 단계 4 내지 6에 대해 기술한 것과 동일한 과정을 사용하여 표제 화합물인 실시예 300의 화합물로 전환시켰다. $MH^+ = 449$.

<572> 실시예 301

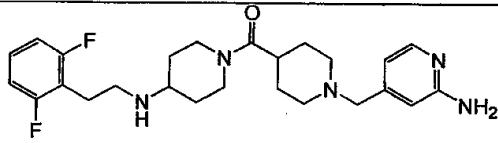
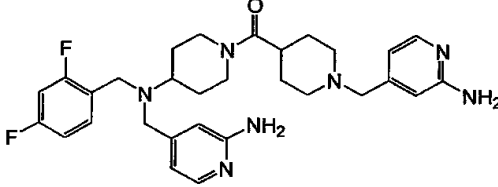
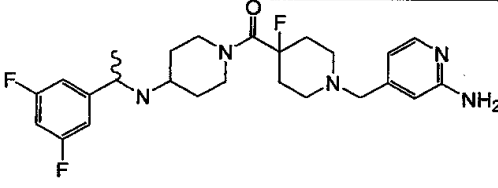
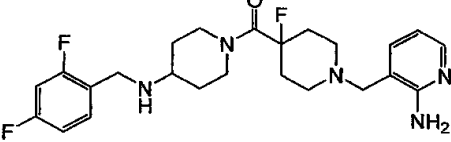


<573>

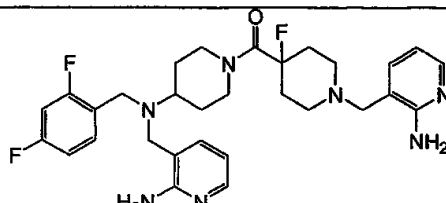
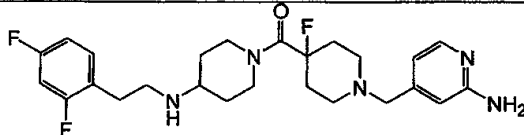
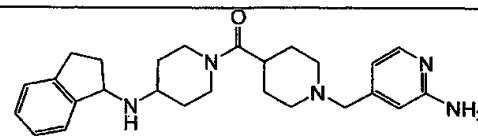
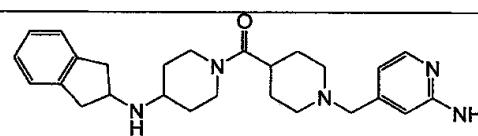
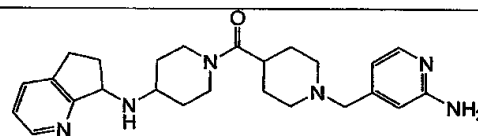
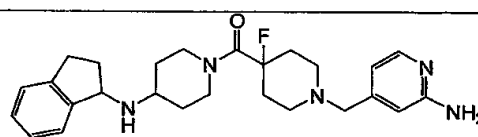
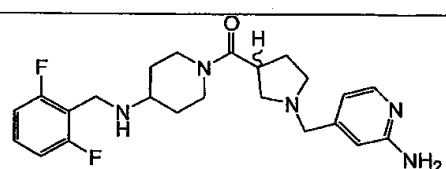
<574> 4 mL의 DMF중 아민 102 (150 mg; 0.48 mmol)의 용액에 NaH (29 mg; 1.2 mmol) 및 메틸 요오다이드($45 \mu L$; 0.72 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 진공하에 제거하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 및 물사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시켜 160 mg의 조 화합물 103을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 직접 사용하였다.

<575> 화합물 103을 실시예 298에서 단계 4 내지 6에 대해 기술한 바와 동일한 과정을 사용하여 표제 화합물인 실시예 301의 화합물로 전환시켰다. $MH^+ = 463$

<576> 상기 기술한 각종 과정을 사용하여, 다음 화합물을 제조하였다:

실시예	구조식	(M+H) ⁺
302		458
303		564
304		476
305		462

<577>

실시예	구조식	(M+H) ⁺
306		568
307		476
308		434
309		434
310		435
311		452
312		430

H₃-수용체 결합 검정을 위한 일반적인 과정

당해 시험에서 H₃ 수용체의 공급원은 기니아 피그 뇌이었다. 달리는, H₃ 수용체의 공급원은 HEK-293(사람 배아 신장) 세포에서 발현된 재조합체 사람 수용체였다.

동물은 400 내지 600 g으로 칭량되었다. 뇌 조직을 50 mM 트리스, pH 7.5의 용액으로 균질화시켰다. 균질화 완충액중 조직의 최종 농도는 10% w/v이었다. 균질물을 1,000 xg에서 30분 동안 원심분리하여 조직 덩어리와 조각을 제거하였다. 이어서 수득되는 상층액을 50,000 x g에서 20분 동안 원심분리하여 막을 침강시킨 후, 이를 균질화 완충액(50,000 x g에서 각각 20분 동안) 속에서 3회 세척하였다. 막을 동결시키고 경우에 따라 -70℃에서 저장하였다.

시험할 모든 화합물을 DMSO 속에 용해시킨 후 결합 완충액(50 mM 트리스, pH 7.5)내로 희석시킴으로써 최종 농도를 0.1 % DMSO로 2μg/ml가 되도록 하였다. 이후에, 막을 반응 튜브에 가하였다(400μg의 단백질, 재조합체 사람 수용체의 경우 5μg). 반응을 3 nM [³H]R-α-메틸 히스타민(8.8 Ci/mmol) 또는 3 nM [³H]N^a-메틸 히스타민(80 Ci/mmol)을 첨가하여 개시하고 30℃에서 30분 동안 계속 항온처리하였다. 결합된 리간드를 결합되지 않은 리간드로부터 여과로 분리하고, 막에 결합된 방사활성 리간드의 양을 액체 신틸레이션 분광기로 적량화하였다.

모든 항온처리를 2회 수행하고, 표준 편차는 항상 10% 미만이었다. 방사활성 리간드의 수용체에 대한 특이 결합의 70% 이상을 억제한 화합물을 일련 회색시켜 K_i (nM)를 측정하였다.

- <583> 화학식 I의 화합물은 약 1 내지 약 10000 nM 범위내의 K_i 를 갖는다. 바람직한 화학식 I의 화합물은 약 0.2 내지 약 100 nM의 범위의 K_i 값을 가진다. 보다 바람직하게, 화학식 I의 화합물은 약 0.2 내지 약 20 nM의 범위내의 K_i 값을 가진다. 실시예 11의 화합물은 기니아 피그 수용체 검정에서 0.2nM의 K_i 값을 가지는 반면, 실시예 256의 화합물은 재조합체 사람 수용체 검정에서 0.7nM의 K_i 값을 가진다.
- <584> 본 명세서에서, 용어 "하나 이상의 화학식 I의 화합물"은, 1 내지 3개의 상이한 화학식 I의 화합물이 약제학적 조성물 또는 치료 방법에 사용될 수 있음을 의미한다. 바람직하게는 하나의 화학식 I의 화합물이 사용된다. 유사하게, "하나 이상의 H_1 수용체 길항제" 또는 "비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환 치료용의 하나 이상의 다른 화합물(또는 제제)"는, 1 내지 3개의 상이한 H_1 길항제 또는 다른 화합물이 약제학적 조성물 또는 치료 방법에 사용될 수 있음을 의미한다. 바람직하게는, 하나의 H_1 길항제 또는 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환 치료용의 하나의 다른 화합물이 배합물로서 사용된다.
- <585> 본 발명에 기술된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 불활성의, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제는 산제, 정제, 분산성 입제, 캡셀제, 카세트 및 좌제를 포함한다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 95%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 적합한 고체 담체, 예를 들면, 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당 또는 락토즈는 당해 분야에 공지되어 있다. 정제, 산제, 카세트 및 캡셀제는 경구 투여에 적합한 고체 용량형으로서 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예 및 각종 조성물의 제조 방법은 문헌[참조: A. Gennaro (ed.), The Science 및 Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD]에서 찾을 수 있다.
- <586> 액체형 제제는 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 예로서 비경구 주사용의 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액 또는 경구 액제, 현탁제 및 유제용 감미제 및 유백화제 첨가물을 언급할 수 있다. 액체형 제제는 또한 비경구 투여용 액제를 포함할 수 있다.
- <587> 흡입에 적합한 에어로졸 제제는 액제 및 산제형의 고체를 포함할 수 있으며, 이들은 불활성의 압착 가스, 예를 들면, 질소와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다.
- <588> 또한, 사용 직전에, 경구 또는 비경구 투여용의 액체형 제제로 전환시킬 의도의 고체형 제제를 포함한다. 이러한 액체형은 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다.
- <589> 본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달할 수 있다. 경피 조성물은 크림제, 로션제, 에어로졸제 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며, 당해 목적을 위해 당해 분야에서 통상적인 매트릭스 또는 저장기 유형의 경피 패취속에 포함될 수 있다.
- <590> 바람직하게는, 화합물은 경구적으로 투여된다.
- <591> 바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 용량형이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양, 예를 들면, 바람직한 목적을 달성하는데 효과적인 양의 활성 성분을 함유하는 적합한 크기의 단위 투여량으로 아분된다.
- <592> 제제의 단위 투여량중 활성 화합물의 양은 특정 적용에 따라 약 1mg 내지 약 150mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 75mg, 보다 바람직하게는 약 1mg 내지 약 50mg으로 변하거나 또는 조절될 수 있다.
- <593> 사용된 실제 용량은 치료하는 환자의 요구도 및 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 용량 섭생의 결정은 당해 분야의 기술내에 있다. 편리하게는, 총 일일 용량은 아분될 수 있으며 경우에 따라 하루동안 일부씩 투여될 수 있다.
- <594> 본 발명의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여횟수는 환자의 연령, 상태 및 체격, 및 치료하는 증상의 중증도와 같은 인자를 고려하여 주치의의 판단에 따라 조절될 것이다. 경구 투여용의 대표적으로 추천되는 일일 용량 섭생은 2 내지 4회의 분복 투여량으로서 약 1mg/일 내지 약 300mg/일, 바람직하게는 1mg/일 내지 75mg/일의 범위일 수 있다.
- <595> 본 발명이 H_3 길항제 및 H_1 길항제 화합물의 배합물을 포함하는 경우, 2개의 활성 성분들을 동시에 또는 연속적으로 공-투여할 수 있거나, 또는 약제학적으로 허용되는 담체속에 H_3 길항제 및 H_1 길항제를 포함하는 단일의 약제학적 조성물을 투여할 수 있다. 배합물의 성분은 캡셀제, 정제, 산제, 카세트, 현탁제, 액제, 좌제, 비강 스

프레이 등과 같은 어떠한 통상의 용량형으로서 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. H_1 길항제의 용량은 공지된 물질에 따라 결정될 수 있으며 투여량당 1 내지 1000mg의 범위일 수 있다. 배합물로서 사용되는 경우, 개개 성분들의 용량 수준은, 바람직하게는 배합물의 유리한 효과로 인하여 추천된 개별 용량보다 낮다.

<596> 별개의 H_3 및 H_1 길항제 약제학적 조성물을 투여하는 경우, 이들은 단일 포장으로, 약제학적으로 허용되는 담체 속에 H_3 길항제를 포함하는 하나의 용기, 및 약제학적으로 허용되는 담체 속에 H_1 길항제를 포함하는 별개의 용기를 포함하는 키트로 제공될 수 있으며, H_3 및 H_1 길항제는, 배합물이 치료학적으로 효과적하도록 하는 양으로 존재한다. 키트는, 예를 들어, 성분들이 상이한 시간 간격으로 투여되어야만 하거나, 또는 이들이 상이한 용량형인 경우에 배합물로 투여하기에 유리하다.

<597> 유사하게, 본 발명이 H_3 길항제 및 비만, 대사 증후군, 인지 결핍성 질환, NAFLD, 간 지방증, NASH, 간경화증 또는 간세포 암종 치료용의 하나 이상의 다른 화합물의 배합물을 포함하는 경우, 2개의 활성 성분들은 동시에 또는 연속적으로 공-투여될 수 있거나, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 속에 H_3 길항제 및 다른 화합물을 포함하는 단일의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다. 배합물의 성분들은 캡슐제, 정제, 산제, 카세제, 현탁제, 액제, 좌제, 비강 스프레이 등과 같은 어떠한 통상의 용량 형으로 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환 치료용의 다른 화합물의 용량은 공지된 물질로부터 결정할 수 있으며 투여량당 1 내지 1000 mg의 범위일 수 있다.

<598> H_3 길항제 및 비만, 대사 증후군 또는 인지 결핍성 질환 치료용의 하나 이상의 다른 화합물을 포함하는 별개의 약제학적 조성물을 투여하는 경우, 이들은 단일 포장으로, 약제학적으로 허용되는 담체 속에 H_3 길항제를 포함하는 하나의 용기, 및 약제학적으로 허용되는 담체 속에 비만, 대사 증후군, 인지 결핍성 질환, NAFLD, 간경화증, NASH, 경화증 또는 간세포 암종 치료용의 하나 이상의 다른 화합물을 포함하는 별개의 용기 또는 용기들을 포함하는 키트로 제공될 수 있으며, H_3 길항제 및 다른 화합물들은, 배합물이 치료학적으로 효과적하도록 하는 양으로 존재한다. 키트는, 예를 들면, 성분들이 상이한 시간 간격으로 투여되어야만 하거나, 또는 이들이 상이한 용량형인 경우에 배합물을 투여하기에 유리하다.

<599> 비록 본 발명이 상기 설정한 특정 양태와 함께 기술되어 있다 하더라도, 이의 많은 대안, 변형 및 변화가 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 이러한 모든 대안, 변형 및 변화는 본 발명의 취지 및 영역내에 속하는 것으로 의도된다.