

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0109976
(43) 공개일자 2007년11월15일

(51) Int. Cl.
C07D 261/20 (2006.01) *C07D 231/56* (2006.01)
C07D 275/06 (2006.01) *A61P 5/30* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7007907
(22) 출원일자 2007년04월06일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년04월06일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/055262
국제출원일자 2005년10월14일

(87) 국제공개번호 WO 2006/040351
국제공개일자 2006년04월20일

(30) 우선권주장
04292439.9 2004년10월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
라보라뚜와르 페라멕스
모나코 98000 아브뉴 알베르 II 6

(72) 발명자
론도트 베노이트
프랑스공화국 에프-06480 라 폴르 슈로우프 웨민
뒤까미농 파르크 드 몽포르트-루트8

라파 장
프랑스공화국 에프-06100 니스 끌레망 아테 1 애
비뉴
(뒷면에 계속)

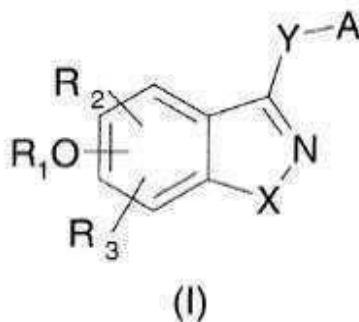
(74) 대리인
박희규

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 인다졸, 벤즈이소옥사졸 및 벤즈이소티아졸, 이들의 제조방법, 에스트로겐 성 제제로서의 약학적 조성물 및 용도

(57) 요약

본 발명은 다음 일반 구조식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



여기서, R1, R2, R3, X, Y 및 A는 발명의 상세한 설명에서 정의된 바와 같음.

본 화합물은 에스트로겐 수용체의 조절자이다.

(72) 발명자

보네트 폴

프랑스공화국 에프-06540 브레일 서 로야 436 로
우트 드클라우스

듀크 이고르

프랑스공화국 에프-06400 칸느 26 뤼 보르니올카시
미르빌라

듀랑띠 에릭

프랑스공화국 F-06700 세인트 로렌트 뒤 바르 258
애비뉴데 필라느

푸치오 프랑코이스

프랑스공화국 에프-06300 니스 74 애비뉴 뒤 몽트
알반

쉬엘 자끄린느

프랑스공화국 에프-06100 니스 6애비뉴 죠지 샌드

블룻, 크리스찬

프랑스공화국 에프-77310 세인트 파르규-퐁띠에리
107엘리 두 피캣띠 하미유 드 빌레스

마일로스 필립

프랑스공화국 에프-81500 라바스티드 세인트 조지,
38쉴민 드라 보르드뜨

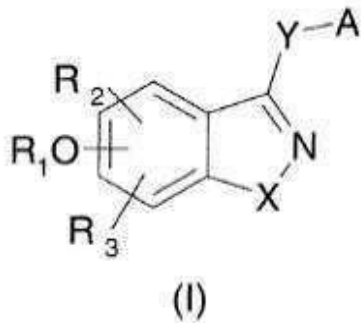
끌레끄 띠에리

프랑스공화국 에프-31320 비고올렛 아우질 3 엘리
두뜨라쾃트

특허청구의 범위

청구항 1

다음 일반 구조식 (I)의 화합물



또는 이들의 산 부가염 또는 입체 이성체 형태,

여기서:

- R₁은 수소 또는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 트리플루오로메틸, -N=CR₅R₆, -SO₂NR₇R₈, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된(C₁-C₃)알킬이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨; R은 또한 염일 수 있음;
- R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 트리플루오로메틸, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -COR₉ 또는 -CO₂R₈ 기이고; R₂는 또한 페닐 또는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클일 수 있고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메틸 및 포화된 헤테로시클릭 라디칼로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR₄임;
- R₄는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)시클로알킬, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된(C₁-C₃)알킬, -COR₇, -CO₂R₇ 또는 -SO₂NR₇R₈ 기이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메틸, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 페닐(C₁-C₃)알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- Y는 직접결합으로 O, S, SO, SO₂, NR₄, CO, -(CR₁₀R₁₁)_n- 또는 -R₁₀C=CR₁₁-임;
- R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₆)시클로알킬기임;
- R₉는 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐 또는 포화된 또는 불포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메틸 및 포화된 헤테로시클릭 라디칼로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 수소 또는 시아노, (C₁-C₆)알킬, -CO-페닐, -CO(불포화된 헤테로시클릭 라디칼) 또는 -CONR₇R₈ 기이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- n은 1 또는 2임;
- A는 is a (C₃-C₁₅)시클로알킬, (C₃-C₁₅)시클로알켄, 페닐 또는 나프틸이고, 여기서 시클로알킬 또는 시클로알켄

은 비치환되거나 또는 적어도 하나의 (C_1-C_6)알킬에 의해 치환되고, 그리고 여기서 페닐 또는 나프틸은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;

- X가 NR_4 일 때, Y 및 R_2 는 또한 이들을 가지는 인다졸 고리로 함께 1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸을 형성할 수 있음.

단지 여기서:

1/ X가 O, S 또는 NR_4 일 때, R_1 은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬 또는 트리플루오로메틸이고, 그리고 Y는 직접 결합이고, 그리고 A는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 나프틸이 아님;

2/ X가 NR_4 일 때 여기서 R_4 는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고 그리고 R_0 는 6- OCH_3 일 때, Y는 CO가 아님;

3/ X가 O일 때, R_1O 는 6-OH 또는 6- OCH_3 이고, Y는 직접 결합이고, 그리고 A는 시클로펜틸이고, 그리고 (R_2 , R_3) 또는 (R_3 , R_2)는 4, 5 위치에서 서로 다른 형태 (H, Cl)임;

4/ X가 O일 때, R_1O 는 6-OH이고, R_2 및 R_3 은 H이고 그리고 Y는 $CH=CH$ 이고, 그리고 A는 페닐 또는 4-메톡시페닐이 아님;

5/ X가 SO_2 일 때, A는 페닐이고 그리고 R_1O 는 5- 또는 6- OCH_3 이고, 그리고 나서 (R_2 , R_3) 또는 (R_3 , R_2)는 위치 6- 또는 5-에서 서로 다른 형태(H, OCH_3)임.

청구항 2

제 1항에 있어서, R_1 은 수소, (C_1-C_6)알킬, 페닐(C_1-C_3)알킬, 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_3)알킬 또는 $-SO_2NR_7R_8$ 기임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, R_8 는 수소, 하이드록실, (C_1-C_6)알킬 또는 할로젠임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, R_8 는 수소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 직접결합임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, A는 적어도 하나의 (C_1-C_6)알킬에 의해 임의적으로 치환된 (C_3-C_{15})시클로알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, R_0 는 고리의 6- 위치에 있음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

활성적 치료 기질로 사용하기 위한 제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염.

청구항 9

에스트로겐 수용체를 조절하는 활성 기질로 사용하기 위한 제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또

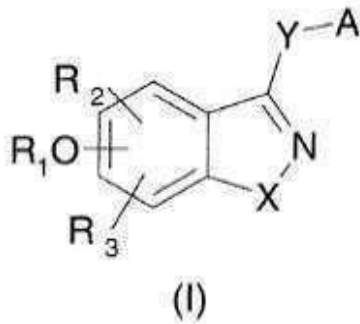
는 약학적으로 허용가능한 이들의 염.

청구항 10

(i) 제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염 및 (ii) 약학적으로 허용될 수 있는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

인지 기능이상의 치료를 위한 치료제의 제조에서의 다음 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도:



여기서:

- R_1 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 트리플루오로메틸, $-N=CR_5R_6$, $-SO_2NR_7R_8$, 페닐, 페닐 (C_1-C_3) 알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_3) 알킬이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨; R_2 은 또한 염일 수 있음;
- R_2 및 R_3 은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 트리플루오로메틸, $-NR_7R_8$, $-CONR_7R_8$, $-COR_9$ 또는 $-CO_2R_8$ 기이고; R_2 는 또한 페닐 또는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클일 수 있고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메틸 및 포화된 헤테로시클릭 라디칼로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- X 는 O, S, SO, SO_2 또는 NR_4 임;
- R_4 는 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 시클로알킬, 페닐, 페닐 (C_1-C_3) 알킬, 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_3) 알킬, $-COR_7$, $-CO_2R_7$ 또는 $-SO_2NR_7R_8$ 기이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메틸, 페닐 (C_1-C_3) 알킬 및 페닐 (C_1-C_3) 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- Y 는 직접결합으로 O, S, SO, SO_2 , NR_4 , CO, $-(CR_{10}R_{11})_n-$ 또는 $-R_{10}C=CR_{11}-$ 임;
- R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_6) 시클로알킬기임;
- R_9 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 페닐 또는 포화된 또는 불포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 트리플루오로메틸 및 포화된 헤테로시클릭 라디칼로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 수소 또는 시아노, (C_1-C_6) 알킬, $-CO$ -페닐, $-CO$ (불포화된 헤테로시클릭 라디칼) 또는 $-CONR_7R_8$ 기이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;

- n은 1 또는 2임;
- A는 (C_3-C_{15}) 시클로알킬, (C_3-C_{15}) 시클로알켄, 페닐 또는 나프틸이고, 여기서 시클로알킬 또는 시클로알켄은 비치환되거나 또는 적어도 하나의 (C_1-C_6) 알킬에 의해 치환되고, 그리고 여기서 페닐 또는 나프틸은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- X가 NR_4 일 때, Y 및 R_2 는 또한 이들을 가지는 인다졸 고리로 함께 1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸을 형성할 수 있음.

단지 여기서:

X가 O, S 또는 NR_4 일 때, R_1 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬 또는 트리플루오로메틸이고, 그리고 Y는 직접 결합이고, 그리고 A는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 나프틸이 아님.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 용도는 정신 분열증 또는 신경퇴화성 질환의 치료를 위한 치료제의 제조에 사용됨을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 용도는 에스트로겐-의존성 질환의 예방 또는 치료를 위한 치료제의 제조에 사용되고, 여기서 상기 화합물은 성의 내분비 치료제와 조합되어 사용될 수 있음을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도.

청구항 14

제 11항에 있어서, 상기 용도는 생식기능의 제어 또는 조절을 위한 치료제의 제조에 사용되고, 여기서 상기 화합물은 LH-RH 어고니스트 또는 안타고니스트, 에스트로프로게스타티브 피임제, 프로게스틴, 항프로게스틴 또는 프로스타글란딘과 조합되어 사용될 수 있음을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도.

청구항 15

제 11항에 있어서, 상기 용도는 유방, 자궁 또는 난소의 양성 또는 악성의 질환, 또는 다낭성 난소증후군의 예방 또는 치료를 위한 치료제의 제조에 사용되고, 여기서 상기 화합물은 항에스트로겐, 프로게스틴 또는 LH-RH 어고니스트 또는 안타고니스트와 조합되어 사용될 수 있음을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도.

청구항 16

제 11항에 있어서, 상기 용도는 전립선 또는 정소의 양성 또는 악성의 질환의 예방 또는 치료를 위한 치료제의 제조에 사용되고, 여기서 상기 화합물은 항안드로겐, 프로게스틴, 리아제 저해제 또는 LH-RH 어고니스트 또는 안타고니스트와 조합되어 사용될 수 있음을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도.

청구항 17

제 11항에 있어서, 상기 용도는 과민성 장증후군, 크론병, 궤양성 직장염, 대장염 또는 관절염의 질환의 예방 또는 치료를 위한 치료제의 제조에 사용됨을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 용도.

청구항 18

제 11항에 있어서, 상기 용도는 심혈관계질환, 죽상동맥경화증, 고혈압, 재발협착증의 예방 또는 치료를 위한 치료제의 제조에 사용됨을 특징으로 하는 일반 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의

용도.

청구항 19

청구항 11에 정의된 구조식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 약학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 대상물에 투여하는 것을 포함하는, 에스트로겐 수용체의 조절이 필요로 되는 질병을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 20

제 11항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 다음 조건의 적어도 하나를 충족함을 특징으로 하는 용도 또는 방법:

- R_1 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, 페닐(C_1-C_3)알킬, 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된 (C_1-C_3) 알킬 또는 $-SO_2NR_7R_8$ 기이고;
- R_2 는 수소, 하이드록실, (C_1-C_6) 알킬 또는 할로젠이고;
- R_3 는 수소이고;
- Y는 직접결합이고;
- A는 적어도 하나의 (C_1-C_6) 알킬에 의해 임의적으로 치환된 (C_1-C_{15}) 시클로알킬이고;
- R_1O 는 고리의 위치 6-에 있음.

명세서

기술 분야

- <1> 본 발명은 에스트로겐 수용체에 대해 친화성을 갖는 비스테로이드성 화합물에 관한 것이다. 보다 자세하게는, 본 발명은 에스트로겐 수용체 서브타입 조절자 및/또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절자 (SERM)로서의 인다졸, 벤즈이소옥사졸 및 벤즈이소티아졸 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 에스트로겐-관련 질환의 치료에 이들 화합물의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 때로는 인간의 삶에 있어 출산 말년에는 불편하고 파괴적인 증상이 수반될 수 있는데, 이러한 것의 가장 일반적인 것의 하나는 열성 홍조이다. 갱년기 장애는 정상적인 배란의 주기가 생리의 중단을 초래하는 연령대의 기간이다. 이 기간은 불규칙적인 월경 주기로 표시된다. 주기의 길이가 증가하기 시작하여 배란 및 수정이 감소한다. 생리중단은 전형적으로 난소 활성의 상실 후, 월경의 영구적인 중단이 발생하는 때로 정의된다. 부가하여, 에스트로겐은 암(유방, 자궁내막, 결장, 전립선)의 전개 및 면역 반응의 조절과 같은 다양한 기타 생리학적 진행에 포함되어 진다. ER α 는 유방암 및 골다공증과 같은 몇 가지 질병에 관련되어 진다는 것이 입증되었다.
- <3> 에스트로겐은 남성 및 여성의 양자에 있어서 생식계, 중추신경계, 골격계 및 심혈관계의 항상성 및 전개에 중요한 역할을 한다는 것이 잘 확립되었다. 최근까지, 에스트로겐 수용체의 과잉은 뇌에서 발견되어, 무드, 온도 조절, 수면, 발작에 대한 민감성, 통증 메카니즘, 및 인식작용과 같은 다양한 진행에 포함되었다 (Toran-Aller et al, Endocrinology, 2004, 145, 1069-1074).
- <4> 현재로는, 에스트로겐 수용체 (ER)는 두 가지 공지된 다른 서브타입을 갖는 핵의 수용체이다. 공지된 ER α 서브타입 (Green, Nature, 1986, 320, 134-139)과 다른 새로운 서브타입 ER β 가 최근 발견되었다 (Mosselman et al, FEBS Letters, 1996, 392, 49-53). 이들 서브타입들은 다른 생물학적 역할을 가지며, 선택적이고 효과적인 임상적 용도를 가질 수 있다 (Harris H. A., Endocrinology, 2002, 143, 11, 4172-4177). ER 서브타입들은 리간드-바인딩 도메인에서 약 50%의 동일성을 공유했으며 (Kuiper et al, Endocrinology, 1998, 139(10), 4252-4263), 이들은 유사한 에스트라디올 (E2) 결합 친화도를 가지고 헤테로- 또는 호모다imer화 할 수 있어 (Cowley, J Biol Chem, 1997, 272, 19858-19862) 신호화 복합체를 형성한다 (Kuiper et al, Endocrinology,

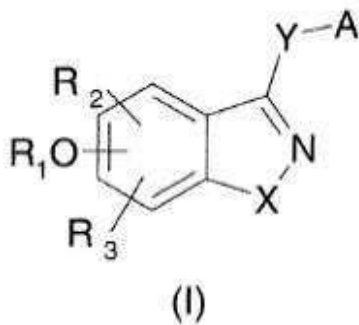
1997, 138(10), 863-870; Kuiper, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 5925-5930). ER β 전립선의 상피 (Weihua Z, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98, 6330-6335), 교감신경절 (Zoubina E. V., J. Urol., 2003, 169, 382-385), 결장 (Witte D., Hum. Pathol., 2001, 32, 940-944), 방광, 난소의 과립층 세포 (Nilsson S., Physiol. Rev., 2001, 81, 1535-1565), 골수 (Shim G. X, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 6694-6699), 흉부 간질 (Cunha G. R., J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, 1997, 2, 393-402), 폐, 장, 도관 내피, 척추 봉합선, 뇌의 부분 (Mitra S. W., Endocrinology, 2003, 144, 2055-2067, Krel W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98, 12278-12282)을 포함하는 다수 조직에서 강력하게 발현된다. ER α 는 흉부 상피 (Palmieri C, Endocr. Relat. Cancer, 2002, 9, 1-13), 방광, 뼈, 난소의 난포막 세포 (Couse I, Endocr. Rev., 1999, 20, 358-417), 전립선 기질 (Chu S., Mol. Cell Endocrinol., 1997, 132, 195-199), 간, 정소에서 발현된다. 하나 또는 다른 서브타입에 대한 특징적 친화성을 갖는 화합물의 발견은 알츠하이머 병, 폐경기의 질환 (예를 들어, 열성 홍조, 질 건조, 위축증), 인식기능 (예를 들어, 불안, 우울증, 치매), 골다공증, 에스트로겐 의존성 종양 (자궁, 흉부, 콜론, 또는 전립선 암), 양성 전립선샘 과형성, 방광제어, 청각장애, 스트로크, 백혈병, 고혈압, 비만, 과민성대장증후군, 또는 임신 또는 불임과 같은 생식적인 측면과 같은 에스트로겐-관련 질환의 선택적인 치료를 제공할 수 있다. ER6-선택적 리간드는 만성적 장내 및 관절의 염증을 치료하기 위한 치료학적으로 유용한 제제일 수 있다 (Harris et coll., Endocrinology, 2003, 144, 4241-4249).

- <5> Warembourg M 및 Leroy D (Brain Resv 2004, 26; 55-66)에 따르면, ER β 는 랫트 척추 봉합선 핵 내에서만 검출되었다. 반면에, ER α -면역반응성 만은 체절간격막에서, 그리고 거대세포의 시각상, 실방핵, 아큐에이트(arcuate) 및 전유두핵에서 관찰된다. 이들의 관찰은 ERs의 두 서브타입에 대한 뚜렷한 신경해부적 패턴의 증거를 제공한다. 세로티닌 세포에서 ER β 의 국지화는 ER β 와 세로티닌 경로와의 사이에 연관을 나타낸다. 마지막으로, Cyr M 등은 5-HT2a 수용체에 대한 라복시펜과 같은 선택적인 에스트로겐 수용체 조절자 (SERM)의 효과를 기술했다 (J Psychiatry Neurosci., 2002, 27, 12-27).
- <6> 결론적으로, 이것은 알츠하이머병, 파킨슨병과 같은 정신분열증, 신경퇴행성 질환의 분야에 있어서 흥미 있는 화합물로 ER β 조절자를 개발하는 것에 관련되어 지는 것으로 여겨진다. 동일한 이유 때문에, ER β 조절자는 신경보호제, 항우울제 또는 불안 완화제로 흥미있는 것일 것이다.
- <7> 그러나, 전사인자를 활성화하는 리간드로 작용하는 두 수용체는 각종의 조직 내에서 발견되었고, 이들의 결합 포켓 내에 ER α 에는 Leu 및 Met, ER β 에는 Met 및 Ile로 단지 두 아미노산만이 달랐다. 이들의 유사성은, 이것은 열성 홍조 현상의 잠복기 모델의 경우이기 때문에 서브타입 알파 또는 베타의 조절이 동일한 약학적 효과를 이끌어 낸다는 것을 설명할 수 있다. ER α 조절자가 랫트 잠복기의 모델에서 열성 홍조의 발현을 감소(Harris et al., Endocrinology, 2002, 143, 4172-4177)하는 반면, 양자 서브타입에 연결관계가 있는 스피로인텐 화합물과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자는 열성 홍조에 동일한 효과를 갖는다 (Watanabe et al., J Med Chem, 2003, 46, 3961-3964).
- <8> 에스트로겐 수용체가 리간드 의존 및 비의존의 양 방식으로 NFkB-조절 전사를 억제할 수 dLT다는 것이 또한 알려졌다 (Quaedackers, et al., Endocrinology 2001,142: 1156-1166; Bhat, et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 1998, 67: 233-240; Pelzer, et al., Biochemical & Biophysical Research Communications 2001, 286: 1153-7). 이들 데이터는 어팍토시스 및 면역/염증 반응에 관련되어 지는 NFkB와 선택적 에스트로겐 수용체 조절자 사이의 연관을 보여준다.
- <9> 많은 화합물들은 이들이 제 각각 유사한 활성을 가지거나 또는 에스트라디올의 활성을 차단하기 때문에 에스트로겐 수용체 어고니스트 또는 안타고니스트로 기술되어 있다. 이러한 어고니스트 화합물은 폐경 전의 여성에 있어 피임제로 사용될 수 있었다. 안타고니스트는 유방암의 치료에 치료적 제제로서 광범위하게 사용되었고 (Vogel, Anticancer Drugs, 2003, 14, 265-273) 반면 어고니스트는 열성 홍조, 질 수축을 치료하기 위해 폐경 후의 여성에 있어 HRT (호르몬 대체 요법)에 사용되었다(Burkman, Minerva Ginecol, 2003, 55, 107-116). SERMs는 조직에 의존하여 혼합된 활성을 나타내는 화합물이다 (McDonnell, J Soc Gynecol Invest, 2000, 7, S10-S15). SERMs은 골다공증, 심혈관 질환 및 관련된 에스트로겐 수용체 질환의 치료에 유효할 것이다.
- <10> 에스트로겐 수용체는 리간드를 결합하여 다른 형상을 갖는다. ER α 및 ER β 의 삼차원적 구조는 다양한 리간드로 함께 결정화함에 의하여 해결되었다 (Pike A. C. W., EMBO J, 1999, 18, 4608-4618; Shiau A. K., Cell, 1998, 95, 927-937). 각 리간드는 수용체 ER α 또는 ER β 형상에 영향을 미쳐 명확하게 구별되는 생물학적 활성을 유도한다.
- <11> 에스트로겐성 제제로 나타나는 다양한 화합물들이 US 2003/0207927 A1 및 US 2003/0171412 A1에 기술되어 있

다. 칼륨 채널 차단제로 나타나는 인다졸 유도체들은 WO 2004/043354 및 WO 2004/043933에 기술되어 있다. 각종 이소옥사졸의 합성은 Ind J Chem 1980, 19B: 571-575에 기술되어 있다. 이노제 화합물의 제조에 사용된 벤즈이소옥사졸 중간체는 Chem Pharm Bull 1991, 39(7): 1760-1772에 기술되어 있다. 다양한 벤즈이소티아졸의 합성은 Tetrahedron 1988, 44(10): 2985-2992에 기술되어 있다.

발명의 상세한 설명

- <12> 본 발명의 일 측면은 에스트로겐 수용체에 친화성을 갖는 인다졸, 벤즈이소옥사졸 및 벤즈이소티아졸 화합물을 제공하기 위한 것이다.
- <13> 본 발명의 다른 측면은 상기 언급된 것과 같은 인다졸, 벤즈이소옥사졸 또는 벤즈이소티아졸 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.
- <14> 본 발명의 또 다른 측면은 에스트로겐 수용체에 의해 조절되는 각종 질환의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조에 인다졸, 벤즈이소옥사졸 또는 벤즈이소티아졸 화합물의 사용을 제공하기 위한 것이다. 본 발명의 인다졸, 벤즈이소옥사졸 또는 벤즈이소티아졸 화합물은 다음 일반 구조식 (I)에 의해 나타내어 질 수 있다:



- <15>
- <16> 여기서:
- <17> - R₁은 수소 또는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 트리플루오로메틸, -N=CR₅R₆, -SO₂NR₇R₈, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된(C₁-C₃)알킬이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨; R은 또한 염일 수 있음;
- <18> - R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알콕시, 트리플루오로메틸, -NR₇R₈, -CONR₇R₈, -COR₉ 또는 -CO₂R₉ 기이고; R₂는 또한 페닐 또는 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클일 수 있고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메틸 및 포화된 헤테로시클릭 라디칼로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- <19> - X는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR₄임;
- <20> - R₄는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)시클로알킬, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된(C₁-C₃)알킬, -COR₇, -CO₂R₇ 또는 -SO₂NR₇R₈ 기이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메틸, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 페닐(C₁-C₃)알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- <21> - Y는 직접결합으로 O, S, SO, SO₂, NR₄, CO, -(CR₁₀R₁₁)_n- 또는 -R₁₀C=CR₁₁-임;
- <22> - R₅, R₆, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₆)시클로알킬기임;
- <23> - R₉는 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐 또는 포화된 또는 불포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 트리플루오로메틸 및 포화된 헤테

로시클릭 라디칼로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;

- <24> - R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 수소 또는 시아노, (C_1-C_6) 알킬, -CO-페닐, -CO(불포화된 헤테로시클릭 라디칼) 또는 -CONR₇R₈ 기이고, 여기서 페닐은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- <25> - n은 1 또는 2임;
- <26> - A는 is a (C_3-C_{15}) 시클로알킬, (C_3-C_{15}) 시클로알켄, 페닐 또는 나프틸이고, 여기서 시클로알킬 또는 시클로알켄은 비치환되거나 또는 적어도 하나의 (C_1-C_6) 알킬에 의해 치환되고, 그리고 여기서 페닐 또는 나프틸은 비치환되거나 또는 하이드록실, 할로젠, 니트로, 시아노, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 알콕시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 치환됨;
- <27> - X가 NR₄일 때, Y 및 R₂는 또한 이들을 가지는 인다졸 고리로 함께 1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸을 형성할 수 있음.
- <28> 구조식 (I)의 화합물은 다음과 같이 하여 청구된다:
- <29> 1/ X가 O, S 또는 NR₄일 때, R₁은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬 또는 트리플루오로메틸이고, 그리고 Y는 직접 결합이고, 그리고 A는 임의적으로 치환된 페닐 또는 임의적으로 치환된 나프틸이 아님;
- <30> 2/ X가 NR₄일 때 여기서 R₄는 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고 그리고 R₀는 6-OCH₃일 때, Y는 CO가 아님;
- <31> 3/ X가 O일 때, R₁O는 6-OH 또는 6-OCH₃이고, Y는 직접 결합이고, 그리고 A는 시클로펜틸이고, 그리고 (R₂, R₃) 또는 (R₃, R₂)는 4, 5 위치에서 서로 다른 형태 (H, Cl)임;
- <32> 4/ X가 O일 때, R₁O는 6-OH이고, R₂ 및 R₃은 H이고 그리고 Y는 CH=CH이고, 그리고 A는 페닐 또는 4-메톡시페닐이 아님;
- <33> 5/ X가 SO₂일 때, A는 페닐이고 그리고 R₁O는 5- 또는 6-OCH₃이고, 그리고 나서 (R₂, R₃) 또는 (R₃, R₂)는 위치 6- 또는 5-에서 서로 다른 형태(H, OCH₃)임.
- <34> 상세한 설명 및 청구항에서, 용어 " (C_1-C_6) 알킬"은 1 내지 6 탄소원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이다. (C_1-C_6) 알킬 라디칼은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸 또는 헥실 라디칼이다. 바람직한 알킬 라디칼은 1, 2 또는 3 탄소원자를 갖는 것이다.
- <35> 용어 "할로젠"은 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 의미하는 것으로 이해된다.
- <36> 용어 " (C_3-C_{15}) 시클로알킬"은 3 내지 15 탄소원자를 갖는 포화된, 용융된 또는 브릿된(bridged), 모노(mono)-, 비(bi)- 또는 트리시클릭(tricyclic) 탄화수소를 의미하는 것으로 이해된다. 단환(單環)의 라디칼은 예를 들어 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 또는 시클로도데실 라디칼이다. 용융된, 브릿된 또는 스피란의, 이중고리의 또는 삼중고리의 라디칼은 예를 들어 a 노르보르닐, 보르닐, 이소보밀, 노르아다만틸, 아다만틸 또는 스피로[5,5]운데카닐 라디칼이다. 바람직한 시클로알킬은 5 내지 12 탄소원자를 갖는 것으로, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 아다만틸 라디칼이 특히 바람직하다. (C_3-C_6) 시클로알킬 라디칼은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 라디칼이다.
- <37> 용어 " (C_3-C_{15}) 시클로알켄"은 불포화된 (C_3-C_{15}) 시클로알킬을 의미하는 것으로 후자의 용어인 (C_3-C_{15}) 시클로알킬은 상기 정의된 것과 같다.
- <38> 용어 " (C_1-C_6) 알콕시"는 OR 기를 의미하는 것으로 이해되고 여기서 R은 상기 정의된 것과 같은 (C_1-C_6) 알킬이다. (C_1-C_6) 알콕시 라디칼은 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜틸옥시 또는 이소펜틸옥시 라디칼이다. 바람직한 알콕시 라디칼은 1, 2 또는 3 탄소원자를 갖는 것이다.
- <39> R₁의 정의에 있어서, "염"은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염과 같은 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속

염, 또는 암모니아를 갖는 염이나 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민을 갖는 염을 의미하는 것으로 이해된다.

- <40> 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 O, N 및 S에서 선택된 하나 또는 두 헤테로원자를 포함하는 포화 된 또는 불포화된 5- 내지 8-원소의 단환의 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다.
- <41> 불포화된 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 여기에 한정되는 것은 아니지만, 퓨릴, 이미다조리닐, 이미다조릴, 피리딜, 피라조릴, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티아조릴, 티에닐, 벤즈이미다조릴, 벤즈옥사조릴, 벤조티아조릴, 인도릴 및 인다조릴 라디칼을 포함한다.
- <42> 포화된 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 여기에 한정되는 것은 아니지만, 이미다조리디닐, 모르포리닐, 티오모르포리닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피라조리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딜, 및 2-옥소피롤리디닐 라디칼을 포함하고, 모르포리닐 및 피롤리디닐이 바람직하다.
- <43> 언급할 필요도 없이, X가 NR₄이고 Y 및 R₂가 인다졸 고리를 가지는 함께 1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸을 형성할 때, "피라노 부분"의 탄소원자의 하나는 상기 정의된 것과 같은 치환체 A를 가진다.
- <44> 구조식 (I)의 화합물은 산으로 부가염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 특히 약학적으로 허용될 수 있는 것으로 본 발명의 범위에 속한다. 염의 예는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산과 같은 무기산 또는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 수산, 사과산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 안식향산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산과 같은 유기산으로 형성된 것을 포함한다.
- <45> 본 발명은 또한 구조식 (I)의 화합물의 입체 이성체의 형태를 포함한다.
- <46> 바람직한 구조식 (I)의 화합물은 다음 조건의 적어도 하나를 충족하는 것을 포함한다:
- <47> - R₁은 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐(C₁-C₃)알킬, 포화된 헤테로사이클릭 라디칼에 의해 치환된 (C₁-C₃)알킬 또는 -SO₂NR₇R₈기이고;
- <48> - R₂는 수소, 하이드록실, (G-C₆)알킬 또는 할로젠이고;
- <49> - R₃는 수소이고;
- <50> - Y는 직접결합이고;
- <51> - A는 적어도 하나의 (G-C₆)알킬에 의해 임의적으로 치환된 (G-C₁₅)시클로알킬이고;
- <52> - R₁₀은 위치 6-에서 고리임.
- <53> 특히 바람직한 화합물은 다음의 것이다:
- <54> - R₁은 수소 또는 -SO₂NR₇R₈ 기로 여기서 R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 (G-C₆)알킬이고;
- <55> - R₂는 수소이고;
- <56> - A는 1 내지 4의 (C₁-C₆)알킬에 의해 임의적으로 치환된 (G-C₁₂)시클로알킬임.
- <57> 다음의 화합물이 또한 바람직하다:
- <58> a) 화합물은 X가 NR₄이고,
- <59> - R₁은 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐(C₁-C₃)알킬 또는 -SO₂NR₇R₈기이고;
- <60> - R₂ 및 R₃는 각각 수소이고;
- <61> - R₄는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 포화된 헤테로사이클릭 라디칼에 의해 치환된 (C₁-C₃)알킬, -SO₂NR₇R₈ 또는 -COR₉ 기이고, 여기서 페닐은 하이드록실, 할로젠 및 페닐(C₁-C₃)알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체에 의해 임의적으로 치환됨;
- <62> - Y는 직접결합, -(CR₁₀R₁₁)_n- 또는 -R₁₀C=CR₁₁이고;

- <63> - R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 (G-C₆)알킬이고;
- <64> - R₉는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이고;
- <65> - R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 수소, 시아노 또는 -CONR₈기이고;
- <66> - n은 1 또는 2이고;
- <67> - A는 적어도 하나의 (C₁-C₆)알킬에 의해 임의적으로 치환된 (C₃-C₁₅)시클로알킬 또는 하이드록실 또는 (C₁-C₃)알콕시에 의해 임의적으로 치환된 페닐이고;
- <68> - Y 및 R₂는 또한 이들이 가지는 인다졸 고리로 함께 1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸을 형성할 수 있고;
- <69> 단, 여기서 R₁은 H 또는 (C₁-C₆)알킬이고 Y는 직접결합일 때, A는 임의적으로 치환된 페닐이 아님.
- <70> b) 화합물은 X가 0이고 그리고
- <71> - R₁은 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐(C₁-C₃)알킬, 포화된 헤테로시클릭 라디칼에 의해 치환된 (C₁-C₃)알킬 또는 -SO₂NR₇R₈기이고;
- <72> - R₂는 수소, 할로젠, 하이드록실 또는 (G-C₆)알콕시이고;
- <73> - R₃는 수소이고;
- <74> - Y는 직접결합, -(CR₁₀R₁₁)_n- 또는 -R₁₀C=CR₁₁- 이고;
- <75> - R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 (G-C₆)알킬이고;
- <76> - R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 수소 또는 시아노이고;
- <77> - n은 1 또는 2이고;
- <78> - A는 적어도 하나의 (C₁-C₆)알킬에 의해 임의적으로 치환된 (C₃-C₁₅)시클로알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시, 하이드록실, (C₁-C₃)알킬 및 할로젠에 의해 임의적으로 치환된 페닐이고;
- <79> 단, 여기서
- <80> b1/ R₁이 H 또는 (C₁-C₆)알킬이고 Y가 직접결합일 때, A는 임의적으로 치환된 페닐이 아니고;
- <81> b2/ R₁₀가 6-OH 또는 6-OCH₃이고, Y가 직접결합이고 A가 시클로펜틸일 때, (R₂, R₃)는 위치 4, 5에서 다른 형태 (Cl, H)이고;
- <82> b3/ X가 0이고, R₁₀이 6-OH이고, R₂ 및 R₃가 H이고 그리고 Y가 CH=CH일 때, A는 페닐 또는 4-메톡시페닐이 아님;
- <83> c) 화합물로는 X가 S(O)_m이고 그리고
- <84> - R₁은 수소 또는 페닐(C₁-C₃)알킬 또는 -SO₂NR₇R₈이고;
- <85> - R₂ 및 R₃는 각각 수소, 하이드록실 또는 할로젠이고;
- <86> - Y는 직접결합, -(CR₁₀R₁₁)_n 또는 -CR₁₀=CR₁₁- 이고;
- <87> - R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 (G-C₆)알킬이고;
- <88> - R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 수소 또는 시아노이고;
- <89> - A는 적어도 하나의 (G-C₆)알킬에 의하여 임의적으로 치환된 (G-C₁₅)시클로알킬이고;
- <90> - m은 0, 1 또는 2임.

- <91> 에스트로겐 수용체 (SERMs)에 대한 에고니스트 및 안타고니스트로서 작용하는 이들의 능력의 관점에서, 본 발명의 화합물은 야생 동물 또는 가축에서 뿐 아니라 인간(Njar VC and Brodie AM, Drugs, 1999, 58: 233-255)에 있어서 에스트로겐-조절 재생 기능의 통제를 위한 또는 어떤 에스트로겐-의존성 질환의 치료 또는 예방을 위해 단독으로 또는 다른 활성 성분과 조합하여 사용되어 질 수 있다.
- <92> 흉부는 에스트로겐 - 자극 증식 및/또는 분화의 민감한 타겟이기 때문에, SERMs은 특히 여성에 있어 유방 질환, 남성에 있어서 여성형 유방 및 남성과 여성의 양자(A. M. Brodie and V. C. Njar, Steroids, 2000, 65: 171-179 ; K.I. Pritchard, Cancer, 2000, 85, suppl 12: 3065-3072), 에 있어 또는 암컷 또는 수컷의 가축에서 전이를 하거나 또는 하지 않는 양성 또는 악성의 유방 종양의 치료 또는 예방에 특히 유용하다 .
- <93> 배란, 착상 및 임신의 메카니즘에 있어서 에스트로겐의 개입에 기인하여, 본 발명에 따른 SERMs은 야생동물 또는 가축 종의 암컷에 뿐 아니라 여성(A. M. Brodie and V. C. Njar, Drugs, 1999, 58: 233-255)에 있어 피임, 항착상 또는 유산 목적으로 각각 사용될 수 있다.
- <94> 자궁은 에스트로겐성 자극에 반응적인 또 다른 생식 기관이다.
- <95> SERMs은 따라서 자궁내막증, 양성의 자궁 질환 또는 여성(A. M. Brodie and V. C. Njar, Drugs, 1999, 58: 233-255) 또는 암컷 가축에서 전이를 하거나 또는 하지 않는 양성 또는 악성의 자궁 종양을 치료 또는 예방하는데 유용하다.
- <96> 난소는 에스트로겐의 생리학적 근원이기 때문에, SERMs은 각각 다낭성 난소 증후군 또는 성조숙증과 같은 비정상적이거나 시기 적절하지 않은 난소의 에스트로겐 생산을 치료하는데 사용될 수 있다 (Bulun et al., J Steroid Biochem Mol Biol, 1997, 61: 133-139). 전이하거나 또는 전이를 하지 않는 난소성 뿐 아니라 비-난소성이지만 에스트로겐- 생산 양성 또는 악성 종양(Sasano H and Harada N, Endocrine Reviews, 1998, 19: 593-607)도 또한 본 발명에 따른 SERMs으로 치료가 유익할 수 있다.
- <97> 수컷에서, 전립선 및 정소의 조직은 또한 에스트로겐성 자극에 반응적이다 (Abney TO, Steroids, 1999, 64: 610-617; Carreau S et al., Int J Androl, 1999, 22: 133-138). 따라서, SERMs은 수컷 야생동물 또는 가축에서 뿐 아니라 남성에게서 전이를 하거나 또는 하지 않는 양성(Sciarra F and Toscano V, Archiv Androl, 2000, 44: 213-220) 또는 악성의 전립선 종양(Auclerc G et al., Oncologist, 2000, 5: 36-44)을 치료 또는 예방하기 위해, 또는 정자 형성 기능 또는 기능장애를 치료, 예방 또는 조절하기 위해 사용될 수 있다.
- <98> 에스트로겐은 또한 골질전환의 제어에 관련되어 지는 것으로 알려져 있으며, 따라서, SERMs은 단독으로 또는 다른 적절한 항재흡수제 또는 항골형성 제제와 조합하여, 치료적 과정 또는 요법에 따라 골 질환의 치료 또는 예방에 있어 유용할 수 있다.
- <99> 부가하여, 에스트로겐은 Th₁ 및 Th₂ 우세 면역 기능 사이에서 균형의 조정에 포함되고 따라서 루푸스, 다발성 경화증 및 류마티스 관절염과 같은 성-의존성 자기 면역 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.
- <100> 따라서, 본 발명의 다른 측면은 상기 언급된 질환 또는 질병의 치료 또는 예방을 위한 방법으로 구성되며, 여기서 이 방법은 치료적으로 유효한 양의 구조식 (I)의 화합물 또는 그들의 약학저금로 허용될 수 있는 염을 이런 치료 또는 예방의 필요에 따라 환자 또는 동물에 투여하는 것이다. 상기 질환 또는 질병의 치료 또는 예방을 위해 적절한 하나 또는 그 이상의 활성 기질과 같이 함께 투여하는 것도 또한 본 발명에 포함되어 진다.
- <101> 본 발명의 화합물은 특히 다음의 증상에 사용될 수 있다:
- <102> ● 인식 기능이상의 치료, 예를 들어, 신경보호제, 항우울제 또는 불완전화제.
- <103> ● 알츠하이머병 또는 파킨슨 질환과 같은 정신 분열증 또는 신경퇴화성 질환의 치료.
- <104> ● 예를 들어, 열성 홍조, 골다공증, 폐경전후기 증상, 월경전후기 증후군, 혈관 운동 관련 증후군, 질수축 또는 건조증, 리비도 감소와 같은 성기능이상, 요실금, 소양증, 생식기 도관의 국부 감염과 같은 에스트로겐 - 의존성 질환의 예방 또는 치료. 이 경우에, 상기 화합물은 성의 내분비 치료제와 조합될 수 있음.
- <105> ● 암컷 또는 수컷의 출산, 임신, 유산, 피임, 낙태와 같은 생식 기능 또는 에스트로겐-관련 피부 질환의 조절 또는 제어. 이 경우에, 상기 화합물은 LH-RH 에고니스트 또는 안타고니스트, 에스트로프로게스타티브 피임약, 프로게스틴, 항프로게스틴 또는 프로스타글란딘과 조합될 수 있음.
- <106> ● 유방, 자궁 또는 난소의 양성 또는 악성의 질환, 또는 다낭성 난소증후군의 예방 또는 치료. 이 경우에, 상

기 화합물은 항에스트로겐, 프로게스틴 또는 LH-RH 어고니스트 또는 안타고니스트와 조합될 수 있음.

- <107> ● 전립선 또는 정소의 양성 또는 악성의 질환의 예방 또는 치료. 이 경우에, 상기 화합물은 항안드로겐, 프로게스틴, 리아제 저해제 또는 LH-RH 어고니스트와 조합될 수 있음. 만일 필요하다면, 본 발명의 화합물은 또한 방사 치료제; 클로로포스파미드, 멜파란, 이포스파미드 또는 트로포스파미드와 같은 질소화 머스타드 유사화합물같은 화학치료제; 티오테파 같은 에틸렌이민; 카머스틴 같은 니트로소우레아; 테모졸로미드 또는 다카르바진 같은 용해제; 메토틱렉세이트 또는 라티트렉세이트 같은 엽산의 항대사제; 티오구아닌, 클레드리빈 또는 플루다라빈 같은 퓨린 유사화합물; 플루오로우라실, 테가페르 또는 켐씨타빈 같은 피리미딘 유사화합물; 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈 같은 병카의 알카로이드 또는 유사화합물; 에토포시드, 탁산, 도세탁셀 또는 파크리탁셀 같은 포도필로톡신 유도체; 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신 또는 미톡산트론 같은 안트라사이클린 또는 유사화합물; 브레오마이신 또는 미토마이신 같은 세포독성 항생물제; 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴 같은 플라티늄 화합물; 리투시마브 같은 모노클로날 항체; 펜토스타틴, 밀테포신, 에스트라뮤스틴, 토포테칸, 이리노테칸 또는 비칼루타미드 같은 항신생물제; 또는 프로스타글란딘 저해제(COX 2/COX 1 저해제)와 조합되어 질 수 있다.
- <108> ● 과민성 장증후군, 크론병, 궤양성 직장염, 대장염 또는 관절염의 예방 또는 치료.
- <109> ● 심혈관계질환, 죽상동맥경화증, 고혈압, 재발협착증의 예방 또는 치료(예를 들어, 콜레스테롤, 트리글리세라이드, Lp(a), 또는 LDL 준위를 낮추거나 또는 HDL 준위를 조절하기 위함).
- <110> 여기서 상용된 것으로, 용어 "조합된" 또는 "조합"은 투여의 시간 및 기질에의 시간에 걸친 복용량의 변화 특성에 무관하게 구조식 (I)의 화합물과 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 매체를 함께 투여하는 것에 대한 프로토콜을 언급한다. 함께 투여하는 것은, 예를 들어 동시에, 순차적으로 또는 연장된 기간의 시간에 걸치는 것일 수 있다
- <111> 구조식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용될 수 있는 염은, 예를 들어 경구로, 비경구로, 장내로, 통상적으로 비독성의 약학적으로 허용될 수 있는 캐리어, 어쥘벤트 및/또는 담체를 포함하는 복용 단위의 제형으로 투여될 수 있다. 이들 복용 형태는 예시로서 제시되었지만, 구조식 (I)의 화합물의 투여에 대해, 다른 복용의 형태가 제형화 기술 분야의 통상인에 의해 개발되어 질 수 있다.
- <112> 여기서 상용된 용어 "비경구로"는 피하로 주사, 정맥 내, 근육 내 또는 흉골 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 마우스, 랫트, 말, 소, 양, 개, 고양이 등과 같은 온혈 동물의 치료에 부가하여, 본 발명의 화합물은 인간의 치료에 효과적이다.
- <113> 활성 성분으로 포함되는 약학적 조성물은 예를 들어 타블렛, 트로키, 로진지, 수상 또는 유상의 현탁액, 분산될 수 있는 파우더 또는 그레놀, 에멀전, 경질 또는 연질의 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서르 같은 경구용으로 적절한 형태로 될 수 있다. 경구용을 위한 조성물은 약학적 조성물의 제조 기술 분야에 잘 알려진 방법에 따라 제조될 수 있으며 이러한 조성물은 약학적으로 품위와 먹기에 편한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향제, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로 부터 선택된 하나 또는 그 이상의 제제를 포함할 수 있다. 타블렛은 타블렛의 제조에 적절한 비독성의 약학적으로 허용될 수 있는 부형제와 함께 혼합된 활성성분을 포함한다. 이들 부형제는 예를 들어, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트와 같은 비활성 희석제; 예를 들어, 콘 스타치 또는 알긴산 같은 그레놀화 및 붕괴제; 예를 들어, 스타치, 젤라틴 또는 아카시아 같은 결합제 및 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크 같은 윤활제일 수 있다. 타블렛은 코팅되지 않을 수 있고 그리고 이들은 붕괴를 지연하고 위장의 도관내로의 흡수를 지연시키고, 이에 의해 장시간 동안 유지된 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 채용될 수 있다. 이들은 또한 조절 방출을 위한 삼투성 치료적 타블렛을 형성하기 위해 U.S. 특허 N° 4,256,108, 4,166,452 및 4,265,874호에 기재된 기술에 의해 또한 코팅되어 질 수 있다.
- <114> 경구용을 위한 제형화는 또한 활성성분이 예를 들어, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카오린과 같은 비활성 고체 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐 또는 활성성분이 예를 들어, 물 또는 피넛 오일, 리퀴드 파라핀 또는 올리브 오일 과같은 오일과 혼합된 연질 캡슐로 나타날 수 있다.
- <115> 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적절한 부형제와 상호혼합된 활성 성분을 포함한다. 이러한 부형제는 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 소듐 아르기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸드 및 검 아카시아 같은 현탁제제; 예를 들어 렉시틴 같은 자연 발생의 인지질, 또는

예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 같은 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합물, 또는 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올 같은 긴 사슬의 지방족 알코올과 에틸렌 옥사이드의 축합물, 또는 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레이트 같은 헥시톨과 지방산으로부터 유도된 일부 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합물, 또는 예를 들어 폴리에틸렌 솔비톨 모노올레이트 같은 헥시톨 무수물과 지방산으로부터 유도된 일부 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합물과 같은 분산 도는 습윤제제이다. 수성 현탁액은 또한 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트 같은 하나 또는 그 이상의 보전제, 하나 또는 그 이상의 착색제, 하나 또는 그 이상의 향제, 및 슈크로스, 사카린 또는 아스파르탐과 같은 하나 또는 그 이상의 감미제를 포함할 수 있다.

<116> 오일 상 현탁액은 활성성분을 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일 같은 식물성 오일에, 또는 액체 파라핀과 같은 광물성 오일에 현탁함에 의해 제제화되어 질 수 있다. 오일 상 현탁액은 또한 예를 들어, 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올 같은 증점제를 포함할 수 있다. 상기 언급된 것과 같은 감미제, 및 향제가 섭취하기 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 부가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제의 부가에 의해 제조될 수 있다.

<117> 물의 부가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적절한 분산가능한 분말 또는 그레놀은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 또는 그 이상의 방부제와 함께 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기에 언급된 거에 의해 예시되었다. 예를 들어, 감미제, 향제 및 착색제 같은 부적인 부형제 또한 부가될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 유중수 에멀전의 형상으로 될 수 있다. 오일 상은 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일 같은 식물성 오일, 또는 예를 들어 액체 파라핀과 같은 광물성 오일 또는 이들의 혼합물 일 수 있다. 적절한 에멀전화 제제는 예를 들어 콩, 렉시틴 같은 자연 발생의 인지질, 및 예를 들어 솔비탄 모노올레이트 같은 헥시톨 무수물과 지방산으로부터 유도된 에스테르 또는 일부 에스테르, 및 예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노레이트 같은 에틸렌 옥사이드와 상기 일부 에스테르의 축합물을 포함한다. 에멀전은 또한 감미제 및 향제를 포함할 수 있다.

<118> 약학적 조성물은 멸균의 주사가능한 수성 또는 유성의 현탁액의 형상일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적절한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균의 주사가능한 제제는 또한 예를 들어, 1,3-부탄 디올 내의 용액과 같이 비독성인 비경구적으로 수용가능한 희석제 또는 용매에 멸균의 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 담체 또는 용매는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨을 포함한다. 부가하여, 멸균의 고정된 오일이 용매 또는 현탁 배지로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위한, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 블랜드 고정 오일이 채용될 수 있다. 부가하여, 올레인산 같은 지방산이 주사가능한 제형에 사용될 수 있다.

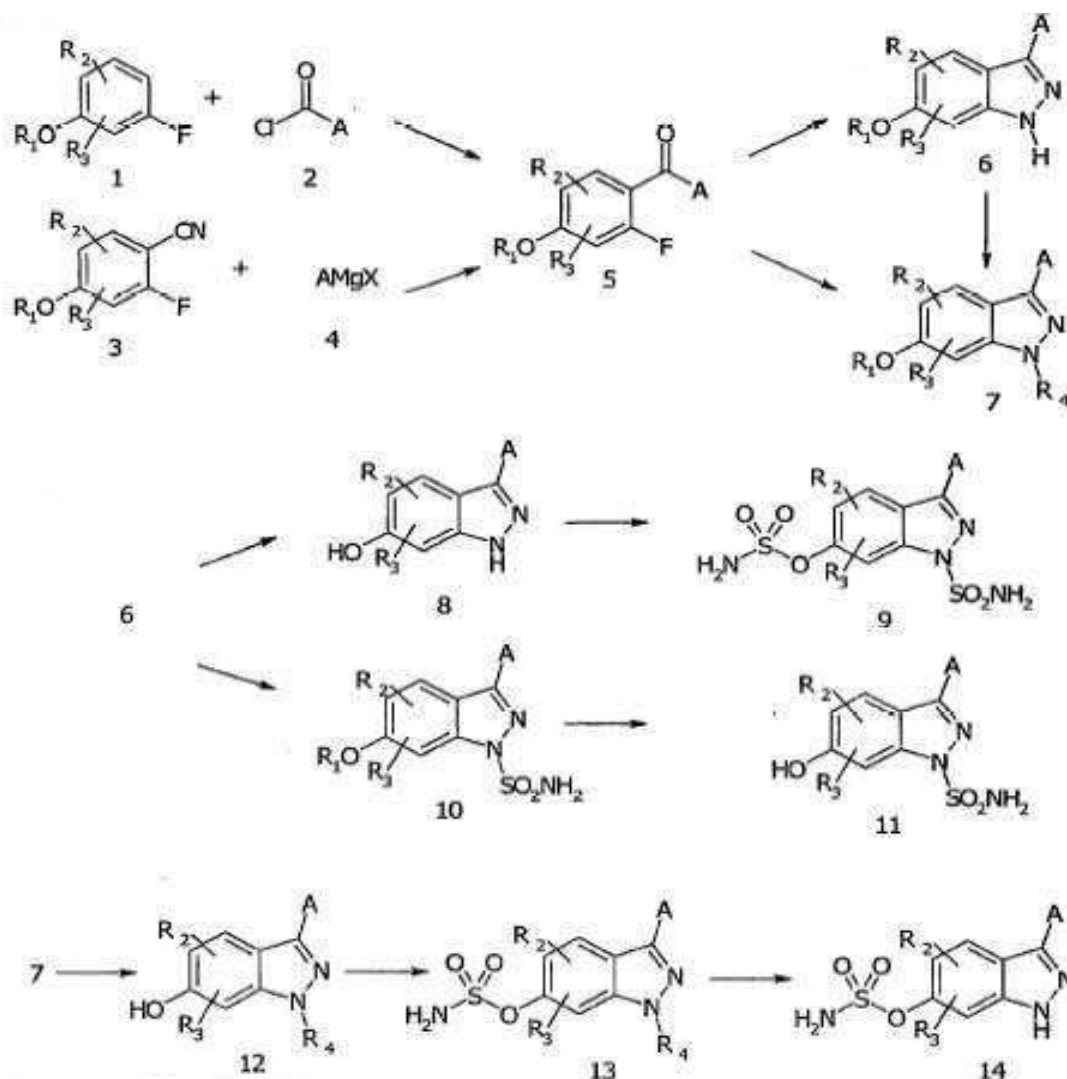
<119> 1일 당 체중의 약 0.001mg 내지 약 10mg/kg 정도의 복용 수준이 상기 언급된 질환 또는 질병의 치료 또는 예방에 유용하고, 또는 대신으로 1일 당 환자당 약 0.1mg 내지는 약 100mg이 유용하다.

<120> 단일의 복용 형태를 만들기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성성분의 양은 치료되는 숙주 및 특히 투여 양식에 의존하여 다변할 수 있을 것이다.

<121> 그러나, 어떤 특정 환자에 대한 특정한 복용 수준은 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별, 다이어트, 투여 시간, 투여 경로, 배설 비율, 약물 조합 및 치료하고자 하는 특정 질환의 심각성을 포함한 다양한 인자에 의존하는 것으로 이해될 것이다.

<122> 구조식 (I)의 인다졸 유도체는 일반적인 개략도 Ia, Ib, Ic에 따라 제조될 수 있다.

<123> 개략도 1a



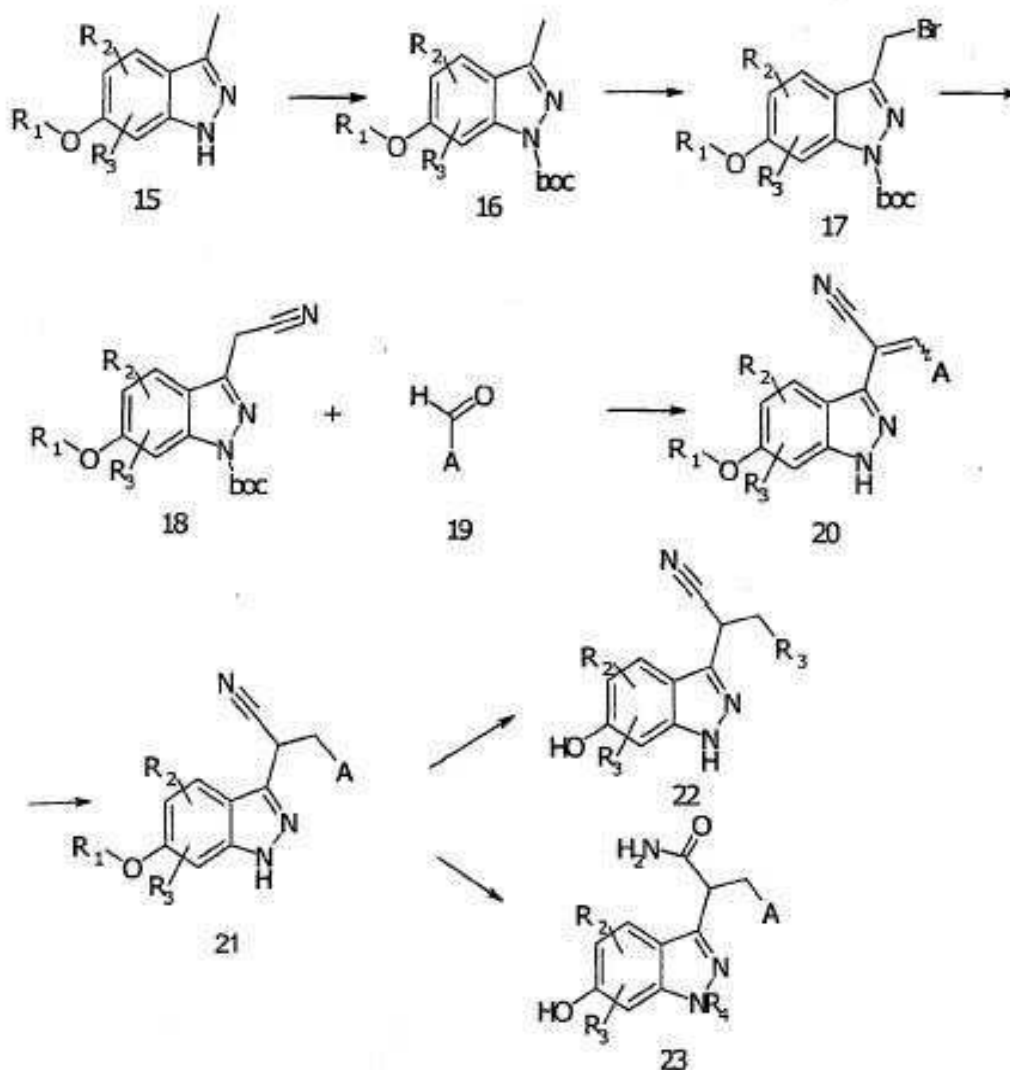
<124>
<125> (R₄ = 알킬, X = 할로젠)

<126> 상기 개략도 1a에 따르면, 플루오로아니솔 유도체 (1)은 K L Kees (J Med Chem, 29, 11, 1986, 2329-2334)에 의해 기술된 절차에 따라 프리델-크라프트 반응에 의해 구조식 (2)의 적절한 산염화물과 반응하여 케톤(5)을 형성한다. 이 케톤(5)은 또한 H. Shaffer (J Am Chem Soc, 1939, 61, 2175)에 따라 플루오로벤조니트릴 유도체 (3) 상에 알킬마그네슘 (4)의 축합에 의해 얻어질 수 있다. 케톤 (5)는 그런 다음 치환된 히드라진 또는 히드라진 수화물의 존재 하에 EtOH에서 환류되어 각각 고리화된 인다졸 (6) 및 (7)을 얻는다. 화합물 (7)은 또한 U. Lerch 및 J. König (Synthesis, 1983, 2, 157-8)에 의해 기술된 조건이나 또는 J Chung 등 (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4717-20)에 의해 기술된 조건을 사용하여 인다졸 (6)의 선택적 N-알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다.

<127> J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)에 의해 기술된 조건을 사용하여 트리브로모보란 뿐 아니라 HBr/ AcOH 또는 피리디늄 염산염으로 화합물(6) 및 (7) (만일, R₁이 메틸인 경우)의 탈메틸화 또는 W. H. Hartung (Org. React., VII, 1953, 263)에 의해 기술된 조건을 사용하여 PtO₂를 갖거나 갖지 않는 Pd/C로 화합물(6) 및 (7) (만일, R₁이 벤질인 경우)의 탈벤질화 반응으로 각각 하이드록시 인다졸 화합물(8) 및 (12)을 얻는다. 인다졸 (6)은 P. Nussbaumer (J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20)에 의해 기술된 것과 같이 수소화나트륨 및 술파모일 클로라이드로 처리함에 의해, 또는 O. Makoto (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 7047-51)에 의해 기술된 것과 같이 디메틸아세트아미드(DMAc) 내에서 술파모일 클로라이드로의 반응에 의해 직접적으로 N-술파모일화되어 (10)을 얻고, 그런 다음 탈보호되어 술파메이트 화합물 (11)을 얻는다. 탈보호된 인다졸 (8)은 디

설폰아미드화되어 (9)를 얻는다. 동일한 방법으로, 인다졸 (12)는 설폰아미드 클로라이드와 반응될 수 있어 0-설폰아미드 화합물 (13)을 얻고, 그런 다음 탈보호되어 (14)가 제공된다.

<128> 개략도 Ib

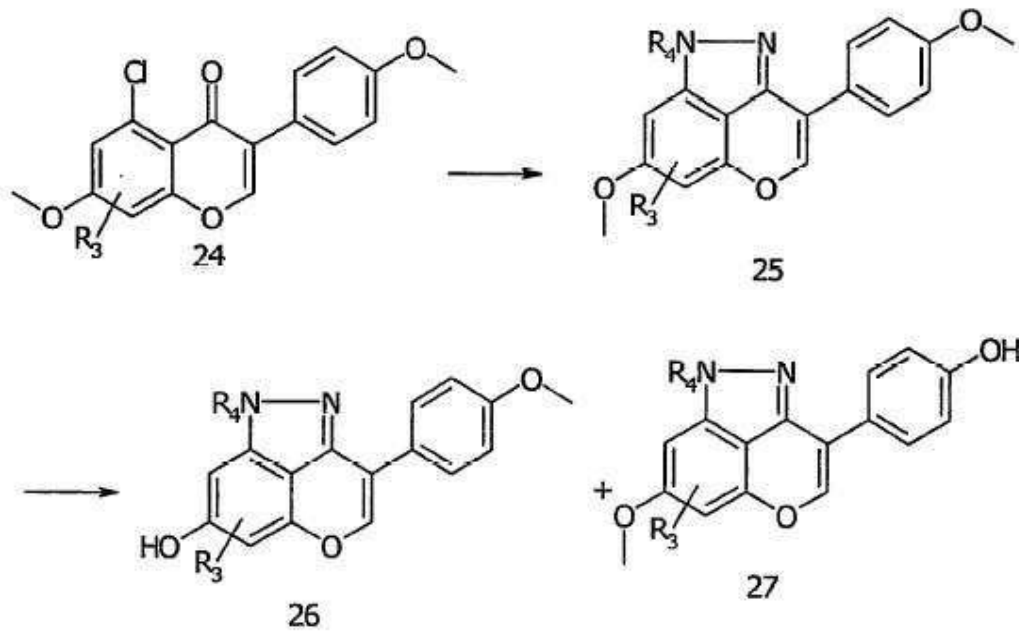


<129>

<130>

개략도 Ib에 따르면, F. Dennler (Tetrahedron, 22, 1966, 3131)에 의해 기술된 조건을 사용하여 제조된 3-메틸 인다졸 화합물 (15)는 BOC₂O, TEEA 및 DMAP와 반응(T. Ishizuki, Tetrahedron Lett., 28, 1987, 4185)되어 (16)을 얻는다. 화합물 (16)은 B. R. Henke (J. Med. Chem., 1997, 40, 17, 2706-2725)에 따라 NBS 및 과산화 벤조일과 홀-지글러 반응에 의해 브롬화되어 (17)을 제공한다. 화합물 (18)은 Ainsworth (J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5242-5243)에 의해 기술된 조건을 사용하여 KCN과 (17)의 반응에 의해 수득된다. (18)은 그런 다음 NaH/ DMF 또는 KOH/EtOH에서 알데하이드 (19)와 반응되어 M. J. Meyers (J. Med. Chem., 44, 24, 2001, 4230)에 의해 기술된 절차에 따라 (20)을 제공한다 (BOC 탈보호반응이 이 반응 중에 형성됨). 화합물 (20)은 그런 다음 EtOH 내에서 NaBH₄와 반응되어 (21)을 제공한다. J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)에 의해 기술된 조건을 사용하여 트리브로모보란 뿐 아니라 HBr/ AcOH 또는 피리디늄 염산염으로 화합물 (21)(만일, R₁이 메틸인 경우)의 탈메틸화 또는 W. H. Hartung (Org. React., VII, 1953, 263)에 의해 기술된 조건을 사용하여 PtO₂를 갖거나 갖지 않는 Pd/C로 화합물 (21)(만일, R₁이 벤질인 경우)의 탈벤질화 반응으로 니트릴 화합물 (22)를 얻는다. HBr/ AcOH로의 탈메틸화반응은 아마이드 화합물 (23)을 제공한다.

<131> 개략도 Ic

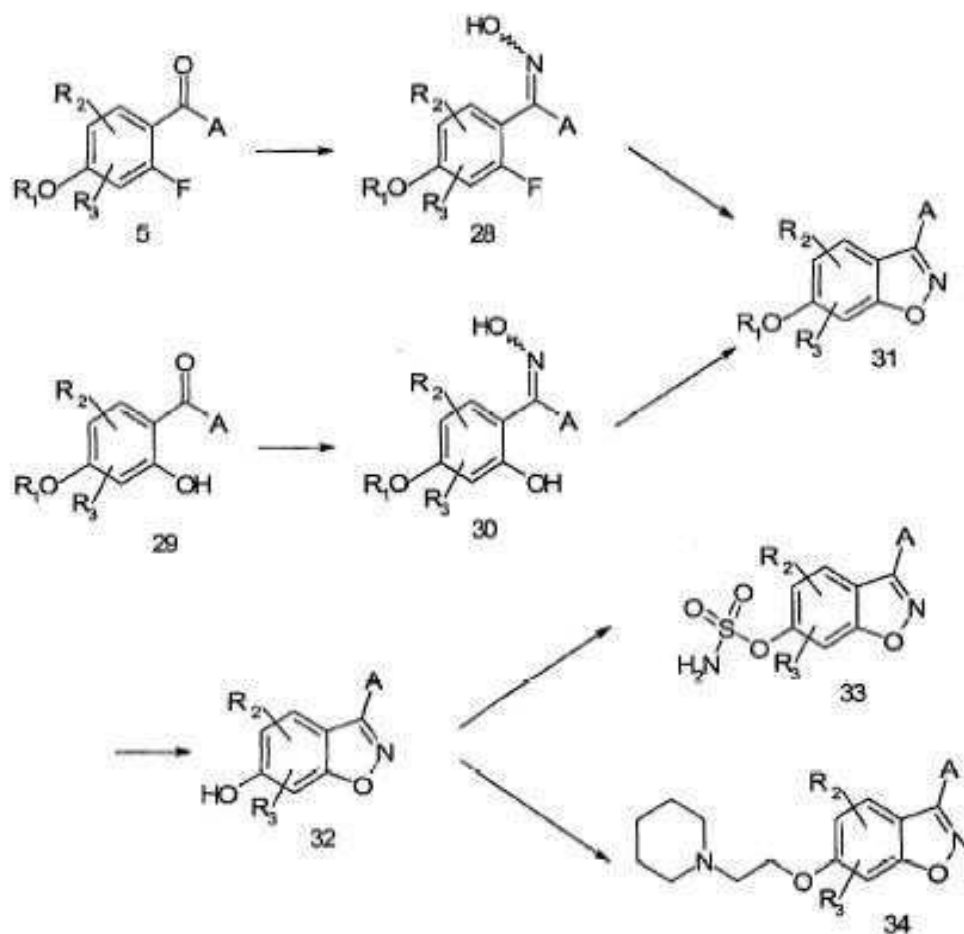


<132>

<133> 개략도 Ic 에 따르면, M. Kitagawa (Chem. Pharm. Bull., 39, 10, 1991, 2681)에 의해 기술된 조건을 사용하여 제조된 화합물 (24)는 환류하에서 히드라진 수화물 또는 알킬 또는 아릴 히드라진과 반응되어 화합물 (25)를 제공한다. 화합물 (25)는 McOmie J.F.W (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)에 의해 기술된 조건을 사용하여 CH₂Cl₂ 내에서 BBr₃의 존재하에 탈메틸화되어 화합물(26) 및 (27)을 제공한다.

<134> 구조식 (I)의 벤즈이소옥사졸 유도체는 일반적인 개략도 IIa , IIb, IIc에 따라 제조될 수 있다.

<135> 개략도 IIa



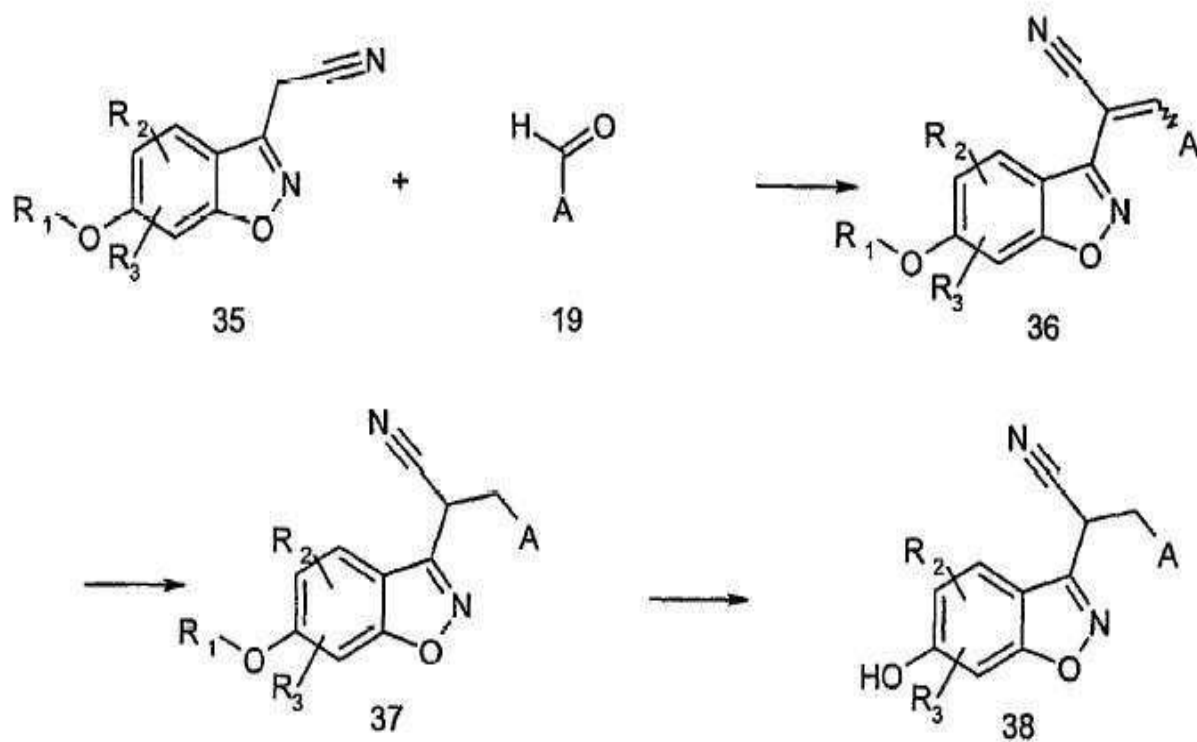
<136>

<137> 개략도 IIa에 따르면, 이미 기술된 케톤 (5) 또는 K L Kees (J Med Chem, 29, 11, 1986, 2329-2334)에 의해 기술된 프리델-크라프트 절차에 의해 얻어진 케톤 (29)은 Y. Yamanaka (Pestic. Sci., 1998, 54, 3, 223-229)에 의해 기술된 조건을 사용하여 하이드록시아민 염산염에서 환류되어 각각 개환(開環)된 옥심 (28) 및 (30)을 얻는다. 화합물 (28)은 그런 다음 환류하는 NaOH/EtOH 용액에서 고리화되고 그리고 화합물 (30)은 분자 내 미쯔노부(Mitsunobu) 반응(Synthesis, 1981, 1)을 사용하여 고리화되어 상응하는 벤즈이소옥사졸 (31)을 얻는다.

<138>

J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)에 의해 기술된 조건을 사용하여 트리브로모보란 뿐 아니라 HBr/ AcOH 또는 피리디늄 염산염으로 화합물 (31)(만일, R₁이 메틸인 경우)의 탈메틸화 또는 A. M. Felix (J. Org. Chem., 43, 1978, 4194)에 의해 기술된 조건을 사용하여 Pd/C로 화합물 (31)(만일, R₁이 벤질인 경우)의 탈벤질화 반응으로 하이드록시 벤즈이소옥사졸 화합물 (32)을 얻는다. 이 화합물 (32)는 수소화나트륨 및 술파모일 클로라이드로 처리(P. Nussbaumer., J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20)함에 의해, 또는 디메틸아세트아미드(DMAc) 내에서 술파모일 클로라이드로의 반응(O. Makoto, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51)에 의해 상응하는 설파메이트 (33)로 전환될 수 있다. 화합물 (32)는 또한 M. R. Tremblay (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 6, 1013-1024)에 의해 기술된 조건을 사용하여 1-(2-클로로에틸)피페리딘과의 반응에 의해 에테르 화합물 (34)로 전환될 수 있다.

<139> 개략도 IIb

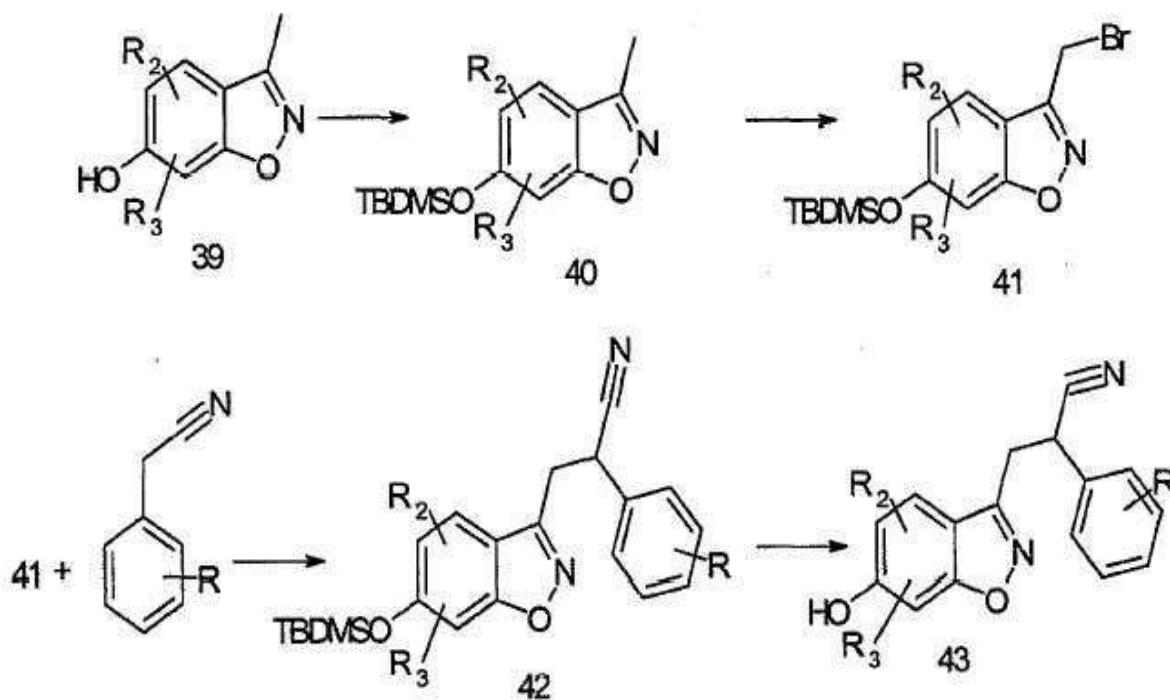


<140>

<141> 개략도 IIb에 따르면, H. Uno (Chem. Pharm. Bull., 24, 1976, 632)에 의해 기술된 조건을 사용하여 벤즈이소옥사졸 (35)은 NaH/ DMF 또는 KOH/EtOH 내에서 알데하이드 (19)와 반응되어 (36)을 제공한다. 화합물 (36)은 EtOH 내에서 $NaBH_4$ 와 반응되어 (37)을 제공한다.

<142> J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)에 의해 기술된 조건을 사용하여 트리브로모보란 뿐 아니라 HBr/AcOH 또는 피리디늄 염산염으로 화합물 (37)의 탈메틸화 반응은 하이드록시 벤즈이소옥사졸 화합물 (38)을 제공하였다.

<143> 개략도 IIc

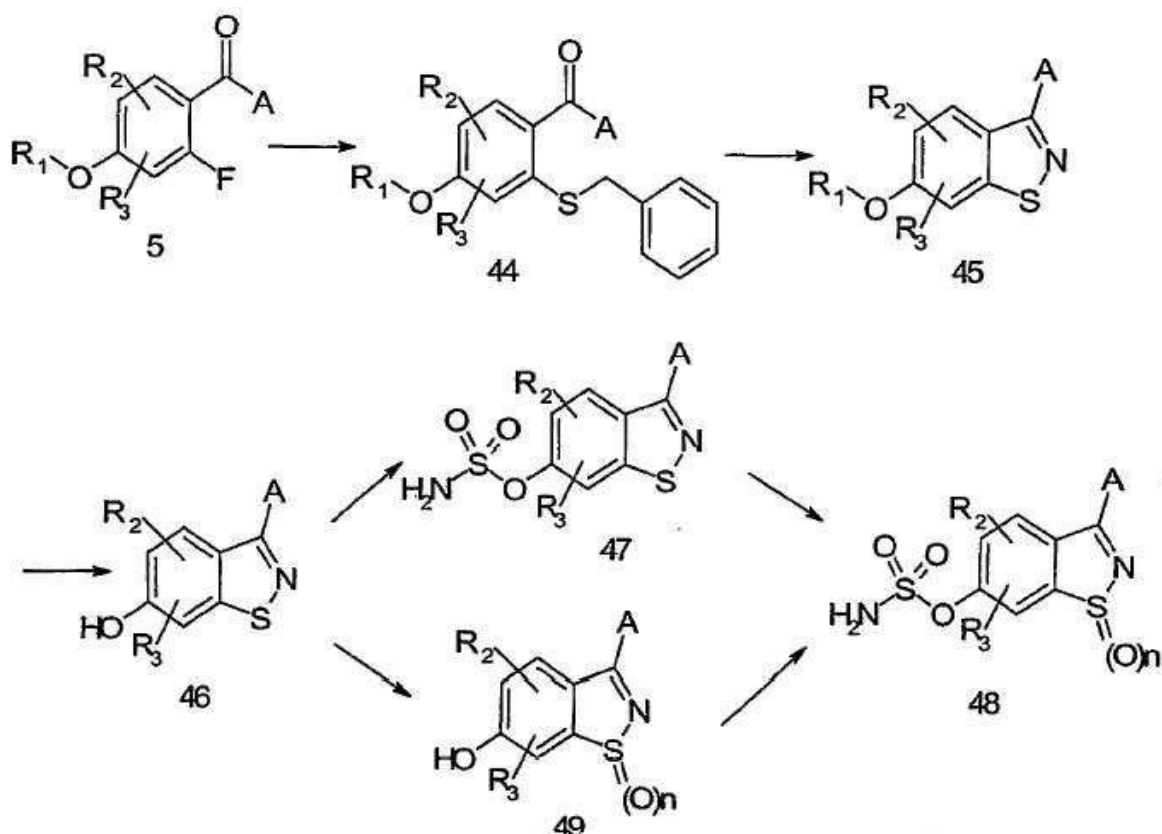


<144>

<145> 개략도 IIc에 따르면, M. A. Elkasaby (Indian J. Chem. Sect B, 1980, 19, 571)에 의해 기술된 조건을 사용하여 제조된 벤즈이소옥사졸 (39)는 이미다졸/DMF 내에서 tert-부틸디메틸실릴클로라이드로 보호(P. M. Kendall, J. Org. Chem., 44, 1979, 1421)되고, 얻어진 화합물 (40)은 NBS 및 과산화벤질 내에서 브롬화되어 (41)을 제공한다. 화합물 (41)은 LDA 및 치환된 페닐아세토니트릴과 반응되어 E. Teodori (Bioorg. Med. Chem., 7, 9, 1999, 1873-1880)에 의해 기술된 절차를 사용하여 (42)를 얻는다. E. J. Corey (J. Am. Chem. Soc, 94, 1972, 6190)에 의해 기술된 조건을 사용하여 nBuF의 존재하에서 하이드록실기의 탈보호로 화합물 (43)을 얻는다.

<146> 구조식 (I)의 벤즈이소티아졸 유도체는 일반적인 개략도 III에 따라 제조될 수 있다.

<147> 개략도 III



<148>

<149> (n = 1,2)

<150> 개략도 III에 따르면, 케톤 (5)는 페닐메탄티올과 반응되어 (44)를 제공한다. 수득된 화합물 (44)는 술페릴 클로라이드 내에서 재환류되고 암모니아 처리되어 D. M. Fink (Tetrahedron Letters, 1993, 34, 41, 6525- 6528)에 기술된 절차에 따라 고리화된 벤즈이소티아졸 (45)를 얻는다. J.F.W. McOmie (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)에 의해 기술된 조건을 사용하여 트리브로모보란 뿐 아니라 HBr/AcOH 또는 피리딘 염산염으로 화합물 (45)의 탈메틸화 반응은 하이드록시 벤즈이소티아졸 화합물(46)을 제공하였다. 이들 화합물(46)은 수소화나트륨 및 술페모일 클로라이드로 처리(P. Nussbaumer., J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20)함에 의해, 또는 디메틸아세트아미드(DMAc) 내에서 술페모일 클로라이드로의 반응(O. Makoto, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51)에 의해 상응하는 설파메이트 (47)로 전환될 수 있다.

<151> S. Grivas 및 E. Ronne (Acta Chemica Scandinavia, 1995, 49, 225-229)에 의해 기술된 조건에 따라, 트리플루오르초산 내에서 과산화수소에 의한 이들 화합물(46) 및 (47)의 산화는 각각 단일 및/또는 이중산화된 벤즈이소티아졸 (49) 및 (48)을 제공한다. 화합물 (49)는 술페모일화될 수 있어 (48)을 제공한다..

<152> 일반적인 개략도 I, II 및 III은 치환체 R₁O가 헤테로사이클 고리의 위치 6-에 있는 화합물(I)의 합성을 상세하게 설명한다. 그러나, 치환체 R₁O가 헤테로사이클 고리의 위치 4-, 5- 또는 7-에 있는 화합물(I)도 상기에 기술된 절차를 사용하여 제조될 수 있는 것으로 여겨질 것이다.

실시예

- <153> 다음의 실시예는 본 발명을 상세하게 설명하기 위한 것이지만 그 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.
- <154> **아세트펜 (5)의 조제**
- <155> **실시예 1: 4-벤질옥시-2-플루오로벤조니트릴**
- <156> 아세트니트릴 내에 2-플루오로-4-하이드록시-벤조니트릴 (98 g, 0.68 mol) 및 K_2CO_3 (94 g, 0.68 mol)의 혼합물에 벤질 클로라이드 (86.6 g, 0.68 mol)가 추가되었다. 혼합물은 밤새도록 실온에서 교반되었고, 그리고 반응물은 TLC(톨루엔/ AcOEt 8/2) 분석되었다. 혼합물 여과되고, 진공 하에서 농축되고 그리고 헵탄으로부터 결정화되어 147g의 고체를 수득하였다(95 %).
- <157> 1H -NMR (DMSO d_6): 5.25 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.30-7.60 (m, 5H), 7.75 (t, 1H).
- <158> 2-플루오로-4-하이드록시-벤조니트릴:
- <159> 시클로헵틸 (2-플루오로-4-하이드록시페닐) 메타논
- <160> 1-아다만틸 (2-플루오로-4-하이드록시페닐) 메타논
- <161> 으로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:
- <162> **실시예 2; 시클로헵틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논**
- <163> (71 %).
- <164> 1H -RMN (CDCl₃): 1.10-2.00 (m, 12H), 3.50 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.85 (dt, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.30-7.60 (m, 6H).
- <165> **실시예 3: 1-아다만틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논**
- <166> (38%)
- <167> 1H -NMR (DMSO d_6): 1.30-2.30 (m, 15H), 5.20 (s, 2H), 6.85 (dt, 1H), 7.12(dd, 1H), 7.20-7.60 (m, 6H).
- <168> **실시예 4: 시클로헵틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논**
- <169> THF (20 ml) 내에서 마그네슘 (19 g, 0.79 mol) 및 요오드 (촉매 양)의 현탁액이 N₂ 하에서 환류되었다. THF (400 ml) 내 시클로헵틸브로마이드 (110 g, 0.738 mol)의 용액이 서서히 추가되었다. 혼합물은 모든 마그네슘이 소진될 때까지 환류되었고, 그런 다음 30℃로 냉각되고 그리고 THF (600 ml) 내 4-벤질옥시-2-플루오로벤조니트릴 (129g, 0.56mol)의 용액에 추가되었다. 반응물은 50℃에서 밤새도록 교반되었고, 그리고 나서 수성 NH₄Cl 및 얼음에 의해 정지되고, 에틸 아세테이트로 추출되고, 그리고 브라인으로 수세되었다. 혼합물은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 진공 하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 9/1)에 의한 정제로 60g의 산물(35 %, 고체로)을 얻었다.
- <170> 1H -NMR (DMSO d_6): 1.40-2.00 (m, 8H), 3.58 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.85-7.20(m, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H), 7.80 (t, 1H).
- <171> 시클로헥실클로라이드로 시클로헵틸브로마이드를 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <172> **실시예 5: 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논**
- <173> (35%). mp 78℃.
- <174> 1H -NMR (DMSO d_6): 1.00 to 2.00 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.90-7.10(m, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 7.75 (t, 1H).
- <175> **실시예 6: 1-아다만틸 (2-플루오로-4-하이드록시페닐) 메타논**

- <176> 1,2-디클로로에탄 (DCE, 250 ml) 내 AlCl_3 (45 g, 0.337 mol)의 혼합물에 DCE (150 ml) 내 1-아다만틸 카르보닐 클로라이드 (36.6 g, 0.228 mol)가 0℃에서 부가되었다. DCE (100 ml) 내 3-플루오로페놀 (21 g, 0.183 mol)이 0℃에서 서서히 부가되었다. 반응물은 TLC (헵탄/톨루엔 50/50)되었다. 혼합물은 HCl 2N 상에 부어지고 AcOEt, 그리고, NaHCO_3 및 브라인으로 수세되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고 여과되어 진공 하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피(헵탄/톨루엔 8/2)에 의한 정제로 27 g의 1-아다만틸 (2-플루오로-4-하이드록시페닐) 메타논을 얻었다(48% 고체로).
- <177> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, d_6): 1.30 (m, 15H), 5.97 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H).
- <178> 1-아다만틸 카르보닐 클로라이드로 시클로헵탄 카르보닐 클로라이드를 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <179> **실시예 7: 시클로헵틸 (2-플루오로-4-하이드록시페닐) 메타논**
- <180> (60 %).
- <181> $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.20-2.00 (m, 12H), 3.58 (m, 1H), 6.70-6.90 (m, 2H), 7.90-8.10 (m, 1H), 12.45 (s, 1H).
- <182> 1-아다만틸 카르보닐 클로라이드로 시클로헵탄 카르보닐 클로라이드를 그리고 3-플루오로페놀로 3-플루오로아니솔을 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <183> **실시예 8: 시클로헵틸 (4-메톡시-2-플루오로페닐) 메타논**
- <184> (45 %).
- <185> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40-2.00 (m, 12H), 1.9 (3, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.50 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H).
- <186> 3-플루오로페놀:
- <187> 3-플루오로아니솔
- <188> 3,5-디메톡시-크로로벤젠
- <189> 으로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:
- <190> **실시예 9: 1-아다만틸 (4-메톡시-2-플루오로페닐) 메타논**
- <191> (15 %).
- <192> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-2.30 (m, 15H), 3.85 (s, 3H), 6.60 (2d, 1H), 6.70 (2d, 1H), 7.70 (t, 1H).
- <193> **실시예 10: 1-아다만틸 (2-클로로-4,6-디메톡시페닐) 메타논**
- <194> (22 %).
- <195> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , d_1): 1.60-2.10 (m, 15H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.50 (s, 1H).
- <196> 3,4-디메톡시-플루오로벤젠을 3-플루오로페놀로 그리고 시클로헥산 카르보닐 클로라이드를 1-아다만틸 카르보닐 클로라이드로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <197> **실시예 11: 시클로헥실 (2-플루오로-4-하이드록시-5-메톡시페닐) 메타논**
- <198> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, d_6): 1.00-2.00 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).
- <199> **인다줄 (6), (7), (8) 및 (12)의 조제**
- <200> **실시예 12: 6-벤질옥시-3-시클로헵틸-1H-인다줄**
- <201> 히드라진 수화물 (50 ml) 내에 시클로헵틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 (40 g, 0.13 mol)의 혼합물이

밤 세워 환류되었다. 실온으로 냉각 후, 고체는 여과되고, EtOAc에 용해되고 그런 다음 수성 NH_4Cl 및 브라인으로 수세되었다. 용액은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 진공 하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc 9/1)에 의한 정제로 기대 산물(13 g, 45 % 고체)을 얻었다.

<202> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1.40-2.20 (m, 8H), 3.34 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20-7.53 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 9.40 (s, 1H).

<203> 시클로펜틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논을

<204> 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논

<205> 시클로헵틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논

<206> 1-아다만틸 (4-메톡시-2-플루오로페닐) 메타논

<207> 시클로헵틸 (4-메톡시-2-플루오로페닐) 메타논

<208> 으로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:

<209> **실시예 13: 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸**

<210> (58 %).

<211> $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.10-2.10 (m, 10H), 2.95 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20-7.55 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 12.32 (s, 1H).

<212> **실시예 14: 6-벤질옥시-3-시클로헵틸-1H-인다졸**

<213> (85 %).

<214> $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1.20-2.10 (m, 12H), 2.55 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H).

<215> **실시예 15 : 3-(1-아다만틸)-6-메톡시-1H-인다졸**

<216> (30 %).

<217> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-2.70 (m, 15 H), 3.85 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

<218> **실시예 16: 3-시클로헵틸-6-메톡시-1H-인다졸**

<219> (45 %).

<220> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40-2.30 (m, 12H), 3.22 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.65-6.90 (m, 2H), 7.58 (d, 1H).

<221> 1-(4-벤질옥시페닐)히드라진 (KJ. Duffy, J Med Chem 2001, 44, 22, 3730-3745에 따라 제조됨)으로 히드라진 수화물을 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:

<222> **실시예 17: 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1-(4-벤질옥시페닐)-1H-인다졸**

<223> (66%).

<224> $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1.15-2.05 (m, 10H), 2.95 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25-7.58 (m, 5H), 7.65 (d, 1H).

<225> 시클로펜틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논을 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논으로 그리고 히드라진 수화물을 메틸히드라진 또는 벤질히드라진으로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여, 다음의 화합물이 각각 수득되었다:

<226> **실시예 18: 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1-메틸-1H-인다졸**

- <227> (66%).
- <228> ^1H -RMN (DMSO d_6): 1.15-2.05 (m, 10H), 2.95 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25-7.58 (m, 5H), 7.65 (d, 1H).
- <229> **실시예 19: 1-벤질-6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸**
- <230> (76%).
- <231> ^1H -RMN (DMSO d_6): 1.15-2.05 (m, 10H), 2.95 (dt, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.15-7.65 (m, 10H), 7.65 (d, 1H).
- <232> **실시예 20: 터시오-부틸-6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-카르복실레이트**
- <233> 0℃에서 아세토니트릴 (340 ml) 내 디-tert-부틸디카보네이트 (36.38 g, 0.166 mol)가 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸 (42.50 g, 0.138 mol), TEA (22 ml, 0.152 mol), 아세토니트릴 (460 ml) 및 DMAP (3.40 g, 0.027 mol)의 혼합물에 추가되었다.
- <234> 이 혼합물은 밤 세워 실온에서 교반되고 그런 다음 진공하에서 농축되고, 에틸 아세테이트로 희석되고, 물로 수세되고 HCl 2N로 pH 2으로 산성화되었다. 혼합물 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 디이소프로필 에테르에 희석되었고, 기대된 산물이 결정화되었다 (44.50 g, 수율 79 %).
- <235> ^1H -NMR (DMSO d_6) : 1.15-2.05 (m, 19H), 3.00 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (d, 2H).
- <236> **실시예 21: 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1H-인다졸**
- <237> 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1H-인다졸이 40℃에서 EtOH (60 ml) 내 NaOH (1.64g, 41 mmol) 및 1-(2-클로로에틸) 피페리딘과 함께 1 시간 동안 가열되었다. 반응은 TLC (톨루엔/디옥산: 7/3) 시험에 의해 검사되고, 반응이 완료되었을 때 혼합물은 실온으로 냉각된다. 혼합물은 NH_4Cl 로 중지되고 AcOEt로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고 여과되어 진공 하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피(톨루엔/1,4-디옥산 7/3)에 의한 정제로 기대 산물을 얻었다(600 mg, 8% 고체로).
- <238> ^1H -RMN (DMSO d_6): 1.40-2.40 (m, 14H), 2.50-2.80 (m, 2H), 3.10-3.60 (m, 5H), 4.30 (t, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.60 (d, 1H).
- <239> 4-브로모벤질브로마이드로 1-(2-클로로에틸)피페리딘을 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <240> **실시예 22: 6-벤질옥시-1-(4-브로모벤질)- 3-시클로펜틸-1H- 인다졸**
- <241> ^1H -RMN (DMSO d_6): 1.50-2.20 (m, 8H), 3.38 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.05-7.55 (m, 10H), 7.60 (d, 1H).
- <242> **실시예 23: 3-시클로펜틸-1H-인다졸-6-올**
- <243> 에탄올 (130 ml) 내 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1H-인다졸 (13 g, 0.102 mol), Pd/C (5%, 0.65 g) 및 PtO_2 (결정의 양)의 혼합물이 실온에서 수소 분위기 하에서 교반되었다. 반응은 TLC (헵탄/EtOAc 50/50)에 의해 검사되었다. 반응이 완료되었을 때, 혼합물은 Celite® 상에서 여과되고 진공 하에서 농축되었다. CH_2Cl_2 /헵탄으로부터 결정화하여 7.2 g의 백색결정을 얻었다(85 %). mp 175℃.
- <244> ^1H -NMR (DMSO, d_6): 1.40-2.20 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).
- <245> 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1H-인다졸을:

- <246> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸
- <247> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1-메틸-1H-인다졸
- <248> 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1-(4-벤질옥시페닐)-1H-인다졸
- <249> 6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1H-인다졸
- <250> 6-벤질옥시-1-(4-브로모벤질)-3-시클로펜틸-1H-인다졸
- <251> 1-벤질-6-벤질옥시-3-시클로펜틸-1H-인다졸
- <252> 터시오-부틸-6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-카르복실레이트
- <253> 로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:
- <254> **실시예 24: S-시클로헥실-1H-인다졸-6-올**
- <255> (85%). mp 147°C.
- <256> ¹H-RMN (DMSO d₆): 1.10-2.10 (m, 10H), 2.90 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).
- <257> **실시예 25: 3-시클로헥실-1-메틸-1H-인다졸-6-올**
- <258> (75%). mp 205°C.
- <259> ¹H-RMN (DMSO d₆): 1.20-2.00 (m, 10H), 2.92 (dt, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 9.58 (s, 1H).
- <260> **실시예 26: 3-시클로펜틸-1-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-6-올**
- <261> (54%). mp 178°C.
- <262> ¹H-RMN (DMSO d₆): 1.50-2.20 (m, 8H), 3.40 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).
- <263> **실시예 27: 3-시클로펜틸-1-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1H-인다졸-6-올, 하이드로클로라이드**
- <264> (90%). mp 120°C.
- <265> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.15-2.30 (m, 14H), 2.90 (m, 2H), 3.20-3.60 (m, 5H), 4.68 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).
- <266> **실시예 28: 1-(4-브로모벤질)-3-시클로펜틸-1H-인다졸-6-올**
- <267> (90%). mp 147°C.
- <268> ¹H-RMN (DMSO d₆): 1.45-2.30 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 4H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H).
- <269> **실시예 29: 1-벤질-3-시클로헥실-1H-인다졸-6-올**
- <270> (40%) mp 154°C
- <271> ¹H-NMR (CDCl₃): 1.10-2.40 (m, 10H), 3.03 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.00-7.35 (m, 5H), 7.60 (d, 1H).
- <272> **실시예 30: 터시오-부틸-3-시클로헥실-6-하이드록시-1H-인다졸-1-카르복실레이트**
- <273> (87%) mp 124°C

- <274> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) ; 1.20-2.05 (m, 19H), 2.95 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).
- <275> **실시예 31: 3-(1-아다만틸)-1H-인다졸-6-올, 하이드로클로라이드**
- <276> 초산 (10 ml) 내 40 % HBr 내의 3-(1-아다만틸)-6-메톡시-1H-인다졸 (210 mg, 0.75 mol)의 혼합물이 70°C에서 밤새도록 가열되었다. 혼합물은 얼음 위에 부어지고, NaHCO_3 의 용액으로 중화되고, 그런 다음 AcOEt로 추출되고, 그리고 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 여과되고, 진공 하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 50/50)에 의한 정제로 200mg의 산물을 얻었다. 고체는 Et₂O로부터 HCl 염으로 결정화되었다. 결정은 여과되고 에테르로 수세되어 160mg의 염을 수득하였다 (80 %). mp 140°C.
- <277> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.00-2.60 (m, 15H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.55 (d, 1H).
- <278> 3-시클로헥틸-6-메톡시-1H-인다졸로 3-(1-아다만틸)-6-메톡시-1H-인다졸을 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <279> **실시예 32: S-시클로헥틸-1H-인다졸-6-올, 하이드로클로라이드**
- <280> (60 %). mp 95°C.
- <281> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.00 (m, 12H), 3.1 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.60 (d, 1H).
- <282> **1H-인다졸 술폰아미드 (9), (10), (11), (13) 및 (14)의 조제**
- <283> **실시예 33: 6-벤질옥시-B-시클로헥틸-1H-인다졸-1-술폰아미드**
- <284> 술파모일 클로라이드 (2.9 g, 25 mmol)가 N,N-디메틸아세트아미드 (40 ml) 내 6-벤질옥시-3-시클로헥틸-1H-인다졸 (6) (4 g, 1.75 mmol)의 용액에 0°C에서 부가되었다. 혼합물은 0°C에서 3시간 동안 교반되었다. AcOEt로 추출되고난 후, 유기상은 NH_4Cl 용액 및 브라인으로 수세되었다. 이것은 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 여과되고, 진공 하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제 후 EtOH로부터 결정화하여 1.2 g의 황색 결정을 얻었다 (24 %).
- <285> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.00 (m, 12H), 2.58 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.65-7.00 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (s, 2H).
- <286> 6-벤질옥시-3-시클로헥틸-1H-인다졸을:
- <287> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸
- <288> 3-시클로헥실-1H-인다졸-6-올
- <289> 3-시클로헥실-1-메틸-1H-인다졸-6-올
- <290> 1-벤질-3-시클로헥실-1H-인다졸-6-올
- <291> 터시오-부틸-6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-카르복실레이트
- <292> 로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:
- <293> **실시예 34: 6-벤질옥시-B-시클로헥실-1H-인다졸-1-술폰아미드**
- <294> (100%).
- <295> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10 내지 2.10 (m, 10 H), 3.05 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.25-7.60 (m, 6H), 7.80 (d, 1H), 8.35 (s, 2H).
- <296> **실시예 35: 1-(아미노술폰닐)-3-시클로헥실-1H-인다졸-6-일-술폰메이트**
- <297> (40%). mp 213°C.
- <298> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.10 (m, 10H), 3.13 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (s,

2H), 8.50 (s, 2H).

<299> 실시예 36: 3-시클로헥실-1-메틸-1H-인다졸-6-술폰아미드

<300> (84%). mp 188°C.

<301> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.20-2.10 (m, 10H), 3.03 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.00 (s, 2H).

<302> 실시예 37: 1-벤질-3-시클로헥실-1H-인다졸-6-일-술파메이트

<303> (85%) mp 188°C

<304> ¹H-NMR (DMSO d₆) : 1.10-2.10 (m, 10H), 3.04 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (m, 5H), 5.53 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (s, 2H).

<305> 실시예 38: 터시오-부틸-6-[(아미노술폰닐)옥시]-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-카르복실레이트

<306> (46%) mp 128°C

<307> ¹H-NMR (DMSO d₆) : 1.20-2.10 (m, 19H), 3.10 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.90-8.05 (m, 2H), 8.11 (s, 2H).

<308> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸을:

<309> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-술폰아미드

<310> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-술폰아미드로 대체하는 외에는 실시예 21과 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:

<311> 실시예 39: 3-시클로헥실-6-하이드록시-1H-인다졸-1-술폰아미드

<312> mp 155°C.

<313> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.20-2.00 (m, 12H), 2.60 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H).

<314> 실시예 40: 3-시클로헥실-6-하이드록시-1H-인다졸-1-술폰아미드

<315> mp 162°C.

<316> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.10-2.10 (m, 10H), 3.00 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.22 (s, 2H), 10.05 (s, 1H).

<317> 실시예 41: 3-시클로헥실-1H-인다졸-6-일-술파메이트

<318> 터시오-부틸-6-[(아미노술폰닐)옥시]-3-시클로헥실-1H-인다졸-1-카르복실레이트(4.00g, 10.12 mmol), 물 (10 ml), 디옥산 (30 ml) 및 몇 방울의 진한 HCl (30%)의 혼합물이 밤새도록 교반되고 물에 부어 졌다. 여과에 의해 침전물이 수거되어 기대 산물을 수득하였다. 톨루엔으로부터 결정화하여 백색결정을 얻었다 (1.25 g, 48 %)

<319> ¹H-NMR (DMSO d₆) ; 1.10-2.10 (m, 10H), 3.04 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (s, 2H).

<320> 3-브로모메틸-1H-인다졸 (16), (17) 및 (18)의 조제

<321> 실시예 42: 1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-6-메톡시-3-메틸-1H-인다졸

<322> 아세트니트릴 내에 디-tert-부틸-디카보네이트가 0°C에서 6-메톡시-3-메틸-1H-인다졸 (F. Denner, Tetrahedron, 22, 1966, 3131-3139에 기술된 절차에 따라 제조됨) (26.27 g, 0.162 mol), 아세트니트릴 (200 ml), 트리에틸아민 (25 ml, 0.178 mol), DMAP (3.96 g, 0.0324 mol)와 함께 혼합되었다. 혼합물은 실온에서 밤새도록 교반되었다. 아세트니트릴은 진공 하에서 농축되었다. 혼합물 에틸아세테이트로 추출되고 진한 HCl로 pH = 2로 산성화되고, Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 여과되고 디이소프로필에테르 상에 놓였다. 23.9 g의 기대 산물이

수득되었다 (고체로, 59 %).

<323> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.60 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

<324> **실시예 43: 1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-6-메톡시-3-브로모-메틸-1H-인다졸**

<325> 1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-6-메톡시-3-메틸-1H-인다졸 (25.2 g, 0.096 mol)이 CCl_4 에 용해되고 과산화 벤질 (2.33 g, 9.6 mmol)과 혼합되었다. N-브로모석신이미드 (NBS, 18.8 g, 0.109 mol)가 이 혼합물에 서서히 첨가되고 환류 하에 밤새도록 가열되었다. 혼합물 실온으로 냉각되고 Celite® 상에서 여과되고, 여액은 진공 하에서 농축되고 톨루엔으로 액체를 증발하게 하였다. 10.5 g의 기대 산물이 수득되었다 (32 %, 오일 상으로).

<326> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.65 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H)

<327> **실시예 44: {1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일} 아세토니트릴**

<328> 23 ml의 H_2O 내 KCN (5.73 g, 88 mmol)이 80 ml의 에탄올 내 1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-6-메톡시-3-브로모메틸-1H-인다졸 (10.5 g, 30.08 mmol)에 0°C에서 점적 부가되고, 실온에서 1시간 30분 동안 교반되었다. 혼합물은 물에 따워지고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 디이소프로필 에테르에서 농축 및 침전으로 기대 산물을 얻었다 (4.42 g, 50 % 고체로).

<329> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.65 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

<330> **(1H-인다졸-3-일)아세토니트릴 (20), (21) 및 (22)의 조제**

<331> **실시예 45: 2-(Z/E)-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(4-메톡시 페닐)프로프-2-엔 니트릴**

<332> 3.5 ml의 물 및 7.1 ml 에탄올 내에서 40 %의 KOH의 용액이 에탄올 내 p-에니스알데하이드 (2.06 ml, 16.9 mmol) 및 {1-[(tert-부톡시카르보닐)옥시]-6-메톡시-1H-인다졸-3-일}아세토니트릴에 점적 부가되었다. 반응이 완료되었을 때, 혼합물이 여과되어 3.53 g의 기대 산물이 수득되었다 (77 % 고체로).

<333> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.35 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.70-7.20 (m, 4H), 7.85-8.15 (m, 4H).

<334> p-에니스알데하이드를 시클로헥산 카르복스알데하이드로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:

<335> **실시예 46: 2-(Z/E)-3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)프로프-2-엔 니트릴**

<336> (55.4%).

<337> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-1.80 (m, 10H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 13.20 (s, 1H).

<338> **실시예 47: 2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐)프로판니트릴**

<339> 에탄올에 용해된 2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔니트릴 (3.53 g, 11.56 mmol)에 NaBH_4 (0.66 g, 17 mmol)가 점적 부가되었다. 혼합물은 70°C에서 밤새도록 교반되었고 그런 다음 물에 부어지고, 진한 HCl로 산성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되고 여과 및 농축되었다. 오일은 에탄올 및 디이소프로필 에테르에서 침전되어 기대 산물을 수득하였다 (3.18 g, 백색분말로 85.3 %).

<340> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.56 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.26 (t, 1H), 6.90-7.30 (m, 6H), 7.97 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).

<341> 2-(Z/E)-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔 니트릴을 2-(Z/E)-3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)프로프-2-엔 니트릴로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다;

<342> **실시예 48: 3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)프로판니트릴**

<343> (97.5 %).

<344> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 0.85-2.45 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 12.85 (s, 1H).

<345> **실시예 49: 3-시클로헥실-2-(6-하이드록시-1H-인다졸-3-일) 프로판니트릴**

<346> 3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일) 프로판니트릴 (1.61 g, 5.68 mmol)이 CH_2Cl_2 에 용해되고 빙조로 냉각되었다. $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1M (8.6 ml, 8.52 mmol)이 이 혼합물에 추가되고, 50°C에서 교반되고, 그런 다음, 포화된 NaHCO_3 용액 상에 따워지고, 에틸아세테이트로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고, 여과되고, 진공 하에서 농축되고 그리고 플래쉬 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2)에 의해 정제되었다. EtOH로부터 결정화로 780 mg의 백색 결정을 얻었다 (51 %). mp 175°C.

<347> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 0.80-2.05 (m, 13H), 4.65 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).

<348> **프로판아미드 (23)의 조제**

<349> 3-(1-아다만틸)-6-메톡시-1H-인다졸을:

<350> 2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐) 프로판니트릴

<351> 3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일) 프로판니트릴

<352> 로 대체하는 외에는 실시예 27에서와 같은 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다;

<353> **실시예 50: 2-(1-아세틸-6-하이드록시-1H-인다졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐) 프로판아미드**

<354> (7.7 %). mp = 152°C.

<355> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 2.22 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85-7.05 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 12.53 (s, 1H).

<356> **실시예 51: 3-시클로헥실-2-(6-하이드록시-1H-인다졸-3-일) 프로판아미드**

<357> (34 %). mp = 199°C.

<358> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 0.70 -2.10 (m, 13H), 3.90 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

<359> **1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸 (25), (26) 및 (27)의 조제**

<360> **실시예 52: 7-메톡시-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라노[4,3,2-cd] 인다졸**

<361> 시클로펜틸(4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논을 5-클로로-7-메톡시-3-(4-메톡시페닐)-4H-크롬엔-4-원 (Kitagawa Chem Pharm Bull, 39, 1991, 2681에 따라 제조됨)로 대체하는 외에는 실시예 12에서와 같은 동일한 절차를 사용하여 기대 산물이 수득되었다 (고체로, 84%).

<362> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, d_6): 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.80 (s, 1H).

<363> 3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일) 프로판니트릴을 7-메톡시-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라노[4,3,2-cd] 인다졸로 대체하는 외에는 실시예 49에서와 같은 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다

<364> **실시예 53: 3-(4-메톡시-페닐)-1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸-7-올, 하이드로클로라이드**

<365> (26 %). mp 255°C.

- <366> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.55 (s, 3H), 6.63 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).
- <367> **실시예 54: 3-(4-하이드록시-페닐)-1H-피라노[4,3,2-cd]인다졸-7-올, 하이드로클로라이드**
- <368> (15 %). mp 111°C.
- <369> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 6.45 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).
- <370> **옥심 (28) 및 (30)의 조제**
- <371> **실시예 55: 1-아다만틸(2-클로로-4,6-디하이드록시페닐)메타논**
- <372> CH_2Cl_2 내 보론 트리브로마이드 1M이 1-아다만틸-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐) 메타논 (7 g, 21.0 mmol) 및 CH_2Cl_2 (30 ml)의 용액에 추가되었다. 혼합물은 밤새도록 데워지고 그런 다음 물에 따워지고 에틸 아세테이트로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고 진공 하에서 농축되어 기대 산물을 수득하였다 (1.9 g, 30 %).
- <373> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.00-1.90 (m, 15H), 6.25 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 10.00 (s, 2H).
- <374> **실시예 56: 1-아다만틸(2-클로로-4,6-디하이드록시페닐) 메타논 옥심**
- <375> 1-아다만틸-(2-클로로-4,6-디하이드록시페닐)메타논 (1.9 g, 6.2 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (100 g) 및 피리딘 (50 ml)이 4 시간 동안 환류되었다. 혼합물은 진공 하에서 농축되고, 물에 따워지고, 에틸 아세테이트로 추출되고, HCl 1N로 수세되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고 그리고 진공 하에서 농축되어 조 산물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (AcOEt/톨루엔 3/7)로 순수 옥심을 얻었다 (1 g 고체로, 50%).
- <376> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.50-2.00 (m, 15H), 6.24 (s, 1H), 6.28 (s, 1H).
- <377> 1-아다만틸-(2-클로로-4,6- 디하이드록시페닐) 메타논을:
- <378> 1-아다만틸-(4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논
- <379> 시클로헥틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논
- <380> 으로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:
- <381> **실시예 57: 1-아다만틸-(4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 옥심**
- <382> (32%).
- <383> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.20 (m, 15H), 5.10 (s, 2H), 6.80 (dt, 1H), 6.90-7.17 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 10.55 (s, 1H).
- <384> **실시예 58; 시클로헥틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 옥심**
- <385> (60%).
- <386> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10-2.00 (m, 12H), 2.10-2.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.67-6.85 (m, 1H), 6.90-7.15 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H), 10.47 (s, 1H).
- <387> **벤즈이소옥사졸 (31), (32) 및 (34)의 조제**
- <388> **실시예 59: 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸**
- <389> 온수 (100 ml) 내 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (11.7 g)의 용액이 시클로헥틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 (20.22 g, 64.7 mmol) 및 EtOH (54 ml)의 혼합물에 부어졌다. 물(54 ml) 내 소듐 하이드록사이드 (11.13 g, 0.278 mol)의 용액이 그런 다음 환류가 허용되는 한 빠르게 추가되었다. 반응 혼합물은 12시간 동안 가열되고, 그런 다음 대부분의 EtOH이 증류에 의해 제거되었다. 잔사에 물 (54 ml) 내의 포타슘 하이드록사이드 (8.7 g, 0.155 mol)의 용액이 추가되었다. 혼합물은 2시간 동안 환류되었고, 그런 다음 약 6°C로 냉각되고 격렬하게 교반되었다. 백색 고체가 수득되어, 물로 완전하게 수세되고 디이소프로필 에테르로 적정되었다. 여과

후 벤즈이소옥사졸이 백색 분말로 수득되었다 (12.26 g, 62 %). mp 110℃.

<390> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.00-2.10 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.25-7.55 (m, 6H), 7.75 (d, 1H).

<391> 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐)메타논을 시클로헥실-(2-플루오로-4-하이드록시-5-메톡시페닐) 메타논으로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:

<392> **실시예 60: 3-시클로헥실-6-하이드록시-B-메톡시벤즈이소옥사졸**

<393> (50.5 %).

<394> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.10 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

<395> **실시예 61: 3-(1-아다만틸)-4-클로로-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올**

<396> THF (20 ml) 내 디에틸아조디카복실레이트 (0.92 g, 1.7 eq)가 THF (20 ml) 내 1-아다만틸 (2-클로로-4,6-디하이드록시페닐) 메타논 옥심 (1 g, 3.1 mmol), 트리페닐 포스핀 (1.4 g, 1.7 eq)의 혼합물에 0℃에서 부가되었다. 혼합물은 0℃에서 2 h 동안 교반되고, 물에 따워지고, 에틸아세테이트로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고 그리고 진공 하에서 농축되고 조 산물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (AcOEt/톨루엔 1/9) 및 EtOH로부터 결정화로 기대산물이 수득되었다 (230 mg, 23 %). mp 215℃.

<397> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-2.10 (m, 15H), 6.23 (d, 1H), 6.32 (d, 1H).

<398> **실시예 62: 3-(1-아다만틸)-6-벤질옥시-1,2-벤즈이소옥사졸**

<399> DMF (30 ml) 내 1-아다만틸-(4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 옥심 (2.3 mg, 6 mM)이 0℃에서 점적으로 N_2 분위기 하에서, DMF (10 ml) 내 NaH (0.61 g, 18 mM, 60 % 오일 분산)의 교반된 현탁액에 부가되었다. 부가 완료 후, 반응 혼합물은 실온으로 데워지고 H_2O 에 따루어 진다. 여과에 의해 침전물을 수거하여 기대 산물을 수득하였다 (2.06 g, 95 %). mp 132℃.

<400> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.45 (m, 15H), 5.22 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30-7.60 (m, 6H), 7.72 (d, 1H).

<401> 시클로헥틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 옥심에 의해 1-아다만틸-(4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 옥심을 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다

<402> **실시예 63: 6-벤질옥시-3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소옥사졸**

<403> (90 %). mp 800C.

<404> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.30-2.20 (m, 12H), 3.25 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.25-7.60 (m, 6H), 7.75 (d, 1H).

<405> 6-벤질옥시-3- 시클로헥틸-1H-인다졸을:

<406> 3-(1-아다만틸)-6-벤질옥시-1,2-벤즈이소옥사졸

<407> 6-벤질옥시-3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소옥사졸

<408> 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸

<409> 로 대체하는 외에는 실시예 23과 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:

<410> **실시예 64: 3-(1-아다만틸)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올**

<411> (47.5 %). mp 215℃.

<412> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.40-2.20 (m, 13H), 2.35 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 10.28

(s, 1H).

<413> **실시예 65: 3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올**

<414> (48 %). mp 1560C.

<415> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.20-2.20 (m, 12H), 3.18 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).

<416> **실시예 66: 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올**

<417> (37%). mp 181°C.

<418> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.10-2.10 (m, 10H), 3.02 (dt, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).

<419> **실시예 67: 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸-5,6-디올**

<420> 3-시클로헥실-2-(6-메톡시-1H-인다졸-3-일) 프로판니트릴을 3-시클로헥실-6-하이드록시-5- 메톡시벤즈이소옥사 졸로 대체하는 외에는 실시예 49와 동일한 절차를 사용하여 기대 산물이 수득되었다 (48.4 %). mp 177°C.

<421> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.20-2.05 (m, 10H), 3.05 (dt, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 9.55 (br s, 2H).

<422> **실시예 68: 3-시클로헥실-6-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-1,2-벤즈이소옥사졸**

<423> CH₃CN (30 ml) 내 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올 (2.69 g, 12 mmol), 1-(2-클로로에틸)-피페리딘 하이드로클로라이드 (2.39 g, 13 mmol) 및 K₂CO₃ (3.59 g, 26 mmol)의 혼합물이 3시간 동안 환류하면서 가열되고, 실온에서 밤새도록 교반되었다. 반응 혼합물은 H₂O에 따루어 지고 그리고 EtOAc로 추출되었다. 유기상 추츄루물은 브라인으로 수세되고 건조되고 (Na₂SO₄) 그리고 농축되어 잔사를 수득하였다 (3.78 g). 이 잔사는 플래쉬 크로마토그래피(톨루엔/1,4-디옥산 8/2)에 의해 정제되었다. EtOH로부터 결정화하여 백색 결정을 얻었다 (0.53 g, 13.4 %). mp 69°C.

<424> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.20-2.10 (m, 16H), 2.30-2.50 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.95-3.05 (dt, 1H), 4.15 (t, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

<425> **실시예 69: 트리하이드록시벤조인**

<426> 테솔시놀 (100 g, 0.91 mol) 및 4-하이드록시페닐초산 (138.4 g, 0.91 mol)이 N₂ 분위기 하에서 BF₃Et₂O (346 ml, 2.73 mol)에 용해되었다. 혼합물은 교반되고, 50-60°C로 가열되었다. 반응 완료 후, 혼합물은 실온으로 냉각되고 대량의 냉수에 따루어 졌다. 조 산물은 여과되고 건조되어 트리하이드록시벤조인이 수득되었다 (70 %). mp 2110C.

<427> ¹H-NMR (아세톤 d₆): 4.12 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.54-7.6 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

<428> **실시예 70: 1-[2-하이드록시-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)페닐]-2-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)페닐]에타논**

<429> 트리하이드록시벤조인 (100 g, 0.41 mol) 및 촉매로서 톨루엔 (350 ml) 내 TsOH (0.062 g)의 냉각된 (0-5°C) 현탁액에 디하이드로피란 (DHP) (150 ml, 1.64 mol)의 용액이 서서히 부가되었다. 반응 혼합물은 균질화되고 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 트리에틸아민이 부가되었고, 용매가 감압하에서 증류되었다. 브라운 오일이 뜨거운 이소프로판올 (1.2 l)로 적정하여 결정화되어 백색 고체가 수집되었다 (182 g, 90 %).

<430> ¹H-NMR (CDCl₃): 1.40-2.05 (m, 12H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.30 (t, 1H), 5.40 (t, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 12.52 (s, 1H).

<431> **실시예 71: 1-[2-하이드록시-4-테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)페닐]-2-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥**

시)페닐]에타논 옥심

<432> 1-[2-하이드록시-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)]-2-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시) 페닐]에타논 (5 g, 12 mmol) 및 H_2NOH , HCl (8.59 g, 12.3 mmol)의 혼합물에 피리딘 (65 ml) 내에서 24 시간 동안 실온에서 교반되었다. 반응 혼합물은 대량의 99/1 H_2O /트리에틸아민에 부어지고 그리고 나서 EtOAc 로 추출되었다. 유기 용액은 브라인으로 수세되었다. Na_2SO_4 상에서 건조 후, EtOAc 이 증류되었다. 잔사는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(톨루엔/1,4-디옥산 90/1 + TEA 1 %)에 의해 정제되어 무색 오일에 제공되었다 (5.05 g, 97 %).

<433> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1.30-2.00 (m, 12H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 5.38 (t, 1H), 5.45 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.05-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 11.63 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

<434> **실시예 72: 6-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-3-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시) 벤질]-1,2-벤즈이소옥사졸**

<435> 1-아다만틸-(2-클로로-4,6-디하이드록시페닐) 메타논 옥심을 1-[2-하이드록시-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)페닐]-2-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)페닐]에타논옥심으로 대체하는 외에는 실시예 61과 동일한 절차를 사용하여 기대 산물이 수득되었다 (25 %).

<436> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1.40-2.10 (m, 12H), 3.40 -3.85 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.90-7.10 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.55 (d, 1H)

<437> **실시예 73: 3-(4-하이드록시벤질)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올**

<438> 6-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-3-[4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)벤질]-1,2-벤즈이소옥사졸(3.85 mmol) 및 파라톨루엔술폰 산 (APTS, 촉매적 양)이 메탄올 (20 ml)에 용해되었다. 60-70°C에서 3h 동안 반응 후, 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 포화 NaHCO_3 에 따루어지고 그리고 EtOAc 로 추출되었다. 수세 (H_2O) 및 건조 (MgSO_4) 후, 추출물은 농축되었다. 조 산물은 플래쉬 크로마토그래피(톨루엔/1,4-디옥산 8/2)에 의해 정제되고 결정화되어 회색빛이 도는 흰색 결정을 수득하였다 (0.58 g, 31%). mp 178°C.

<439> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 4.11 (s, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 9.80 (s, 2H).

<440> **벤즈이소옥사졸 술포메이트 (33)의 조제**

<441> 6-벤질옥시-3- 시클로헥틸-1H-인다졸을:

<442> 3-(1-아다만틸)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올

<443> 3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올

<444> 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올

<445> 로 대체하는 외에는 실시예 33과 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 각각 수득되었다:

<446> **실시예 74: 3-(1-아다만틸)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일 술포메이트**

<447> (82 %). mp 87°C.

<448> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1.50-2.45 (m, 15H), 7.28 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.15 (s, 2H).

<449> **실시예 75: 3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일 술포메이트**

<450> (54 %). mp 82°C.

<451> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 1.40-2.10 (m, 12H), 3.32 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (s, 2H).

- <452> **실시예 76: 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일 술포메이트**
- <453> (46 %). mp 1450C.
- <454> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.20 (m, 10H), 3.15 (dt, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (s, 2H).
- <455> **벤즈이소옥사졸 (36) (37) 및 (38)의 조제**
- <456> **실시예 77: 2-(Z/E)-(6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4- 메톡시페닐) 프로프-2-엔니트릴**
- <457> 40 % KOH/H₂O (3 ml) 및 EtOH (4,8 ml)의 용액이 H. Uno {Chem. Pharm. Bull., 24 (4), 632-643, 1976)에 따라 제조된 (6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)아세트니트릴 (2.4 g, 12.7 mmoles), 4-메톡시벤즈알데하이드 (1.1 eq, 14 mmoles, 1.8 g) 및 EtOH (24 ml)의 이중성 혼합물에 실온에서 서서히 추가되었다. 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되고, 침전물은 진공하에서 여과되고 물과 EtOH로 수세되어, 순수한 2-(Z/E)-(6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-2-일)-3-(4-메톡시-페닐)-프로프-2-엔니트릴을 수득하였다 (3.15 g, 81 %).
- <458> $^1\text{H-NMR}$ (아세톤 d_6) = 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.08 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 8.05-8.30 (m, 4H).
- <459> 4-하이드록시벤즈알데하이드로 4-메톡시벤즈알데하이드를 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:
- <460> **실시예 78: 2-(Z/E)-3-(4-하이드록시페닐)-2-(6-메톡시-1,2- 벤즈이소옥사졸-3-일)프로프-2-엔니트릴**
- <461> (86 %). mp > 380°C.
- <462> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.85 (s, 3H), 6.15 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.70 (s, 3H), 8.00 (d, 1H).
- <463> **실시예 79: 2-(6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4- 메톡시 페닐) 프로판니트릴**
- <464> NaBH₄ (1.05 eq, 0.2 g, 5.15 mmoles)가 2-(Z/E)-(6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4-메톡시-페닐)프로프-2-엔니트릴 (1.5 g, 4.9 mmoles) 및 EtOH (20 ml)의 이중성 용액에 추가되었다. 혼합물은 50°C에서 1 h 동안 가열되고, pH 1로 HCl 1N로 산성화되고, AcOEt로 추출되고, Na₂SO₄ 상에서 건조되고 그리고 진공 하에서 농축되어 순수한 2-(6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐) 프로판니트릴을 수득하였다 (1.5 g, 100 %).
- <465> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) = 3.35 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.45 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.50 (d, 1H).
- <466> **실시예 80: 2-(6-하이드록시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4-하이드록시페닐) 프로판니트릴**
- <467> CH₂Cl₂ (100 ml) 내 2-(6-메톡시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐)프로판니트릴(1.5 g, 4.9 mmole s)의 용액에 CH₂Cl₂ (4 eq, 20 ml) 내 BBr₃ 1M이 N₂ 분위기 하에서 추가되었다. 혼합물은 2시간 동안 환류되고, 물에 따워지고 그리고 EtOAc로 추출되고, Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 여과되었고 진공 하에서 농축되고 조 산물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH 98/2)에 의한 정제 및 EtOH로부터 결정화로 기대된 결정을 수득하였다 (850 mg, 62 %). mp 214°C.
- <468> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.25 (m, 2H), 5.10 (t, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).
- <469> 4-메톡시벤즈알데하이드를:
- <470> 3-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드
- <471> 4-메톡시-2-메틸-벤즈알데히드
- <472> 3-메톡시-벤즈알데히드

- <473> 4-플루오로벤즈알데하이드
- <474> 시클로헥사날
- <475> 3,4-디메톡시벤즈알데하이드
- <476> 로 대체하는 외에는 실시예 77과 동일한 절차를 사용하여 그런 다음, 실시예 79 및 80에 기술된 것과 동일한 절차를 사용하여, 다음의 화합물이 각각 수득되었다:
- <477> **실시예 81: 2-(6-하이드록시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(3-플루오로-4- 하이드록시페닐)-프로판니트릴**
- <478> (56 %). mp 201°C.
- <479> ¹H-NMR (DMSO d₆) : 3.25 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 6.70-7.20 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).
- <480> **실시예 82: 2-(6-메톡시-1/2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4-하이드록시-2- 메틸페닐)- 프로판니트릴**
- <481> (15 %). mp 131°C.
- <482> ¹H-NMR (아세톤 d₆): 2.11 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 6.40-6.60 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).
- <483> **실시예 83: 2-(6-하이드록시-1,2벤즈이소옥사졸--3-일)-3-(3- 하이드록시페닐) 프로판니트릴**
- <484> (20%).
- <485> ¹H-NMR (아세톤 d₆): 3.25-3.60 (m, 2H), 4.90 (t, 1H), 6.60-7.25 (m, 6H), 7.70 (d, 1H), 8.80 (br s, 1H).
- <486> **실시예 84: 2-(6-하이드록시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(4-플루오로페닐) 프로판니트릴**
- <487> (35%). mp 152°C.
- <488> ¹H-NMR (DMSO d₆): 2.40-2.70 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 4.25 (s, 1H), 5.90-6.50 (m, 6H), 6.70 (d, 1H).
- <489> **실시예 85: 2-(6-하이드록시-2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-시클로헥실- 프로판니트릴**
- <490> (63 %). mp 111°C.
- <491> ¹H-NMR (아세톤 d₆): 0.80-2.10 (m, 13H), 4.56 (dd, 1H), 6.90 (dd, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).
- <492> **실시예 86: 2-(6-하이드록시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-3-(3,4-디하이드록시페닐) 프로판니트릴**
- <493> (56 %). mp 154°C.
- <494> ¹H-NMR (DMSO d₆): 3.00-3.35 (m, 2H), 5.06 (t, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.55-6.75 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.90 (br s, 1H).
- <495> **벤즈이소옥사졸 (40) (41) (42) 및 (43)의 조제**
- <496> **실시예 87: 3-메틸-6-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]-1,2-벤즈이소옥사졸**
- <497> 3-메틸-1,2-벤즈이소옥사졸-6-올 (10 g, 67 mmoles) (M.A. Elkasaby, Indian J. Chem., 1987, 26, 620에 따라 제조됨) 및 DMF (50 ml)가 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (1.05 eq, 10.6 g), 이미다졸 (2.5 eq, 11.4 g) 및 DMF (100 ml)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에서 부가되었다. 혼합물 그런 다음 실온에서 1시간 동안 교반되고, 물에 따워지고 그리고 에틸 아세테이트로 추출되고, Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 여과되고 진공 하에서 농축되어 조 산물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (0.1 % TEA를 가지는 AcOEt/톨루엔 18/85)로 6-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]-3-메틸-1,2-벤즈이소옥사졸을 얻었다(17.1 g, 97 %).

- <498> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 d_1): 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 6.80 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).
- <499> **실시예 88: 3-(브로모메틸)-6-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]-1,2-벤즈이소옥사졸**
- <500> NBS (12.7 g, 71.5 mmol) 및 벤질 퍼옥사이드 (1.6 g, 6.5 mmol)가 3-메틸-6-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]-1,2-벤즈이소옥사졸 (17.1 g, 65 mmol) 및 CCl_4 (200 ml)의 혼합물에 추가되었다. 혼합물은 밤새도록 환류되고 그리고 침전물은 여과되고, CCl_4 로 수세되고 플래쉬 크로마토그래피(0.1 % TEA를 가지는 AcOEt/톨루엔 1/9)에 의해 정제되어 3-(브로모메틸)-6-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]-1,2-벤즈이소옥사졸을수득했다 (15.1 g, 68 %).
- <501> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 d_1): 0.25 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 6.88 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.55 (d, 1H).
- <502> **실시예 89: 3-(6-[(tert-부틸)실릴]옥시)-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-2-(4-메톡시페닐) 프로판니트릴**
- <503> THF (9.7 mmol) 내 n-BuLi 2.0M의 용액이 다이소프로필아민 (1.3 ml, 1.05 eq) 및 드라이 THF (10 ml)의 용액에 -20°C 에서 N_2 분위기하에 서서히 추가되었다. 혼합물은 30분 동안 -20°C 에서 교반되고, 그런 다음 4-메톡시벤조니트릴 (1.3 g, 8.8 mmol) 및 드라이 THF (10 ml)가 -78°C 에서 서서히 추가되었다. 혼합물 30분 동안 -78°C 에서 교반되고, 그런 다음 3-(브로모메틸)-6-[(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시]-1,2-벤즈이소옥사졸 (3 g, 8.8 mmol) 및 드라이 THF (10 ml)가 서서히 추가되었다. 혼합물은 그런 다음 실온에서 30분 동안 교반되고, 물에 따워지고, AcOEt로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고, 그리고 플래쉬 크로마토그래피 (AcOEt/헵탄 2/8 with 0.1 % TEA)에 의해 정제되어 3-(6-[(tert-부틸)디메틸실릴]옥시)-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-2-(4-메톡시페닐) 프로판니트릴을 수득하였다 (1 g, 28 %).
- <504> $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 d_1): 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.25-3.65 (m, 2H), 3.70-4.48 (t, 1H), 6.80-7.60 (m, 7H).
- <505> **실시예 90: 3-(6-하이드록시-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-2-(4-메톡시페닐) 프로펜니트릴**
- <506> THF 내 nBu₄F 1N의 용액이 드라이 THF (20 ml) 내 3-(6-[(tert-부틸)실릴]옥시)-1,2-벤즈이소옥사졸-3-일)-2-(4-메톡시페닐)프로판니트릴 (1.0 g, 2.45 mmol)의 혼합물에 실온에서 추가되었다. 혼합물 실온에서 2시간 동안 교반되고 그런 다음 물에 따워지고 에틸 아세테이트로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고, 여과되고 그리고 진공 하에서 농축되었다. 조 산물이 플래쉬 크로마토그래피 (AcOEt/톨루엔 2/8)에 의해 정제되고 MeOH/시클로헥산으로부터 결정화되어 기대 산물을 수득하였다 (210 mg, 30 %).
- <507> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) = 3.00-3.50 (m, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).
- <508> **벤즈이소티아졸 (45) 및 (46)의 조제**
- <509> **실시예 91: 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-벤질티오페닐) 메타논**
- <510> THF (10 ml) 내 페닐메탄티올 (2.35 ml, 20 mmol)의 용액이 THF (80 ml) 내 포타슘 tert-부톡사이드 (2.24 g, 20 mmol)의 혼합물에 실온에서 N_2 분위기 하에서 추가되었다. 혼합물 실온에서 15분 동안 교반되고 그리고 THF (10 ml) 내 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논 (6.5 g, 20 mmol)이 서서히 추가되었다. 혼합물은 2시간 동안 50°C 로 가열되고 그런 다음 NH_4Cl 의 수성 용액에 따워지고 에틸 아세테이트로 추출되고, Na_2SO_4 상에서 건조되고, 그리고 진공 하에서 농축되었다. 조 산물이 플래쉬 크로마토그래피(0.1 % TEA를 갖는 헵탄/ AcOEt 90/10)에 의해 정제되어 헥실 (4-벤질옥시-2-벤질티오페닐) 메타논을 수득하였다 (8.3 g, 100 %).
- <511> $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6): 1.00-1.85 (m, 10H), 3.10-3.30 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15-7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 1H).
- <512> **실시예 92: 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸**
- <513> 설퍼릴 클로라이드 (1.77 ml, 2.2 mmol)가 CH_2Cl_2 (80 ml) 내 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-벤질티오페닐) 메타

논 (8.77 g, 21 mmoles)의 용액에 0℃에서 서서히 부가되었다. 혼합물 실온에서 2시간 동안 교반되고 그런 다음 진공 하에서 농축되었다. THF (80 ml)가 혼합물에 부가되고 그런 다음 암모니아로 포화된 EtOH (80 ml)가 0℃에서 서서히 부가되었다. 혼합물은 실온에서 밤새도록 교반되고, 물에 따워지고, 에틸 아세테이트로 추출되고, Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 여과되었고 진공 하에서 농축되고 조 산물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄 /AcOEt 98/2)로 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸을 얻었다 (3.55 g, 52 %).

<514> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.10 내지 2.00 (m, 10H), 3.25 (dt, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.25 to 7.55 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 8.02 (d, 1H).

<515> **실시예 93: 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸-6-올**

<516> CH₂Cl₂ (11.9 ml, 11.9 mmoles) 내 보론 트리브로마이드 1M의 용액이 0℃에서 CH₂Cl₂ (50 ml) 내 6-벤질옥시-3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸 (3.5 g, 10 mmoles)의 용액에 서서히 부가되었다. 혼합물 실온에서 15분 동안 교반되고 물에 부어졌다. 침전물은 여과되고, 건조되고 그런 EtOH으로부터 결정화되어 순수 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸-6-올을 수득하였다 (940 mg, 40.3 %). mp 190℃.

<517> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.10 내지 2.10 (m, 10H), 3.20 (dt, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).

<518> 시클로헥실 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논을 시클로헥틸 (4-벤질옥시-2-플루오로페닐) 메타논으로 대체하는 외에는 실시예 91 내지 93과 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:

<519> **실시예 94: 3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소티아졸-6-올**

<520> mp 130℃.

<521> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.50 to 2.20 (m, 8H), 3.62 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).

<522> **벤즈이소티아졸 술폰메이트 (47) 및 (48)의 조제**

<523> **실시예 95: 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸-6-일 술폰메이트**

<524> 술폰모일 클로라이드 (780 mg, 6.76 mmol)가 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸-6-올 (790 mg, 3.38 mmoles) 및 디메틸아세트아미드 (15 ml)의 혼합물에 0℃에서 부분적으로 부가되었다. 혼합물은 0℃에서 30분 동안 그런 다음 실온에서 밤새도록 교반되고 물에 따워지고 그리고 에틸 아세테이트로 추출되고, Na₂SO₄ 상에서 건조되고 그리고 진공 하에서 농축되었다.

<525> 조 산물은 플래쉬 크로마토그래피 (톨루엔/1,4-dioxan 9/1)에 의해 정제되고 EtOH/헵탄으로부터 결정화되어 기대 산물을 수득하였다 (620 mg, 59 %). mp 150℃.

<526> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.20 내지 2.05 (m, 10H), 3.30 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.25 (d, 1H).

<527> 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸-6-올를 3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소티아졸-6-올로 대체하는 외에는 동일한 절차를 사용하여 다음의 화합물이 수득되었다:

<528> **실시예 96: 3-시클로헥틸-1,2-벤즈이소티아졸-6-일 술폰메이트**

<529> mp 132℃.

<530> ¹H-NMR (DMSO d₆): 1.55 to 2.25 (m, 8H), 3.65-3.85 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.23 (d, 1H).

<531> **실시예 97: 3-시클로헥실-1,1-디옥시도-1,2-벤즈이소티아졸-6-일 술폰메이트**

<532> 과산화수소 (0.6 ml)가 술폰산, 3-시클로헥실-1,2-벤즈이소티아졸-6-일-에스테르 (1 g, 3.2 mmoles), 트리플루오로초산 (2 ml) 및 디크로로메탄 (20 ml)의 혼합물에 실온에서 서서히 부가되었다. 혼합물은 2 시간 동안 교반

되고 그런 다음 물에 따워졌다. 침전물은 여과되고 플래쉬 크로마토그래피 (톨루엔/1,4-디옥산 85/15)에 의해 정제되고 결정화 후 고체를 수득하였다 (70 mg, 6 %). mp 170°C.

¹H-NMR (DMSO d₆): 1.10 to 2.20 (m, 10H), 7.25 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

<534> 약학적 실험 결과

<535> 생체 외에서 서브타입 에스트로겐 수용체 결합

<536> 방법은 랫트 자궁(Botella J. et al, J Endocrinol Invest, 1990, 13: 905-910) 및 인간 이시가와 세포 (Botella J., J Steroid Biochem Molec Biol, 1995, 55: 77-84) 에스트로겐 수용체에 대해 기술된 것으로부터 유도되었다. 상대적 결합 친화도 (RBA)는 정제된 완전한-길이의 재조합 인간 ER α 및 ER β (PanVera, Madison, WI)를 사용하여 경쟁적 방사 분석에 의한 결합 어세이에 의해 결정되었다. 수용체는 트리스 버퍼 (10mM Tris, 2 mM DTT, 1 mg/BSA, 10 % 글리세롤, HCl로 pH 7.5로 조절)에서 4°C에서 18-20 시간 동안 1 nM 내지 10 μ M의 시험 화합물의 증가하는 농도로 또는 시험화합물 없는 2 nM의 [³H]-E₂로 배양되었다. 비-특이적 결합은 500 배 초과량의 비표지된 E₂의 존재하에서 측정되었다. 결합되어 유리된 ³H-E₂ 분획의 분리는 Tris-EDTA 버퍼 내의 텍스트란 (0.25 %) 도포 목탄 (2.5 %)으로 달성되었다. 수초 동안의 셰이킹 및 1500 g 및 4°C에서 10 분 동안 원심분리 후, 150 μ l/웰의 옵티파제 "슈퍼 믹스" 신틸레이션 리퀴드가 각 샘플의 상등액 50 μ l와 혼합되고 방사성이 MicroBeta 카운터 (Wallac, Turku, Finland)에서 측정되었다. 데이터는 S자 모양의 복용-반응 곡선(Prism, GraphPad Software Inc.)에 의하여 평가되어 최대 절반의 특이적 결합 (IC₅₀)에서 경쟁자의 농도를 측정하였다. 각 경쟁자의 RBA는 E₂와 경쟁자의 IC₅₀의 비율로 계산되었고 E₂에 대한 RBA 값은 임의적으로 100%에 설정되었다. ER α 및 ER β 에 대한 선택성은 각 시험 화합물에 대해 ER β 에 대한 IC₅₀에 대해 ER에 대한 IC₅₀의 비율 R로부터 얻어졌다.

표 1

<537> 에스트로겐 수용체 α 및 β 바인딩 어세이

화합물	ER	IC ₅₀ (nM)			RBA(%)			n	R(IC ₅₀ s)
		평균	±	S.E.M	평균	±	S.E.M		
E2	α	1.6	±	0.1	100.0	±		59	0.8
	β	2.1	±	0.1	100.0	±		59	
실시예 23	α	1332.0	±	267.8	0.2	±	0.05	4	31.9
	β	41.8	±	7.1	10.4	±	4.0	4	
실시예 24	α	159.1	±	23.7	1.2	±	0.2	9	15.6
	β	10.2	±	0.9	24.6	±	4.3	9	
실시예 31	α	119.0	±	45.2	3.1	±	0.8	4	3.3
	β	36.2	±	18.7	17.7	±	5.1	4	
실시예 35	α	2686.0	±	593.0	0.1	±	0.02	4	10.8
	β	258.0	±	48.7	0.9	±	0.1	4	
실시예 40	α	1483.0	±	1177.6	0.1	±	0.02	5	7.9
	β	187.6	±	34.0	1.0	±	0.2	5	
실시예 65	α	75.3	±	5.4	2.5	±	0.6	4	3.7
	β	20.2	±	4.2	13.2	±	3.1	4	
실시예 66	α	260.0	±	40.1	1.1	±	0.2	4	5.8
	β	44.6	±	7.7	9.4	±	3.1	4	
실시예 73	α	2912.3	±	317.8	0.1	±	0.0	3	6.0
	β	484.8	±	157.7	1.0	±	0.3	4	
실시예 80	α	67.5	±	5.0	3.4	±	0.4	8	9.0
	β	7.5	±	0.7	43.0	±	7.8	8	

실시예 81	α	139.3	$\pm$	33.9	2.4	$\pm$	0.7	4	9.7
	β	14.4	$\pm$	5.3	35.9	$\pm$	14.0	4	
실시예 84	α	2300.8	$\pm$	445.6	0.1	$\pm$	0.03	4	18.7
	β	122.9	$\pm$	25.9	2.5	$\pm$	0.4	4	
실시예 86	α	1894.0	$\pm$	364.8	0.2	$\pm$	0.03	4	14.1
	β	134.8	$\pm$	31.0	2.4	$\pm$	0.4	4	
실시예 93	α	88.6	$\pm$	11.7	1.3	$\pm$	0.2	4	2.3
	β	37.8	$\pm$	5.4	5.1	$\pm$	0.8	4	

n = 분석의 횟수

<539> 생체 외에서 에스트로겐성 및 항-에스트로겐성 활성

<540> 신규 화합물의 에스트로겐성 및 항-에스트로겐성 잠재성은 알카린 포스파타제 (APase) 활성의 유도, 인간 자궁 내막의 선암 이시카와 세포에서의 에스트로겐 특이적 반응을 사용하여 평가되었다 (Botella J., J Steroid Biochem Molec Biol, 1995, 55: 77-84; Littlefield et al., Endocrinology, 1990, 127: 2757-2762).

<541> 이시카와 세포는 4 mM 글루타맥스 I을 포함하고 10 %의 탈보충된 송아지 태아 혈청 (dFCS) 및 항체로 보충된 Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM)에서 단일층으로 루틴하게 성장되었다. 이것은 5 % CO₂ 및 95 %의 공기의 가습된 분위기에서 37 $\pm$ 0.1°C에서 유지되었다. 지속적인 급격한 성장을 유지하기 위해 일주에 한번씩 공급이 수행되었다.

<542> 연구를 위해, 이시카와 세포는 96-웰 마이크로플레이트에 이식되었다. 다음날, 배지는 텍스트란 도포 목탄 처리에 의해 내생 에스트로겐이 스트립된 5 % dFCS를 포함하는 페놀 레드-유리 DMEM로 교체된다. 24시간 후, 배지는 갱신되고, 에스트로겐-유리 DMEM에 적절하게 희석된 시험 화합물과 적절한 제어가 이식된 세포에 단독으로(에스트로겐 효과)으로 뿐 아니라 10⁻⁸ M E₂ (항-에스트로겐 효과)와 같이 부가되고 4일 동안 배양되었다. 각 화합물에 대해 시험된 농도의 범위는 10⁻¹² M 내지 10⁻⁵ M의 범위로 되고, 최종 담체 농도는 0.1 %를 초과하지 않았다.

<543> 배양의 말기에, APase 활성이 pH 9.8 에서 p-니트로페놀에 대한 p-니트로페닐 포스페이트의 가수분해 및 405 nm에서 생성물의 스펙트로포토메터에 의한 결정을 포함하는 방법에 의하여 분석되었다.

<544> 간략하게는, 마이크로플레이트는 먼저 냉 포스페이트 완충 용액으로 두 번 린스되고, 그런 다음 적어도 15분 동안 -80°C에 위치시킨다. 5 내지 10분 동안 실온에서 해동한 후, 플레이트는 얼음 위에 위치되고, 각 웰에 5 mM p-니트로페닐 포스페이트를 포함하는 50 μ l의 빙냉 용액이 부가되었다. 효소 반응(t₀)의 전개를 가능하게 하기 위해 플레이트는 실온으로 가온된다. 15 내지 60 분의 배양기간 후, p-니트로페놀의 생성물에 의해 발생된 황색 색상의 강도가 마이크로플레이트 리더(Wallac, model 1420 Victor²)를 사용하여 405 nm에서 각 웰에 대해 측정되었다. 각 시험된 농도에 대하여, 흡수성이 반영된 APase 활성은 먼저 대조군 (FI)에 대한 증가 배수로 표현되고, 그런 다음 100%에 동등하게 선택된 E₂ 활성(10⁻⁸ M)의 백분율로 표현된다. S자 모양의 복용-반응 곡선이 작성되어 EC₅₀ (에스트로겐 효과) 및 IC₅₀ (항-에스트로겐 효과) 값이 각 화합물에 대해 계산되었다.

표 2

<545> 생체 외에서 에스트로겐 및 항-에스트로겐 활성

화합물	에스트로겐 활성				항-에스트로겐 활성			
	EC ₅₀ (nM)	$\pm$	S.E.M	n	IC ₅₀ (nM)	$\pm$	S.E.M	n
E2	0.1	$\pm$	0.05	3		$\pm$		
실시예 23	1695	$\pm$	168	4	ND	$\pm$		1
실시예 24	136.3	$\pm$	1.2	4	ND	$\pm$		1
실시예 31	30.8	$\pm$	0.5	4	ND	$\pm$		1
실시예 35	373.8	$\pm$	43.0	3	ND	$\pm$		1

실시예 40	131.9	±	4.7	4	ND	±		1
실시예 65	51.7	±	6.2	4	ND	±		1
실시예 66	220.6	±	14.0	4	ND	±		1
실시예 73	ND	±		4	ND	±		1
실시예 80	147.3	±	39.9	4	ND	±		4
실시예 81	ND	±		4	ND	±		1
실시예 84	322.5	±	20	4	ND	±		2
실시예 86	ND	±		4	ND	±		1
실시예 93	123.8	±	8.9	4	-	±		1

<546> n = 분석 횟수; ND = 비검출됨; - 결정되지 않음

<547> 생체 외에서 증식적 활성

<548> 본 발명의 화합물의 증식적 효과는 치료 6일 후 생존가능한 세포의 수를 측정함에 의해 인간의 유방암 세포 라인 MCF-7 상에서 평가되었다.

<549> MCF-7 세포는 4 mM 글루타맥스 및 4.5 g/l의 글루코스를 포함하고 5 %(v/v)의 탈보충된 송아지 태아 혈청 (dFCS) 및 항체로 보충된 Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM)에서 단일층으로 루틴하게 성장되었다.

<550> 세포는 2.10^6 세포/75 cm² 플라스크로 이식되고 5 % CO₂를 포함하는 가습된 분위기에서 37℃에서 배양되었다. 이것은 지속적인 급격한 성장을 유지하기 위해 일주에 한번 씩 계대되었다. 실험 시작 48시간 전에, 거의-융합하는 세포는 텍스트란 도포 목탄 처리(DCC-DMEM)에 의해 내생 5 % 스테로이드-스트립된 dFCS를 포함하는 페놀 레드-유리 DMEM로 교체된다. 실험 일에, 트립신에 짧은 노출에 의해 수확되고 4.10^3 세포/웰의 밀도로 DCC-DMEM 내 96-웰 마이크로플레이트 내에 이식되었다. 다음날, 배지는 갱신되고, 에스트로겐-유리 DMEM에 적절하게 희석된 시험 화합물이 부가되고 6일 동안 배양되었다. 각 화합물에 대해 시험된 농도의 범위는 10^{-12} M 내지 10^{-5} M의 범위로 되고, 최종 담체 농도는 0.1 %(v/v)를 초과하지 않았다. 배양기간의 말기에, 세포 증식은 대사작용으로 활성인 세포의 존재를 신호하는 세포성 ATP 함량의 정량화에 의해 평가되었다.

<551> ATP 분석

<552> ATP-의존성 루시페라제 반응에 기초된 분석은 존재하는 ATP 양에 비례적인 발광성 신호의 발생은 가능하게 한다. 배지에 존재하는 생존가능한 세포의 수와 ATP의 양과 사이에는 비례하는 관계가 있어, 발광 신호는 세포 증식을 정확하게 평가하게 할 수 있게 한다 (Crouch, S.P.M. et al. J. Immunol. Meth., 1993, 160, 81; Kangas, L. et al. Med. Biol. 1984, 62, 338; Petty, R.D. et al. J. Biolum. Chemilum. 1995, 10, 29).

<553> 간략하게는, 마이크로플레이트를 뒤집어 배양 배지를 버리고, 100 μ l의 새로운 배지가 각 웰에 부가되었다. 마이크로플레이트는 대략 30분 동안 실온에서 평형화되었다. 100 μ l의 루시페라제 시약이 각 웰에 부가되고, 내용물은 2분 동안 혼합되어 세포 용해를 유도하였다. 플레이트는 실온에서 10분 동안 배양되어 발광신호를 안정화하였다.

<554> 발광은 마이크로플레이트 리더(Wallac, model 1420 Victor2)를 사용하여 기록되었고, 결과는 대조군 발광의 백분율로 표현되었다. S자 모양의 복용-반응 곡선이 작성되어 각 화합물에 대해 이들의 증식 능력을 평가하기 위해 EC₅₀ 값이 계산되었다.

표 3

<555> MCF-7 세포에서 증식 활성

화합물	세포 증식					
	EC ₅₀ (nM)	±	S.E.M	n	10 ⁻⁸ M에서의 효과(대조군에 대한 %)	10 ⁻⁶ M에서의 효과(대조군에 대한 %)
E2	0.01	±	0	4	211.6	204.7

실시예 23	376.5	±	70.1	3	81.7	175.7
실시예 24	18.5	±	1.8	3	89.9	142.8
실시예 31	3.7	±	0.7	4	138.8	146.3
실시예 35	58.2	±	15.0	4	94.4	162.6
실시예 40	11.5	±	2.8	4	106.9	151.7
실시예 65	27.6	±	2.0	4	123.1	259.5
실시예 66	25.4	±	4.0	4	100.3	148.7
실시예 73	365.1	±	126.1	4	94.2	133.7
실시예 80	45.2	±	25.6	4	109.5	147.2
실시예 81	634.8	±	284.9	4	86.8	117.3
실시예 84	77.9	±	4.1	4	97.0	285.8
실시예 86	465.7	±	34.0	4	85.6	139.4
실시예 93	16.1	±	2.6	4	115.8	155.8

<556> 생체 내에서 에스트로겐 활성

<557> 어린 암컷 랫트가 3일 동안 3 mg/랫트/일 단위로 경구로 처리되었다. 처리 마지막 다음날, 자궁에 제거되고 웨트 중량이 기록되었다.

<558> 결과는 담체에 비교하여 자궁 중량의 자극 %로 표시되었다.

<559> 실시예 23, 31, 35, 66, 73, 84, 86 및 93의 화합물은 인간 재조합 에스트로겐 수용체 β 에 대한 현저한 선택성과 이시카와 세포 모델에 있어서 알카린 포스파타제에서 약한 에스트로겐 효과를 보여주었다.

<560> 따라서 화합물들이 생체 외에서 그 에스트로겐성을 체크하기 위해 선택되었다. 이 연구의 목적은 3 mg/랫트/일로 17β -에스트라디올 (E_2)이 표준이 되는 참고로 취해 질 때, 이들 화합물을 타목시펜(TAM), ER β 선택적 표준 어고니스트인: DPN 또는 2,3-비스-(4-하이드록시페닐)프로피오니트릴 (Meyers M J, J Med Chem 2001, 44; 24, 4230-4251) 및 ER α 선택적 표준 어고니스트인: PPT 또는 1,3,5-트리스-(4-하이드록시페닐)-4-프로필-1H-피라졸 (Stauffer S R, J Med Chem 2000, 43; 4934-4947)와 비교하여 시험하기 위한 것이다.

표 4

<561> 생체 외에서 선택된 화합물 에스트로겐 활성

화합물	% 자극 vs 담체	동물 수
DPN	358	8
E_2	526	8
실시예 23	12	8
실시예 24	101	8
실시예 31	468	6
실시예 35	38	8
실시예 40	41	8
실시예 35	84	8
실시예 66	31	8
실시예 73	52	8
실시예 80	70	8
실시예 81	49	8
실시예 84	24	8
실시예 86	25	8
실시예 93	88	8
PPT	96	6
TAM	206	8

<562> 이들 결과는 실시예 23의 화합물이 경구 투여 후 생체 내에서 약한 에스트로겐 활성으로 에스트로겐 수용체 베타에 강력한 리간드이다라는 것을 나타낸다.

<563> **생체 내에서 복용량-관련 자궁비대반응 활성**

<564> 어린 암컷 랫트가 3일 동안 0.3; 1; 3 또는 10 mg/랫트/일 단위로 경구로 처리되었다. 처리 마지막 다음날, 자궁에 제거되고 웨트 중량이 기록되었다.

<565> 결과는 담체에 비교하여 자궁 중량의 자극 %로 표시되었다. 3 mg/랫트/일 p.o.로 17β-에스트라디올 (E₂)이 표준이 되는 참고로 취해졌다.

표 5

<566> 생체 내에서 복용량-관련 자궁비대반응 활성

화합물	복용량 (mg/랫트/일)	% 자극 vs 담체	동물의 수
E ₂	3	333	8
실시예 23	0.3	-13	8
실시예 23	1	-5	8
실시예 23	3	-4	8
실시예 23	10	20	8

<567> 실시예 23의 화합물은 경구 투여 후 3 mg/동물/일 복용단위까지 자궁비대반응성의 결여 때문에 에스트로겐 의존성 질환의 치료에 잠재적으로 양호한 후보군으로 선택되었다.

<568> **생체 내에서 열성 홍조 모델에 대한 화합물의 효과**

<569> Berendsen 등 (Eur. J. Pharmacol., 2003, 482; 329-33)에 따르면, 난소가 절제제거된 랫트의 꼬리 피부 온도는 폐경 후 여성에 있어서 열성 홍조의 치료에 사용 가능성이 있는 화합물의 선택에 유용한 도구로서 작용할 수 있다. 이 연구의 목적은 난소가 절제제거된 랫트의 꼬리 피부 온도에 대한 4일에 걸친 실시예 23의 화합물의 효과를 평가하기 위한 것이다. 표준 참고로서 17β-에스트라디올이 연속 13일에 걸쳐 1 mg/랫트/일 단위로 경구 경로로 투여되었다 (Watanabe N. et al, 2003). Charles River France사로부터 도착시 계량한 무게가 176 내지 200 g인 스무 마리의 IOPS 위스타르 암컷 랫트가 이 연구를 위하여 사용되었다. 랫트는 스테인레스 스틸 메쉬 우리에 4 군으로 나뉘어 수용되었다. 연구 종료 시까지 텔레메트릭 트랜스미터 (TA10TA-F40, Data Sciences International)의 이식 후, 매크로론 우리(macrolon cages)에 두 그룹으로 수용되고, 14-10 시간의 명/암 주기를 유지하였다. 이 중에 대한 표준 환경 조건이 규칙적으로 조절되었다. 동물들은 HARLAN으로부터의 Harlan Teklad 2016 펠릿의 특정 에스트로겐-유리 식품에 자유로운 접근이 허용되었다. 이들은 또한 여과되고 연수된 탭 워터에 자유로운 접근이 허용되었다. 물은 금속 우리에는 자동공급기를 통해 그리고 매크로론 우리에는 플라스틱 병으로 임의대로 공급되었다. 랫트는 그런 다음 난소가 절개되어 제거되고 적어도 2일 동안 평온하게 유지하였다. 이 호르몬의 잔여 기간 후, 꼬리의 피부 온도가 동일한 기간 동안 모니터 되고 그리고 동물은 평균 온도에 기초하여 랜덤하게 3군으로 나뉘었다. 제일 그룹은 "난소 절제 대조군"이었고, 제이 그룹은 꼬리 온도에 대한 에스트로겐 활성을 확인하는 "에스트라디올 그룹"이었고, 제삼 그룹은 온도에 대한 이 화합물의 활성을 시험하기 위한 "실시예 23 그룹"이었다. 그런 다음 체중이 치료의 첫째 날과 연구의 마지막 날에 기록되었다.

<570> 결과는 담체에 비교하여 자궁 중량의 자극 %로 표시되었다. 3 mg/랫트/일 단위로 17β-에스트라디올 (E₂)이 표준이 되는 참고로 취해졌다.

표 6

<571> 난소 절제된 랫트에서 꼬리 피부 온도(TST)에 대한 실시예 23의 효과

화합물	복용량 (mg/랫트/일)	TST 변동 1일 대 0일 (℃)	TST 변동 4일 대 0일 (℃)	TST 변동 7일 대 0일 (℃)	n
담체	-	-0.6	-0.6	-0.7	4
E ₂	3	-4.8	-3.5	-5.6	4
실시예 23	0.3	-0.8	-2.1	-1.9	10

<572> 실시예 23의 화합물은 (아래에 나타난 바와 같이) 체중 또는 자궁에 대한 에스트라디올 활성과는 달리, 자궁에 유해한 부작용을 주지않고 난소 절제된 랫트의 꼬리 피부 온도를 감소하였다

표 7

<573> 처리 일 주일 후 체중 및 자궁에 대한 실시예 23의 효과

화합물	복용량 (mg/랫트/일)	자궁 중량 (담체에 대한 증가%)	체중 (담체에 대한 증가%)	n
담체	-	-	-	4
E ₂	3	273	-10	4
실시예 23	0.3	-2.6	+4.4	10

<574> 생체 내에서 뼈 및 심혈관 변수에 대한 화합물의 효과

<575> 난소가 절제제거된 랫트는 골 손실(골다공증)의 예방을 위해 사용되는 신규한 화합물의 초기 임상 평가에 대해 필수적인 모델이다. IFFA CREDO (France) 사로부터의 암컷 위스타르-유래 OFA 스트레인 랫트가 난소가 절개 제거되거나 또는 비처리 대조군에 대해서는 흉내 수술이 진행되었다. 도착 직후, 우리 당 3 또는 4 마리의 그룹으로 금속 현수 우리에 수용되고, 일 주일 동안 물과 음식에는 임의대로 접근하게 하였다. 일 주일의 순응 기간 후, 대상 화합물 또는 17β-에스트라디올로 매일의 복용이 수행되었다.

<576> 연구 기간 동안, 플라즈마 샘플이 지질 변수: 트리글리세라이드, 유리 콜레스테롤, 전체 콜레스테롤, HDL, LDL, VLDL, 아포리포프로테인 A 및 B100; 다음 같은 신진대사 변수: DPD, Ca²⁺, 콜라겐 타입 I 및 II C-텔로펩티드 분획; 및 Ca²⁺, 및 무기 인산염 같은 소변의 골(骨) 마커 분석을 위해 취해졌다. 모든 분석은 제품 제조자의 추천에 따라 수행되었다.

<577> 개개 요추의 세그먼트의 뼈의 미네랄 밀도 측정이 가능하도록 하기 위해, 이소플루란으로 마취된 동물에 대해 연구 기간 동안 요추의 고해상도 또는 전체 몸의 X-선 골밀도 측정 절차가 수행되었다.

<578> 화합물의 항우울증 치료 활성

<579> 에스트라디올의 항우울증 치료 효과는 ER β KO 마우스 모델을 사용한 연구에서 최근에 보고되었다. 부가하여, 랫트에서 등쪽 술기핵 영역에의 ERβ 국지화가 기술되어 있다. 화합물의 항우울증 치료의 잠재성에 대한 골드스탠다드 테스트는 강제적 수영 테스트로 구성되고, 이 실험에서 항우울증 치료는 그의 증가된 일반적 활성의 복용량에서는 운동성을 감소하는 정신적 자극제와는 구별되어질 수 있다. 여기에 보고된 화합물의 추정되는 항우울증 치료 능력을 조사하기 위하여, 강제적 수영 테스트가 다음의 계획에 따라 수행되었다. 동물은 표준 군집 조건 하에서, 12시간 명/암 주기로 그리고 임의적으로 음식과 물을 섭취하게 하면서 우리 당 6마리씩 수용되었다. 이들은 어떤 실험의 수행에 앞서 적어도 7일 동안 군집에 적응되도록 하였다. 피하로의 투여를 위하여, 실시예 23의 화합물이 올리브 오일에 용해되고, 그리고 투여일에 희망하는 농도로 희석되었다. 양성 대조군으로는, 데시프라민 의 복막내(i.p.)로의 주사가 수행되었다. 데시프라민은 이차-증류수에 용해되었다 (10 mg/kg). 실험은 양성 대조 약물 처리(단지 데시프라민 처리에 대해서) 후 30분에 수행되었다. 화합물들, 예를 들어: 에스트라디올 및 실시예 23의 화합물은 7일의 기간 동안에 랫트에 피하로 매일 주입되었다. 승인은 8일 (최종 투여 후 24시간) 및 9일 (에스트라디올 또는 실시예 23의 화합물 투여 후 48시간)에 각각 수행되었다.

최종 투여 후 24시간에 얻어진 데이터는 "순수 동물 그룹"으로 구성되고, 이들 동물은 결코 이전에 이 장치에서 시험되어지지 않았다. 최종 투여 후 48시간에 얻어진 데이터는 "조련된 동물 그룹"으로 구성된다.

표 8

스트레스 조건에서 비운동성 기간에 대한 실시예 23의 효과

화합물	복용량 (mg/랫트/일)	순수 동물 (s.)	조련된 동물 (s.)	n
담체	-	133.7±28.6	178.1±25.5	11
데시프라민	30	시험되지 않음	2.6±1.5***	11
E ₂	0.007	22.5±7.1***	79.2±23.0*	11
실시예 23	2.8	45.2±15.6*	160.7±44.1	12

(10분 시험 동안 승인, 아이템 또는 데시프라민 대 담체, $p < 0.05$, $p < 0.001$)

8일째에, 강제된 수영 테스트가 수행되었다. 이 연구는 Porsolt (Eur. J. Pharm., 1978)에 기술된 방법에 따라 랫트에서 수행되었다. 간략하게는, 랫트는 25°C에서 25 cm의 물을 글라스 실린더 (높이: 40 cm, 직경: 18 cm)에 각각 넣어 진다. 10 분 후, 랫트가 제거되고 자기의 우리에 수용되기 전에 건조되어 진다. 동물은 24 시간 후에 실린더에 다시 넣어지고 그리고 절차가 반복되고, 10-분 관찰 기간이 기록되어 진다.

모델은 테스트에서 밝혀진 데시프라민 활성화에 의하여 유효성이 입증되었다. 결과는 투여 24시간 및 48시간 후에 에스트라디올의 항우울증치료제 효능성의 확인을 나타내고, 실시예 23의 화합물은 동물이 투여 24시간 후 제일 테스트에 있을 때 항우울증치료제 활성을 보이고, 반면 투여 48 시간 후의 조련된 동물 그룹에서는 실시예 23의 화합물의 항우울증치료제 활성이 사라졌다.