



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월30일
(11) 등록번호 10-1320245
(24) 등록일자 2013년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7009859
(22) 출원일자(국제) 2009년10월26일
심사청구일자 2011년04월29일
(85) 번역문제출일자 2011년04월29일
(65) 공개번호 10-2011-0071101
(43) 공개일자 2011년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/061987
(87) 국제공개번호 WO 2010/051236
국제공개일자 2010년05월06일
(30) 우선권주장
61/180,574 2009년05월22일 미국(US)
61/197,789 2008년10월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
W02008108991 A1

전체 청구항 수 : 총 4 항

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
버그만, 제프리, 엠.
미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애비
뉴 126
콜맨, 폴, 제이.
미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애비
뉴 126
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 심미성, 양영환

심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 이소니코틴아미드 오렉신 수용체 길항제

(57) 요약

본 발명은 오렉신 수용체의 길항제이며, 오렉신 수용체가 관여하는 신경 및 정신 장애 및 질환의 치료 또는 예방에 유용한 이소니코틴아미드 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 오렉신 수용체가 관여하는 상기 질환의 예방 또는 치료에서의 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

매턴, 마미오 크리스타

미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애버
뉴 126

머서, 스와티, 피.

미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애버
뉴 126

레저, 토마스, 에스.

미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애버
뉴 126

로커, 앤쏘니, 제이.

미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애버
뉴 126

특허청구의 범위

청구항 1

N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드;
 5'-클로로-N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드;
 N-[(5-시클로프로필-6-메톡시피리딘-2-일)메틸]-5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드;
 N-(3-클로로-4-메톡시벤질)-5'-메틸-5-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드; 및
 N-(3-에틸-4-메톡시벤질)-5'-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드
 로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

불활성 담체 및 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 수면 장애의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 4

불활성 담체 및 제2항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 수면 장애의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명세서

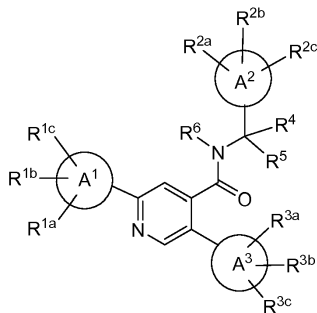
배경기술

- [0001] 오렉신(하이포크레틴)은 시상하부에서 생성되는 2개의 신경펩티드, 즉 오렉신 A(OX-A)(33 아미노산 펩티드) 및 오렉신 B(OX-B)(28 아미노산 펩티드)로 이루어진다. 문헌[Sakurai T. et al., *Cell*, 1998, 92, 573-585]. 오렉신은 래트에서 음식물 소비를 자극하는 것이 밝혀졌으며, 이러한 펩티드의 섭식 행동을 조절하는 중심 피드백 기전에서의 매개체로서의 생리학적 역할이 시사되고 있다. 문헌[Sakurai T. et al., *Cell*, 1998, 92, 573-585]. 오렉신은 수면 및 각성의 상태를 조절하고, 기면증 또는 불면증 환자에 대한 가능성 있는 신규한 치료 접근법을 전개하고 있다. 문헌[Chemelli R. M. et al., *Cell*, 1999, 98, 437-451]. 오렉신은 각성, 보수, 학습 및 기억에 역할을 하는 것으로 나타나 있다. 문헌[Harris, et al., *Trends Neurosci.*, 2006, 29 (10), 571-577]. 2개의 오렉신 수용체는 포유동물에서 클론화되며 특성화되어 있다. 상기 수용체는 G-단백질 결합된 수용체의 슈퍼패밀리에 속한다. 문헌[Sakurai T. et al., *Cell*, 1998, 92, 573-585]. 오렉신-1 수용체(OX 또는 OX1R)는 OX-A에 대하여 선택적이며, 오렉신-2 수용체(OX2 또는 OX2R)는 OX-A 뿐 아니라, OX-B에 결합될 수 있다. 오렉신이 관여한다고 추정되는 생리학적 작용은 오렉신 수용체의 2개의 서브타입으로서 OX 1 수용체 및 OX 2 수용체 중 하나 또는 모두를 통하여 발현되는 것으로 생각된다.

발명의 내용

- [0002] 발명의 요약
- [0003] 본 발명은 오렉신 수용체의 길항제이며 오렉신 수용체가 관여하는 신경 및 정신 장애 및 질환의 치료 또는 예방에 유용한 이소니코틴아미드 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 오렉신 수용체가 관여하는 상기 질환의 예방 또는 치료에서의 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0004] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

[0005] <화학식 I>



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] A¹은 페닐, 나프틸 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0009] A²는 페닐, 나프틸 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0010] A³은 페닐, 나프틸, C₃₋₆ 시클로알킬, -NR¹⁰R¹¹ 및 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0011] R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 A¹의 원자가가 이의 치환을 허용하지 않을 경우 존재하지 않을 수 있으며, 독립적으로

[0012] (1) 수소,

[0013] (2) 할로젠,

[0014] (3) 히드록실,

[0015] (4) -(C=O)_m-O_n-C₁₋₆ 알킬[여기서 m은 독립적으로 0 또는 1이고, n은 독립적으로 0 또는 1이며(여기서 m이 0이거나 또는 n이 0인 경우, 결합이 존재함), 여기서 알킬은 치환되지 않거나 또는 R¹³으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨],

[0016] (5) -(C=O)_m-O_n-C₃₋₆ 시클로알킬(여기서 시클로알킬은 치환되지 않거나 또는 R¹³으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),

[0017] (6) -(C=O)_m-C₂₋₄ 알케닐(여기서 알케닐은 치환되지 않거나 또는 R¹³으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),

[0018] (7) -(C=O)_m-C₂₋₄ 알키닐(여기서 알키닐은 치환되지 않거나 또는 R¹³으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),

[0019] (8) -(C=O)_m-O_n-페닐 또는 -(C=O)_m-O_n-나프틸(여기서 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 또는 R¹³으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),

[0020] (9) -(C=O)_m-O_n-헤테로사이클(여기서 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 R¹³으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),

[0021] (10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹(여기서 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로

[0022] (a) 수소,

[0023] (b) 치환되지 않거나 또는 R¹³으로 치환된 C₁₋₆ 알킬,

[0024] (c) 치환되지 않거나 또는 R¹³으로 치환된 C₃₋₆ 알케닐,

- [0025] (d) 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로 치환된 C_{3-6} 알킬닐,
- [0026] (e) 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬,
- [0027] (f) 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로 치환된 페닐 및
- [0028] (g) 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로 치환된 헤테로사이클
- [0029] 로 구성된 군으로부터 선택됨),
- [0030] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- [0031] (12) $-S(O)_q-R^{12}$ (여기서 q는 0, 1 또는 2이고, R^{12} 는 R^{10} 및 R^{11} 의 정의로부터 선택됨),
- [0032] (13) $-CO_2H$,
- [0033] (14) $-CN$ 및
- [0034] (15) $-NO_2$
- [0035] 로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0036] R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 A^2 의 원자가가 이의 치환을 허용하지 않을 경우 존재하지 않을 수 있으며, 독립적으로
- [0037] (1) 수소,
- [0038] (2) 할로젠,
- [0039] (3) 히드록실,
- [0040] (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 알킬(여기서 알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0041] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 시클로알킬(여기서 시클로알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0042] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알케닐(여기서 알케닐은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0043] (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알킬닐(여기서 알킬닐은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0044] (8) $-(C=O)_m-O_n$ -페닐 또는 $-(C=O)_m-O_n$ -나프틸(여기서 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0045] (9) $-(C=O)_m-O_n$ -헤테로사이클(여기서 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0046] (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- [0047] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- [0048] (12) $-S(O)_q-R^{12}$,

- [0049] (13) $-\text{CO}_2\text{H}$,
- [0050] (14) $-\text{CN}$ 및
- [0051] (15) $-\text{NO}_2$
- [0052] 로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0053] R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 A^3 의 원자가가 이의 치환을 허용하지 않을 경우 존재하지 않을 수 있으며, 독립적으로
- [0054] (1) 수소,
- [0055] (2) 할로젠,
- [0056] (3) 히드록실,
- [0057] (4) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-\text{C}_{1-6}$ 알킬(여기서 알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0058] (5) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n-\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬(여기서 시클로알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0059] (6) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{C}_{2-4}$ 알케닐(여기서 알케닐은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0060] (7) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{C}_{2-4}$ 알키닐(여기서 알키닐은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0061] (8) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n$ -페닐 또는 $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n$ -나프틸(여기서 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0062] (9) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n$ -헤테로사이클(여기서 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0063] (10) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
- [0064] (11) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
- [0065] (12) $-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}^{12}$,
- [0066] (13) $-\text{CO}_2\text{H}$,
- [0067] (14) $-\text{CN}$ 및
- [0068] (15) $-\text{NO}_2$
- [0069] 로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0070] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 결합되어 C_{3-6} 시클로알킬을 형성할 수 있으며, 여기서 시클로알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며;
- [0071] R^6 은 치환되지 않거나 또는 R^{13} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알킬 또는 수소이며;

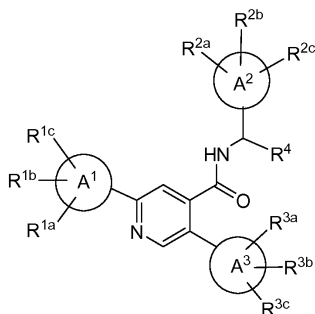
- [0072] R^{13} 은
- [0073] (1) 할로젠,
- [0074] (2) 히드록실,
- [0075] (3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 알킬(여기서 알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0076] (4) $-O_n-(C_{1-3})$ 퍼플루오로알킬,
- [0077] (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 시클로알킬(여기서 시클로알킬은 치환되지 않거나 또는 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0078] (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알케닐(여기서 알케닐은 치환되지 않거나 또는 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0079] (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 알키닐(여기서 알키닐은 치환되지 않거나 또는 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0080] (8) $-(C=O)_m-O_n$ -페닐 또는 $-(C=O)_m-O_n$ -나프틸(여기서 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 또는 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0081] (9) $-(C=O)_m-O_n$ -헤테로사이클(여기서 헤테로사이클은 치환되지 않거나 또는 R^{14} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨),
- [0082] (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- [0083] (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- [0084] (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- [0085] (13) $-CO_2H$,
- [0086] (14) $-CN$ 및
- [0087] (15) $-NO_2$
- [0088] 로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0089] R^{14} 는
- [0090] (1) 히드록실,
- [0091] (2) 할로젠,
- [0092] (3) C_{1-6} 알킬,
- [0093] (4) C_{3-6} 시클로알킬,
- [0094] (5) $-O-C_{1-6}$ 알킬,
- [0095] (6) $-O(C=O)-C_{1-6}$ 알킬,
- [0096] (7) $-NH-C_{1-6}$ 알킬,
- [0097] (8) 페닐,

- [0098] (9) 헤테로사이클,
 [0099] (10) $-CO_2H$ 및
 [0100] (11) $-CN$
 [0101] 로 구성된 군으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0103] <화학식 Ia>

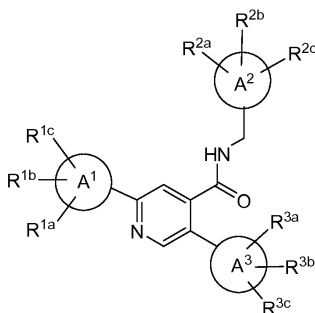


[0104]

[0105] (상기 식에서, A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 및 R^4 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0106] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0107] <화학식 Ib>

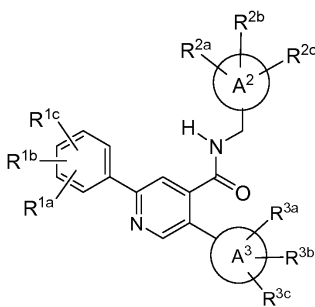


[0108]

[0109] (상기 식에서, A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0110] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0111] <화학식 Ic>

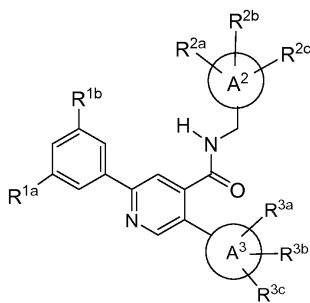


[0112]

[0113] (상기 식에서, A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0114] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ic'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0115] <화학식 Ic'>

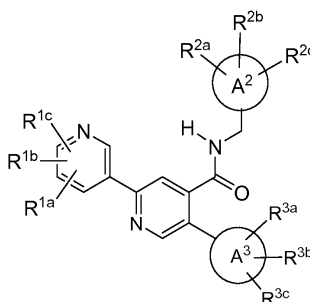


[0116]

[0117] (상기 식에서, A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0118] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Id의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0119] <화학식 Id>

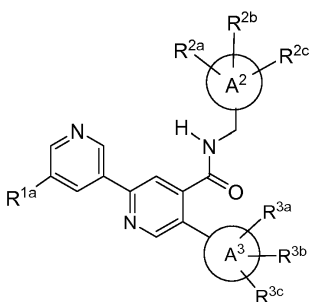


[0120]

[0121] (상기 식에서, A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0122] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Id'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0123] <화학식 Id'>

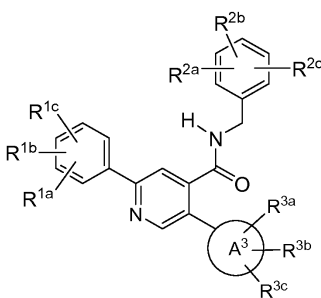


[0124]

[0125] (상기 식에서, A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0126] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ie의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0127] <화학식 Ie>

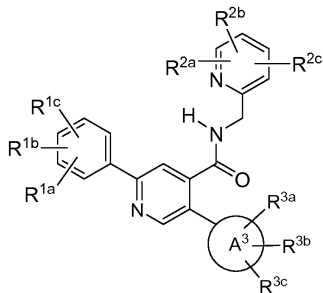


[0128]

[0129] (상기 식에서, A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0130] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 If의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0131] <화학식 If>

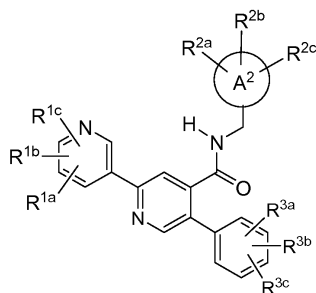


[0132]

[0133] (상기 식에서, A^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0134] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ig의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0135] <화학식 Ig>

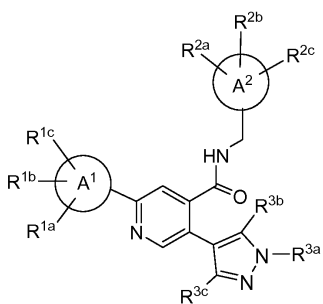


[0136]

[0137] (상기 식에서, A^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0138] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ih의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0139] <화학식 Ih>

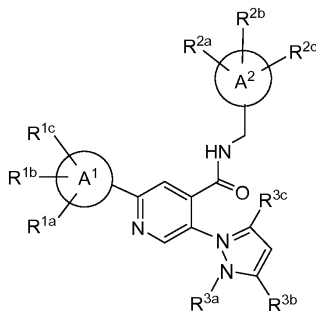


[0140]

[0141] (상기 식에서, A^1 , A^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0142] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ii의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0143] <화학식 Ii>

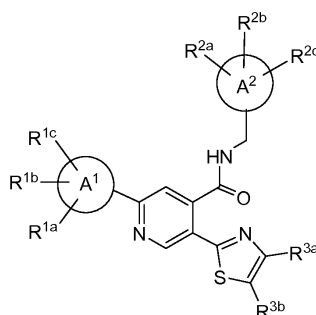


[0144]

[0145] (상기 식에서, A^1 , A^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0146] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ij의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0147] <화학식 Ij>

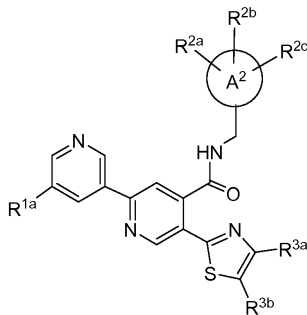


[0148]

[0149] (상기 식에서, A^1 , A^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} 및 R^{3b} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0150] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ij'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0151] <화학식 Ij'>

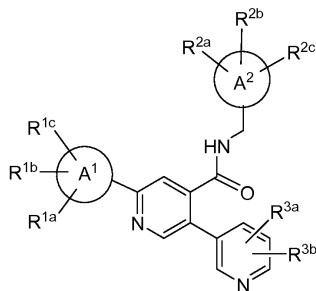


[0152]

[0153] (상기 식에서, A^2 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} 및 R^{3b} 는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0154] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Ik의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0155] <화학식 Ik>

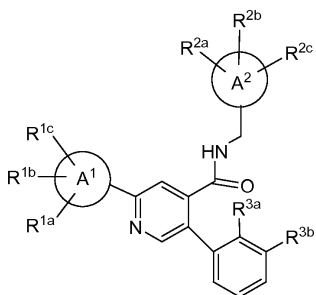


[0156]

[0157] (상기 식에서, A¹, A², R¹ᵃ, R¹ᵇ, R¹ᶜ, R²ᵃ, R²ᵇ, R²ᶜ, R³ᵃ 및 R³ᵇ는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0158] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 I1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0159] <화학식 I1>

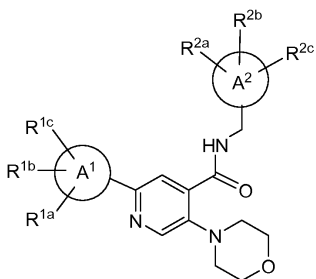


[0160]

[0161] (상기 식에서, A¹, A², R¹ᵃ, R¹ᵇ, R¹ᶜ, R²ᵃ, R²ᵇ, R²ᶜ, R³ᵃ 및 R³ᵇ는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0162] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 Im의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0163] <화학식 Im>

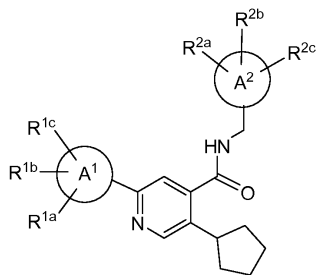


[0164]

[0165] (상기 식에서, A¹, A², R¹ᵃ, R¹ᵇ, R¹ᶜ, R²ᵃ, R²ᵇ 및 R²ᶜ는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

[0166] 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 In의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0167] <화학식 In>



[0168]

[0169] (상기 식에서, A¹, A², R¹ᵃ, R¹ᵇ, R¹ᶜ, R²ᵃ, R²ᵇ 및 R²ᶜ는 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

- [0170] 본 발명의 실시양태는 A^1 이 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^1 이 나프틸인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^1 이 헥테로아릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^1 이 피리딜인 화합물을 포함한다.
- [0171] 본 발명의 실시양태는 A^2 가 페닐 또는 피리딜인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 나프틸인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 헥테로아릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 퀴놀살리닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 피리딜인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 피라지닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 퀴놀리닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 인돌릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 디히드로인돌릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^2 가 벤즈이미다졸릴인 화합물을 포함한다.
- [0172] 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피라졸릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 메틸로 치환된 피라졸릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피리딜인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 수소를 제외한 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 플루오로 또는 클로로로 치환된 피리딜인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 2-피리딜 또는 4-피리딜인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 치환되지 않은 3-피리딜을 제외한 것인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 티아졸릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 5-티아졸릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 C_{1-6} 알킬로 치환된 티아졸릴인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 수소를 제외한 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 히드록실, 메틸아미노카르보닐 또는 디메틸아미노메틸로 치환된 페닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 시클로펜틸인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 모르폴리닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피롤리디닐인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 아제티디닐인 화합물을 포함한다.
- [0173] 본 발명의 실시양태는 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 독립적으로
- [0174] (1) 수소,
- [0175] (2) 할로젠,
- [0176] (3) 히드록실,
- [0177] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, 페닐 또는 나프틸로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0178] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬,
- [0179] (6) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된, 피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 피리딜 및 피리미디닐로부터 선택되는 헥테로아릴,
- [0180] (7) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된 페닐,
- [0181] (8) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된 $-O$ -페닐 및
- [0182] (9) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된 $-NH-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-N(C_{1-6} \text{ 알킬})(C_{1-6} \text{ 알킬})$
- [0183] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.

- [0184] 본 발명의 실시양태는 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 독립적으로
- [0185] (1) 수소,
- [0186] (2) 할로젠,
- [0187] (3) 히드록실,
- [0188] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, 페닐 또는 나프틸로 치환된 C_{1-6} 알킬 및
- [0189] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬
- [0190] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0191] 본 발명의 실시양태는 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 독립적으로
- [0192] (1) 수소,
- [0193] (2) 할로젠 및
- [0194] (3) C_{1-6} 알킬
- [0195] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0196] 본 발명의 실시양태는 R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 독립적으로
- [0197] (1) 수소,
- [0198] (2) 클로로,
- [0199] (3) 플루오로 및
- [0200] (4) 메틸
- [0201] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0202] 본 발명의 실시양태는 A^1 이 페닐이며, R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 가 독립적으로
- [0203] (1) 수소,
- [0204] (2) 클로로,
- [0205] (3) 플루오로 및
- [0206] (4) 메틸
- [0207] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0208] 본 발명의 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 독립적으로
- [0209] (1) 수소,
- [0210] (2) 할로젠,
- [0211] (3) 히드록실,
- [0212] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, 페닐 또는 나프틸로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0213] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬,
- [0214] (6) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된, 피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 피리딜 및 피리미디닐로부터 선택되는 헤테로아릴,
- [0215] (7) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된 페닐,

- [0216] (8) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된 $-O$ -페닐 및
- [0217] (9) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-NO_2$ 로 치환된 $-NH-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-N(C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬)$
- [0218] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0219] 본 발명의 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 독립적으로
- [0220] (1) 수소,
- [0221] (2) 할로젠,
- [0222] (3) 히드록실,
- [0223] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0224] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬 및
- [0225] (6) 치환되지 않거나 또는 할로젠으로 치환된 $-NH-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-N(C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬)$
- [0226] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0227] 본 발명의 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 독립적으로
- [0228] (1) 수소,
- [0229] (2) 할로젠,
- [0230] (3) 치환되지 않거나 또는 할로젠으로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0231] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬 및
- [0232] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠으로 치환된 $-NH-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-N(C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬)$
- [0233] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0234] 본 발명의 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 독립적으로
- [0235] (1) 수소,
- [0236] (2) 클로로,
- [0237] (3) 플루오로,
- [0238] (4) 브로모,
- [0239] (5) 메톡시,
- [0240] (6) t-부톡시,
- [0241] (7) 디플루오로메틸,
- [0242] (8) 트리플루오로메틸 및
- [0243] (9) $-N(CH_3)$
- [0244] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0245] 본 발명의 실시양태는 A^2 가 페닐이며, R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 독립적으로
- [0246] (1) 수소,
- [0247] (2) 클로로,

- [0248] (3) 플루오로,
- [0249] (4) 브로모,
- [0250] (5) 메톡시,
- [0251] (6) t-부톡시,
- [0252] (7) 디플루오로메틸,
- [0253] (8) 트리플루오로메틸 및
- [0254] (9) -N(CH₃)
- [0255] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0256] 본 발명의 실시양태는 R^{3a}, R^{3b} 및 R^{3c}가 독립적으로
- [0257] (1) 수소,
- [0258] (2) 할로젠,
- [0259] (3) 히드록실,
- [0260] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, 페닐 또는 나프틸로 치환된 C₁₋₆ 알킬,
- [0261] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬,
- [0262] (6) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C₁₋₆ 알킬, -O-C₁₋₆ 알킬 또는 -NO₂로 치환된, 피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 피리딜 및 피리미디닐로부터 선택되는 헤테로아릴,
- [0263] (7) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C₁₋₆ 알킬, -O-C₁₋₆ 알킬 또는 -NO₂로 치환된 페닐,
- [0264] (8) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C₁₋₆ 알킬, -O-C₁₋₆ 알킬 또는 -NO₂로 치환된 -O-페닐 및
- [0265] (9) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, C₁₋₆ 알킬, -O-C₁₋₆ 알킬 또는 -NO₂로 치환된 -NH-C₁₋₆ 알킬 또는 -N(C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬)
- [0266] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0267] 본 발명의 실시양태는 R^{3a}, R^{3b} 및 R^{3c}가 독립적으로
- [0268] (1) 수소,
- [0269] (2) 할로젠,
- [0270] (3) 히드록실,
- [0271] (4) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실, 페닐 또는 나프틸로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및
- [0272] (5) 치환되지 않거나 또는 할로젠, 히드록실 또는 페닐로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬
- [0273] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0274] 본 발명의 실시양태는 R^{3a}, R^{3b} 및 R^{3c}가 독립적으로
- [0275] (1) 수소,
- [0276] (2) 할로젠 및
- [0277] (3) C₁₋₆ 알킬
- [0278] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.

- [0279] 본 발명의 실시양태는 R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3c} 가 독립적으로
- [0280] (1) 수소,
- [0281] (2) 클로로,
- [0282] (3) 플루오로 및
- [0283] (4) 메틸
- [0284] 로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0285] 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피리딜이며, R^{3a} 가 할로젠이며, R^{3b} 가 수소이며, R^{3c} 가 수소인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피리딜이며, R^{3a} 가 클로로 또는 플루오로이며, R^{3b} 가 수소이며, R^{3c} 가 수소인 화합물을 포함한다.
- [0286] 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피라졸릴이며, R^{3a} 가 C_{1-6} 알킬이며, R^{3b} 가 수소이며, R^{3c} 가 수소인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 A^3 이 피라졸릴이며, R^{3a} 가 메틸이며, R^{3b} 가 수소이며, R^{3c} 가 수소인 화합물을 포함한다.
- [0287] 본 발명의 실시양태는 R^4 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^4 가 수소 또는 메틸인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^4 가 수소인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^5 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^5 가 수소 또는 메틸인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^5 가 수소인 화합물을 포함한다.
- [0288] 본 발명의 실시양태는 R^6 이 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^6 이 C_{1-6} 알킬인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^6 이 C_{3-6} 시클로알킬인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^6 이 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 R^6 이 수소인 화합물을 포함한다.
- [0289] 본 발명의 특징의 실시양태는 본 명세서의 실시예의 구체적인 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0290] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 이에 따라 라세메이트 및 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성체, 부분입체 이성체 혼합물 및 각각의 부분입체 이성체로서 존재할 수 있다. 분자상의 각종 치환기의 종류에 따라 추가의 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 각각의 비대칭 중심은 독립적으로 2개의 광학 이성체를 생성하며, 혼합물의 형태로 및 순수한 또는 부분적으로 정제된 화합물로서 가능한 광학 이성체 및 부분입체 이성체 모두를 본 발명의 범위에 포함시키고자 한다. 본 발명은 상기 화합물의 이성체 모두를 포함하는 것으로 의의하고자 한다. 화학식 I는 특정한 입체화학 없이 화합물 유형의 구조를 나타낸다.
- [0291] 상기 부분입체 이성체의 독립적 합성 또는 이의 크로마토그래피 분리는 당업계에서 공지된 바와 같이 본 명세서에 개시된 방법을 적절히 변경하여 실시될 수 있다. 절대 입체화학은 필요할 경우 공지의 절대 배치를 갖는 비대칭 중심을 포함하는 제제를 사용하여 유도체화되는 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 필요할 경우, 화합물의 라세미 혼합물은 각각의 거울상 이성체가 단리되도록 분리될 수 있다. 이러한 분리는 당업계에서 공지된 방법에 의하여 실시될 수 있으며, 예를 들면 화합물의 라세미 혼합물을 거울상 이성체적으로 순수한 화합물에 커플링시켜 부분입체 이성체 혼합물을 형성한 후, 표준적 방법, 예를 들면 분별 결정 또는 크로마토그래피에 의해 각각의 부분입체 이성체로 분리할 수 있다. 커플링 반응은 종종 거울상 이성체적으로 순수한 산 또는 염기를 사용하여 염을 형성한다. 그 후, 부분입체 이성체 유도체는 부가된 키랄 잔류물을 절단하는 것에 의해 순수한 거울상 이성체로 전환될 수 있다. 또한, 화합물의 라세미 혼합물은 당업계에서 공지된 방법인 키랄 고정 상을 사용하는 크로마토그래피 방법에 의하여 직접 분리될 수 있다. 대안으로, 화합물의 임의의 거울상 이성체는 당업계에서 공지된 방법에 의하여 공지된 입체배치를 갖는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 제제를 사용하여 입체선택적 합성에 의해 얻을 수 있다.

- [0292] 당업자에게 자명한 바와 같이, 본 명세서에서 사용하고 있는 할로젠 또는 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함시키고자 한다. 유사하게, C_{1-6} 알킬에서와 같은 C_{1-6} 은 기를 선형 또는 분지형 배치로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 것으로 정의하며, 구체적으로 C_{1-8} 알킬로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실을 들 수 있다. 독립적으로 치환기로 치환되는 것으로 명시한 기는 독립적으로 복수개의 치환기로 치환될 수 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 용어 "헤테로사이클"은 불포화 및 포화 헤테로시클릭 부분 모두를 포함하고, 불포화 헤테로시클릭 부분(즉, "헤테로아릴")로는 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸로닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤조사제핀, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프트피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 이의 N-옥시드를 들 수 있으며, 포화 헤테로시클릭 부분으로는 아제티디닐, 1,4-디독사닐, 헥사히드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리딘-2-오닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 티오모르폴리닐 및 테트라히드로티에닐 및 이의 N-옥시드를 들 수 있다.
- [0293] 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 을 비롯한 제약상 허용되는 비독성 염기 또는 산으로 제조되는 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유도되는 염으로는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간, 제1망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 들 수 있다. 특정한 실시양태는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염을 포함한다. 고체 형태의 염은 1보다 많은 결정 구조로 존재할 수 있고, 수화물 형태로 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도되는 염으로는 1차, 2차 및 3차 아민, 천연으로 존재하는 치환 아민을 비롯한 치환 아민, 고리형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 들 수 있다.
- [0294] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비독성 산으로 제조될 수 있다. 상기 산으로는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 구연산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티오산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 주석산, p-톨루엔술폰산 등을 들 수 있다. 특정한 실시양태는 구연산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마르산 및 주석산을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 화학식 1의 화합물에 대한 언급은 제약상 허용되는 염도 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0295] 본 발명의 구체화는 실시예 및 본 명세서에 개시된 화합물의 용도이다. 본 발명에서의 구체적 화합물에는 하기 실시예에 개시된 화합물로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 및 이의 제약상 허용되는 염 및 이의 각각의 거울상 이성체 또는 부분입체 이성체를 포함한다.
- [0296] 본 발명의 화합물은 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 오렉신 수용체 활성의 억제를 필요로 하는 환자, 예를 들면 포유동물에서의 오렉신 수용체 활성을 길항시키는 방법에서 유용하다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물의 오렉신 수용체 활성의 길항제로서의 용도에 관한 것이다. 영장류, 특히 사람 이외에, 기타의 각종 포유동물이 본 발명의 방법에 의하여 치료될 수 있다. 본 발명은 의약에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은 사람 및 동물에서 오렉신 수용체 활성을 길항시키기 위하여 또는 본 명세서에서 언급된 장애 및 질환을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0297] 본 발명의 방법에서 치료되는 피험자는 일반적으로 포유동물, 예를 들면 남성 또는 여성의 사람이다. 용어 "치료 유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상가가 추구하고 있는 조직, 계, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적인 반응을 도출해내는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 당업자는 유효량의 본 발명의 화합물을 사용하여 현재 신경 및 정신 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 것에 의하여 또는 상기 장애를 앓았던 환자를 예방적으로 치료하는 것에 의하여 상기 장애에 영향을 미칠 수 있다는 것을 인지하고 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "치료" 및 "치료한다"는 본 명세서에 기재된 신경 및 정신 장애의 진행을 늦추는, 중단시키는, 중지시키는, 조절하는 또는 정지시킬 수 있지만, 모든 장애 증상의 완전 제거를 반드시 나타내지는 않는 모

든 과정 및, 언급한 상태, 특히 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 환자에서의 예방적 치료를 지칭한다. 용어 화합물"의 투여" 및/또는 화합물"을 투여한다"는 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 전구약물을 치료를 필요로 하는 개체에게 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해하여야만 한다.

[0298] 본 명세서에서 사용한 바와 같이 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 제품 및 특정량의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 제품을 포함시키고자 한다. 제약 조성물에 관한 용어는 활성 성분(들) 및, 담체를 구성하는 불활성 성분(들)을 포함하는 제품; 성분 중 2 이상의 조합, 복합체화 또는 집합으로부터 성분 중 하나 이상의 해리로부터 또는, 성분의 하나 이상의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포함시키고자 한다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 제조되는 임의의 조성물을 포함한다. "제약상 허용되는"이라는 것은 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 다른 성분과 적합하여야만 하며, 이의 수용체에게는 유해하지 않은 것을 의미한다.

[0299] 본 발명에 의한 화합물의 오렉신 수용체 OX1R 및/또는 OX2R 길항제로서의 유용성은 "FLIPR Ca^{2+} Flux Assay"[Okumura et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 280:976-981, 2001]를 비롯한 당업계에서 공지된 방법에 의하여 과도한 실험 없이도 용이하게 측정할 수 있을 수 있다. 통상의 실험에서 본 발명의 화합물의 OX1 및 OX2 수용체 길항제 활성을 하기의 실험 방법에 의하여 측정하였다. 세포내 칼슘 측정을 위하여 래트 오렉신-1 수용체 또는 사람 오렉신-2 수용체를 발현시키는 는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포를 2 mM L-글루타민, 0.5 g/ml G418, 1% 하이포크산틴-티미딘 보조 물질, 100 U/ml 페니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신 및 10% 열-불활성화 소 태아 혈청(FCS)을 함유하는 이스코브(Isocove) 개질 DMEM 중에서 증식시켰다. 세포를 폴리-D-리신으로 코팅된 벡톤-딕킨슨 블랙 384-웰 투명 바닥 멸균 평판에 20,000 세포/웰로 접종하였다. 모든 제제는 GIBCO-인비트로젠 코포레이션으로부터 입수하였다. 접종한 평판을 37°C에서 5% CO_2 로 밤새 배양하였다. 길항제로서 Ala-6,12 사람 오렉신-A는 1% 소 혈청 알부민(BSA) 중 1 mM 저장 용액으로서 생성하고, 분석에서 70 pM의 최종 농도로 사용하기 위하여 분석 완충액(20 mM HEPES, 0.1% BSA 및 2.5 mM 프로베네시드를 함유하는 HBSS, pH 7.4)으로 희석하였다. 테스트 화합물은 DMSO 중 10 mM 저장 용액으로서 생성한 후, 384-웰 평판으로 우선 DMSO에 이어서 분석 완충액으로 희석하였다. 분석 당일 세포를 100 μl 의 분석 완충액으로 3회 세정한 후, 1 μM Fluo-4AM 에스테르, 0.02% 플루론산 및 1% BSA를 함유하는 60 μl 의 분석 완충액 중에서 60 분동안 배양하였다 (37°C, 5% CO_2). 그후, 염료 충전 용액을 흡인시키고, 세포를 100 μl 의 분석 완충액으로 3회 세정하였다. 30 μl 의 동일한 완충액을 각각의 웰에 남겼다. 형광 영상 평판 판독기(FLIPR, 몰레큘라 디바이시스)내에서 테스트 화합물을 25 μl 의 용량으로 평판에 첨가하고, 5 분간 배양하고, 마지막으로 25 μl 의 작용제를 첨가하였다. 각각의 웰에 대하여 형광을 1 초 간격으로 5 분간 측정하고, 각 형광 피크의 높이를 길항제의 대신에 완충액을 사용하여 70 pM의 Ala-6,12 오렉신-A에 의해 유도되는 형광 피크의 높이와 비교하였다. 각각의 길항제에 대하여 IC_{50} 값(작용제 응답을 50% 억제하는데 필요한 화합물의 농도)을 측정하였다. 대안으로, 화합물 역가는 OX1 또는 OX2 수용체를 발현시키는 CHO 세포로부터 생성된 막에서 억제 상수(K_i)를 측정하는 방사성리간드 결합 분석[Bergman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 1425-1430에 기재됨]에 의해 평가할 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 화합물의 고유 오렉신 수용체 길항제 활성은 상기 분석에 의해 측정할 수 있다.

[0300] 특히, 하기 실시예의 화합물은 전술한 분석에서 일반적으로 약 50 μM 미만의 IC_{50} 으로 래트 오렉신-1 수용체 및/또는 사람 오렉신-2 수용체를 길항시키는 활성을 갖고 있다. 본 발명의 범위내의 다수의 화합물은 전술한 분석에서 약 100 nM 미만의 IC_{50} 으로 래트 오렉신-1 수용체 및/또는 사람 오렉신-2 수용체를 길항시키는 활성을 갖고 있다. 본 발명의 화합물은 또한 방사성리간드 결합 분석에서 오렉신-1 및/또는 오렉신-2 수용체에 대하여 일반적으로 <100 nM의 K_i 에서 활성을 갖고 있다. 추가의 데이터는 하기 실시예에 제시되어 있다. 이러한 결과는 오렉신-1 수용체 및/또는 오렉신-2 수용체의 길항제로서의 사용에서 화합물의 고유 활성을 나타내고 있다. 일반적으로 당업자는 IC_{50} 이 약 50 μM 미만, 바람직하게는 약 100 nM 미만인 경우 물질이 오렉신 수용체를 효과적으로 길항시키는 것으로 고려되는 것을 숙지할 것이다. 본 발명은 또한 오렉신-1 수용체 및/또는 오렉신-2 수용체의 작용제로서의 활성을 갖는 본 발명의 포괄적 범위내의 화합물도 포함한다. 기타의 피리딘 화합물에 관하여 본 발명의 화합물은 예기하지 않는 특성, 예를 들면 높은 경구 생체이용률, 대사 안정성, 대사 효소가 감소된 억제(예를 들면 감소된 시토크롬 P450 3A 4(CYP3A4) 억제), 수송체의 감소된 억제(예를 들면 감소된 p-당단백질/PGP 억제) 및/또는 사람 오렉신-2 수용체를 비롯한 기타의 수용체에 대한 선택성에 관하여 예기치 않은 특성을 나타낸다.

[0301]

오렉신 수용체는 광범위한 생물학적 기능에 관여하고 있다. 이는 사람 또는 기타의 종의 각종 질환 과정에서 수용체의 잠재적 역할을 시사하고 있다. 본 발명의 화합물은 오렉신 수용체가 관련된 각종 신경 및 정신 장애의 치료, 예방, 개선, 조절 또는 위험 경감에 사용되며, 여기서 장애의 예로는 수면 질의 향상, 수면 질의 향상, 수면 효율의 증가, 수면 유지의 증가를 비롯한 수면 장애 또는 수면 질환; 피험자가 잠들어 있는 시간을 피험자가 자려고 시도한 시간으로 나누어 계산한 값의 증가; 수면 개시의 개선; 수면 잠복 또는 개시(잠드는 데 소요되는 시간)의 감소; 잠드는데 있어서의 어려움의 저하; 수면 연속성의 증가; 수면 중의 각성 회수의 감소; 수면 중의 간헐 각성의 감소; 야간 각성의 저하; 최초에 자기 시작한 후 깨어나는 시간의 감소; 수면 총량의 증가; 수면 단편화의 감소; REM 수면 기간의 타이밍, 빈도 또는 기간의 변경; 느린 파형(즉, 단계 3 또는 4) 수면 기간의 타이밍, 빈도 또는 기간의 변경; 단계 2 수면의 양 및 비율의 증가; 느린 파형 수면의 촉진; 수면 중 EEG-델타 활성의 강화; 야간 각성, 특히 이른 아침 각성의 감소; 낮 민첩성의 증가; 낮 졸음의 감소; 과도한 낮 졸음의 치료 또는 감소; 수면 강도에 대한 만족감 증가; 수면 유지의 증가; 특발성 불면증; 수면 문제; 불면증, 과다수면증, 특발성 과다수면증, 반복성 과다수면증, 내인성 과다수면증, 기면증, 중단된 수면, 수면 무호흡, 각성 상태, 야간 근간대성 경련, REM 수면 중단, 시차병, 교대 근무자의 수면 장애, 수면 이상, 야경증, 우울증, 정서/기분장애, 알츠하이머병 또는 인지 손상과 관련된 불면증 및, 몽유병 및 야뇨증, 노화를 수반하는 수면 장애; 알츠하이머병 황혼 증후군; 일주기 리듬에 관련되는 상태 및 시간대를 횡단하는 여행 및 교대 근무 스케줄과 관련된 정신 및 육체 장애, 부작용으로서 REM 수면을 저하시킬 우려가 있는 약물로 인한 상태; 섬유 근육통증; 비회복 수면 및 근육통을 나타내는 증후군 또는 수면 중의 호흡 장애를 수반하는 수면 무호흡; 수면 질의 저하에 의하여 발생하는 상태; 학습 향상; 기억의 증가; 기억 보유의 증가; 과잉 음식 섭취와 관련된 섭식 장애 및 이와 관련된 합병증, (유전 또는 환경이건 간에 임의의 원인의) 강박 섭식 장애, 비만, 비만 관련 장애, 과식증, 거식증, 폭식증, 종말증, 조절곤란한 식욕 조절, 고혈압, 당뇨병, 높은 혈장 인슐린 농도 및 인슐린 내성, 지방질이상증, 고지방피증, 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 대장암, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡, 담석증, 담석, 심장병, 폐 질환, 심장 박동 이상 및 부정맥, 심근 경색, 울혈성 심부전, 관상동맥 심장 질환, 급성 및 울혈성 심부전; 저혈압; 고혈압; 급성 요폐; 골다공증; 협심증; 심근경색증; 허혈 또는 출혈성 뇌졸중; 거미막하 출혈; 폐양; 알러지; 양성 전립선 비대증; 만성 신부전증; 신장병; 내당능 장애; 돌연사, 다낭성 난소 질환, 두개인두증, 프라다-윌리 증후군, 프롤리히 증후군, GH 결핍 개체, 정상 변이 저신장, 터너 증후군 및 대사 활성의 저하 또는 총 제지방량의 비율로서의 안정 에너지 소비의 저하를 나타내는 기타의 병적 상태, 예를 들면 소아의 급성 림프모세포성 백혈병, 증후군 X로도 알려진 대사 증후군, 인슐린 내성 증후군, 생식 호르몬 이상, 성적 기능 및 생식 기능 부전, 예를 들면 손상된 수정 능력, 불임증, 남성의 성 기능 저하 및 여성의 다모증, 모태 비만과 관련된 태아 이상, 위장운동 장애, 장운동성 이상운동증, 비만 관련 위식도 역류, 시상하부 질환, 뇌하수체 질환, 호흡 장애, 예를 들면 비만-환기 저하 증후군(피크윅 증후군), 호흡 곤란, 심혈관 장애, 예를 들면 혈관계의 전신성 염증, 동맥 경화증, 고콜레스테롤혈증, 고노산혈증, 요통, 담낭 질환, 통풍, 신장암, 높은 마취 위험성, 비만의 2차 결과의 위험성 감소, 예를 들면 좌심실비대의 위험성 저하; 비정상 진동 활성이 뇌에서 발생하는 질환 또는 장애, 예를 들면 우울증, 편두통, 신경장애성 통증, 파킨슨병, 정신병 및 정신분열증 및, 활성의, 특히 시상을 통한 비정상 결합이 있는 질환 또는 장애; 정상인, 건강인, 젊은 사람, 성인 또는 노인에서 일시적 또는 만성적으로 발생하고, 정신, 신경, 심혈관 및 면역 장애에서 일시적 또는 만성적으로 발생하는 모든 유형의 주의, 학습 및 기억 기능의 결함을 포함하는 인식 기능 부전을 비롯한 인식 기능의 강화; 기억의 강화; 기억 보유의 증가; 면역 응답의 증가; 면역 기능의 증가; 열감; 야간 발한; 수명의 연장; 정신분열증; 신경계에 의해 부여되는 흥분/이완 리듬에 의하여 조절되는 근육 관련 장애, 예를 들면 심박 및 심혈관계의 기타 장애; 세포의 증식과 관련된 상태, 예를 들면 혈관확장 또는 혈관구축 및 혈압; 암; 심장 부정맥; 고혈압; 울혈성 심부전; 생식계/비뇨기계의 상태; 성기능 및 수정 능력의 장애; 성기능 장애; 정신성 성기능 장애; 성 장애; 신장 기능의 적합성; 마취제에 대한 반응; 기분 장애, 예를 들면 우울증 또는 보다 특히 우울성 장애, 예를 들면 단극성 또는 재발성 주요 우울성 장애 및 기분 변조성 장애 또는 쌍극성 장애, 예를 들면 쌍극성 I 장애, 쌍극성 II 장애 및 순환성기분 장애, 전신성 의학적 상태에 의한 기분 장애 및 물질 유발성 기분 장애; 정동 신경증; 우울 신경증; 불안 신경증; 불안 장애, 예를 들면 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박성 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질 유발성 불안 장애 및 전신 의학적 상태에 기인하는 불안; 급성 신경 및 정신 장애, 예를 들면 심장 우회로 수술 및 이식, 졸중, 허혈성 발작, 대뇌 허혈, 척수 외상, 두부 외상, 출생전후 저산소증, 심장 정지, 저혈당성 뉴런 손상 이후의 대뇌 결핍; 헌팅톤 무도병; 헌팅톤병 및 뚜렛 증후군; 쿠싱 증후군/질환; 호염기성 선종; 프로락틴선종; 고프로락틴혈증; 뇌하수체 종양/선종; 시상하부 질환; 염증성 장 질환; 위장 이상운동증; 위궤양; 프로리히 증후군; 선뇌하수체 질환; 뇌하수체 질환; 선뇌하수체 기능부전; 선 뇌하수체 기능항진; 시상하부 성생식선저하증; 칼만 증후군(후각상실증, 후각저하증); 기능성 또는 정신성 무월

경; 뇌하수체저하증; 시상하부 갑상선저하증; 시상하부-부신 기능이상; 특발성 고프로락틴혈증; 성장 호르몬 결핍의 시상하부 장애; 특발성 성장 결핍; 왜소증; 거인증; 말단거대증; 근위축성 측삭 경화증; 다발성 경화증; 눈 손상; 망막증; 인지 장애; 특발성 및 약물 유발성 파킨슨병; 떨림, 간질, 경련, 발작 장애, 결신 발작, 복잡 부분성 및 전신성 발작을 비롯한 근육 경질과 관련된 근육 연축 및 장애; 레녹스-가스토 증후군; (알츠하이머병, 허혈, 외상, 혈관 문제 또는 졸증, HIV병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 출생전후 저산소증, 기타 전신 의학적 상태 또는 물질 남용과 관련된) 치매증을 비롯한 인지 장애; 섬망, 기억 장애 또는 연령 관련 인지 저하; (망상형, 혼란형, 긴장형 또는 미분화) 정신분열증을 비롯한 정신분열증 또는 정신병, 정신분열형 장애, 분열정동형 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 전신 의학적 상태에 기인하는 정신병 장애 및 물질 유발성 정신병성 장애; 다중 인격 증후군 및 정신성 기억상실을 비롯한 해리성 장애; 물질 관련 장애, 물질 사용, 물질 남용, 물질 추구, 물질 복위, (물질 유발성 섬망, 지속성 치매 증, 지속성 건망증 장애, 정신병 장애 또는 불안 장애를 비롯한) 모든 유형의 정신적 및 육체적 중독 및 중독성 행동, 보상 관련 행동; 알콜, 암페타민, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제, 몰핀, 니코틴, 아편, 펜시클리딘, 진정제, 수면제 또는 항불안제를 비롯한 물질에 대한 내성, 중독성 섭식, 중독성 섭식 행동, 폭식/제거 행동, 의존증, 금단증 또는 재발; 식욕, 미각, 식사 또는 음용 장애; (파킨슨병, 약물 유발성 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 다계통 위축증, 피질기저 퇴화, 파킨슨증-ALS 치매 복합 및 기저핵의 석회화를 비롯한) 운동 불능증 및 무동작 증후군을 비롯한 운동 장애; 만성 피로 증후군, 피로, 예를 들면 파킨슨병 피로, 다발성 경화증 피로, 수면 장애 또는 일주기 리듬 장애에 의하여 야기되는 피로, 약제 유발성 파킨슨증(예를 들면 항정신병 약물 유발성 파킨슨증, 항정신병약물 악성 증후군, 항정신병약물 유발성 급성 근육긴장이상, 항정신병약물 유발성 급성 좌불안석증, 항정신병약물 유발성 지연성 운동장애 및 약물 유발성 체위 떨림), 길 드 라 뚜렛 증후군, 간질 및 이상운동증[떨림(예를 들면 안정시 떨림, 본태 떨림, 체위 떨림 및 활동 떨림), 무도병(예컨대 시덴함 무도병, 헌팅턴 질환, 양성 유전성 무도병, 신경유극적혈구증가증, 증후성 무도병, 약물 유발성 무도병 및 반무도병), 간대성근경련증(전신성 간대성근경련증 및 국소 간대성근경련증 포함), 틱증(단순 틱증, 복합 틱증 및 증후성 틱증 포함), 하지 불편 증후군 및 근육긴장이상(전신성 근육긴장이상, 예컨대 특발성 근육긴장이상, 약물 유발성 근육긴장이상, 증후성 근육긴장이상 및 발작성 근육긴장이상 및, 국소성 근육긴장이상, 예컨대 안검 경련, 구강하악 근육긴장이상, 경련성 발성 장애, 연축성 사경, 축성 근육긴장이상, 근육긴장이상 서경 및 편마비성 근육긴장이상 포함) 포함]; 질병 분류적 실체, 예컨대 복합 탈억제-치매-파킨슨증-근위축증을 비롯한 신경 변성 장애; 창백핵-교뇌-흑색질 변성; 간질; 발작 장애; 주의력 결핍/과다활동 장애(ADHD); 전도 장애; 편두통(편두통 두통 포함); 두통; 통각과민; 통증; 통각과민, 작열통 및 이질통과 같은 통증에 대한 향상 또는 과대 감수성; 급성 통증; 작열통; 비정형적인 안면 통증; 신경병증성 통증; 요통; 복합 부위 통증 증후군 I 및 II; 관절염 통증; 스포츠 손상 통증; 감염과 관련된 통증, 예를 들면 HIV, 화학요법후 통증; 졸중후 통증; 수술후 통증; 신경통; 입덧, 구역질, 구토; 위 운동이상증; 위궤양; 칼만 증후군(후각상실증); 천식; 암; 내장 통증과 관련된 상태, 예컨대 과민성 대장 증후군 및 협심증; 섭식 장애; 요실금; (아편, 니코틴, 담배, 알콜, 벤조디아제핀, 코카인, 진통제, 최면제 등과 같은 물질을 비롯한) 물질의 내성, 물질 금단증; 정신병; 정신분열증; 불안(예를 들면 전반성 불안 장애, 공황 장애 및 강박성 장애); 기분 장애(예를 들면 우울증, 조증, 쌍극성 장애); 삼차 신경통; 난청; 이명; 눈 손상을 비롯한 뉴런 손상; 망막증; 눈의 황반변성; 구토; 뇌부종; 통증(예를 들면 급성 및 만성 통증 상태, 중증 통증, 난치성 통증, 염증성 통증, 신경장애성 통증, 외상후 통증, 뼈 및 관절통(골관절염), 반복 운동 통증, 치통, 암 통증, 근막 통증(근육 손상, 섬유근육통), 수술주기 통증(일반 수술, 산부인과 수술), 만성 통증, 신경장애성 통증, 외상후 통증, 삼차 신경통, 편두통 및 편두통 두통의 상태 또는 질환 및 일반적인 오렉신계 기능장애와 관련된 기타의 질환 중 1종 이상이 포함된다.

[0302] 그래서, 특정의 실시양태에서, 본 발명은 치료를 요하는 포유동물 환자에게 본 발명의 치료 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 환자에서의 수면 질의 향상; 수면 유지의 개선; REM 수면의 증가; 단계 2 수면의 증가; 수면 패턴의 단편화 감소; 불면증 및 모든 유형의 수면 장애의 치료; 신경장애성 통증 및 하지 불편 증후군을 비롯한 신경계 질환과 같은 질환과 관련된 수면 질환의 치료 또는 조절; 중독 질환의 치료 또는 조절; 정신활성 물질의 사용 및 남용의 치료 또는 조절; 인식의 강화; 기억 보유의 향상; 비만의 치료 또는 조절; 당뇨병, 식욕, 미각, 섭식 또는 음용 장애의 치료 또는 조절; 시상하부 질환의 치료 또는 조절; 우울증의 치료 또는 조절; 결신 간질을 비롯한 간질의 치료, 조절, 개선 또는 위험성 경감; 신경장애성 통증을 비롯한 통증의 치료 또는 조절; 파킨슨병의 치료 또는 조절; 정신병의 치료 또는 조절; 기분저하 장애, 기분 장애, 정신병 장애 및 불안 장애의 치료 또는 조절; 주요 우울증 및 주요 우울병성 장애를 비롯한 우울증의 치료 또는 조절; 쌍극성 장애의 치료 또는 조절; 또는 정신분열증의 치료, 조절, 개선 또는 위험성 경감을 위한 방법을 제공한다.

[0303] 게다가, 본 발명의 화합물은 본 명세서에 언급된 질환, 장애 및 상태의 예방, 치료, 조절, 개선 또는 위험성 경

감 방법에 유용하다. 본 발명의 조성물 중의 활성 성분의 용량은 변경 가능하지만, 활성 성분의 양은 적절한 제형을 얻을 수 있어야 한다. 활성 성분은 치료를 필요로 하는 환자(동물 및 사람)에 대하여 최적의 제약적 효과를 제공하는 용량으로 투여될 수 있다. 선택되는 용량은 목적하는 치료 효과, 투여 경로 및 치료 기간에 따라 달라진다. 용량은 질환의 종류 및 중증도, 환자의 체중, 그후 환자가 취하는 특별 식이, 병용 약물 및 당업자가 인지하고 있는 기타의 요인에 따라 환자마다 다르다. 일반적으로 오렉신 수용체의 효과적인 길항작용을 얻기 위하여 1일 0.0001 내지 10 mg/kg 체중의 용량 수준을 환자, 예를 들면 사람 및 고령자에게 투여한다. 용량 범위는 통상 1일 약 0.5 mg 내지 1.0 g/환자이며, 이를 1회로 또는 복수회에 나누어서 투여할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 용량 범위는 1일 약 0.5 내지 500 mg/환자, 또 다른 실시양태에서는 1일 약 0.5 내지 200 mg/환자, 게다가 또 다른 실시양태에서는 1일 약 5 내지 50 mg/환자이다. 본 발명의 제약 조성물은 예를 들면 약 0.5 내지 500 mg의 활성 성분 또는 약 1 내지 250 mg의 활성 성분을 포함하는 고체 투여 제형의 형태로 제공될 수 있다. 제약 조성물을 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg 또는 250 mg의 활성 성분을 포함하는 고체 제형의 형태로 제공할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료 대상의 환자의 증상에 따라 용량을 조절하기 위하여 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 예를 들면 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 화합물은 1일 1 내지 4회, 예를 들면 1일 1 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 화합물을 취침전에 투여할 수 있다. 예를 들면 화합물을 취침 약 1 시간전, 취침 약 30 분전 또는 취침 직전에 투여할 수 있다.

[0304] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 또는 기타의 약물이 유용할 수 있는 질환 또는 상태의 치료, 예방, 조절, 개선 또는 위험성 경감에서 1종 이상의 기타의 약물과 조합하여 사용할 수 있으며, 여기서 약물의 조합은 어느 한 약물 단독보다 더 안전하거나 또는 더 효과적이다. 상기 기타 약물(들)은 통상적으로 사용되고 있는 경로 및 양으로 본 발명의 화합물과 동시 또는 순차 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 1종 이상의 기타 약물과 동시에 사용할 경우, 기타의 약물 및 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여 제형의 제약 조성물을 고려한다. 그러나, 병용 요법에는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 기타 약물을 기타의 중복 스케줄로 투여하는 치료도 포함될 수 있다. 또한, 1종 이상의 기타 활성 성분과 조합하여 사용할 경우, 본 발명의 화합물 및 기타 활성 성분은 각각을 단독으로 사용했을 때보다 더 적은 용량으로 사용될 수 있는 것으로 한다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물에는 본 발명의 화합물 이외에 1종 이상의 기타 활성 성분을 함유하는 것이 포함된다. 상기 조합에는 본 발명의 화합물과 1개의 기타 활성 화합물의 조합 및, 본 발명의 화합물과 2 이상의 기타 활성 화합물의 조합이 포함된다.

[0305] 마찬가지로, 본 발명의 화합물을 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 조절, 개선 또는 위험성 경감에 사용되고 있는 기타 약물과 조합하여 사용할 수 있다. 상기 기타 약물은 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 본 발명의 화합물과 동시 또는 순차 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 1종 이상의 기타 약물과 동시에 사용할 경우, 본 발명의 화합물 이외에 기타 약물을 함유하는 제약 조성물도 고려한다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물에는 본 발명의 화합물 이외에 1종 이상의 기타 활성 성분을 또한 함유하는 것이 포함된다.

[0306] 본 발명의 화합물 대 제2의 활성 성분의 중량비는 변경 가능하며, 각각의 성분의 유효량에 의존한다. 일반적으로 각각의 성분의 유효량이 사용된다. 따라서, 예를 들면 본 발명의 화합물을 기타 제제와 조합할 경우, 본 발명의 화합물 대 기타 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 예를 들면 약 200:1 내지 약 1:200 범위내이다. 본 발명의 화합물과 기타 활성 성분의 조합도 일반적으로 상기 범위내에 포함되지만, 각각의 경우에서 각각의 활성 성분의 유효량을 사용하여야 한다. 상기 조합에서 본 발명의 화합물과 기타 활성 물질을 별개로 또는 동시에 투여할 수 있다. 또한, 하나의 성분을 기타 제제의 투여전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여할 수 있다.

[0307] 본 발명의 화합물은 수면의 질을 향상하기 위하여, 수면 장애 및 수면 질환을 예방 및 치료하기 위하여 유용한 것으로 당업계에서 공지되어 있는 기타 화합물과 조합하여 투여될 수 있으며, 이와 같은 기타 화합물의 예로는 진정제, 최면제, 항불안제, 항정신병제, 항불안제, 항히스타민제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 시클로피롤론, GABA 작용제, 5HT-2A 길항제 및 5HT-2A/2C 길항제를 비롯한 5HT-2 길항제, 히스타민 H3 길항제를 비롯한 히스타민 길항제, 히스타민 H3 역작용제, 이미다조피리딘, 소신경안정제, 멜라토닌 작용제 및 길항제, 멜라토닌제, 기타 오렉신 길항제, 오렉신 작용제, 프로키네틴신 작용제 및 길항제, 피라졸로피리미딘, T-타입 칼슘 채널 길항제, 트리아졸로피리딘 등, 예를 들면 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 아르모다피닐, APD-125, 벤타제팜, 벤족타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카프로모렐린, 카푸리드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 수화물, 클

로르디아제폭시드, 클로미라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로레테이트, 클로자핀, 코나제팜, 시프라제팜, 데시프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜히드라민, 독세핀, EMD-281014, 에프리반세린, 에스타줄람, 에스조피클론, 에트클로리놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 가복사돌, 글루테티미드, 할라제팜, 히드록시진, 이부타모렌, 이미프라민, 인디폴론, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, LY-156735, 마프로틸린, MDL-100907, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 메티프릴론, 미다플루르, 미다줄람, 모다피닐, 네파조돈, NGD-2-73, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 오르노르트립틸린, 옥사제팜, 과랄데히드, 과록세틴, 펜토바르비탈, 페를라핀, 페르페나진, 페넬진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 라벨테온, 레클라제팜, 롤레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, TAK-375, 테마제팜, 티오리다진, 티아가빈, 트라카졸레이트, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리아줄람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 졸라제팜, 조피클론, 졸피렘 및 그의 염 및 이의 조합 등을 들 수 있거나 또는, 본 발명의 화합물을 물리적 방법, 예를 들면 광선 치료 또는 전기 자극과 병용하여 투여할 수 있다.

[0308] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 당업계에서 공지된 기타 화합물과 조합하여 사용될 수 있으며, 별도로 또는 동일한 제약 조성물로 투여될 수 있으며, 기타의 화합물의 비제한적인 예로는 인슐린 증감물질, 예를 들면 (i) PPAR γ 길항제, 예를 들면 글리타존(예를 들면 시글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, 이사글리타존(MCC-555), 피오글리타존, 로시글리타존, 트로글리타존, 투라릭, BRL49653, CLX-0921, 5-BT2D), GW-0207, LG-100641 및 LY-300512 등), (iii) 비구아니드, 예를 들면 메트포르민 및 펜포르민, (b) 인슐린 또는 인슐린 유사체, 예를 들면 비오타, LP-100, 노바라피드, 인슐린 데테미르, 인슐린 리스프로, 인슐린 글라르긴, 인슐린 아연현탁액(렌테 및 울트랄렌테), Lys-Pro 인슐린, GLP-1(73-7)(인슐린트로핀) 및 GLP-1(7-36)-NH₂); (c) 술폰닐우레아, 예를 들면 아세토헥사미드; 클로르프로파미드; 디아비네스; 글리벤클라미드; 글리피지드; 글리부리드; 글리메프리드; 글리클라지드; 글리펜티드; 글리퀴돈; 글리솔라미드; 톨라자미드; 및 톨부타미드; (d) α -글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스, 아디포신; 카미글리보스; 에미글리테이트; 미글리톨; 보글리보스; 프라디미신-Q; 살보스타틴; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; 및 MOR 14 등; (e) 콜레스테롤 저하제, 예를 들면 (i) HMG-CoA 리덕타제 억제제(아토르바스타틴, 이타바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴 및 기타의 스타틴), (ii) 담즙산 흡수제/봉쇄제, 예를 들면 콜레스티라민, 콜레스티폴, 가교 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체; 콜레스티드(Colestid)[®]; 로콜레스트(LoCholest)[®] 등, (ii) 니코티닐 알콜, 니코틴산 또는 그의 염, (iii) 증식인자-활성제 수용체 α 작용제, 예를 들면 페노피브르산 유도체(겔피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트), (iv) 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면 스테놀 에스테르, β -시토스테롤, 스테롤 글리코사이드, 예컨대 티케시드; 및 아제티디논, 예컨대 에제티미브 등, 및 (아실 CoA: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제(ACAT)) 억제제, 예를 들면 아바시미브 및 멜리나미드, (v) 항산화제, 예를 들면 프로부콜, (vi) 비타민 E 및 (vii) 갑상선 호르몬 모방제; (f) PPAR α 작용제, 예를 들면 백클로피브레이트, 벤자피브레이트, 시프로피브레이트, 클로피브레이트, 에토피브레이트, 페노피브레이트 및 겔피브로질; 및 기타의 피브르산 유도체, 예를 들면 아트로미드(Atromid)[®], 로피드(Lopid)[®] 및 트리코르(Tricor)[®] 등, 및 W097/36579에 기재되어 있는 PPAR α 작용제; (g) W097/28149에 개시되어 있는 것과 같은 PPAR δ 작용제; (h) PPAR α / δ 작용제, 예를 들면 무라글리타자르 및, 미국 특허 제6,414,002호에 개시되어 있는 화합물; (i) 항비만제, 예를 들면 (1) 성장 호르몬 분비 촉진 물질, 성장 호르몬 분비 촉진 수용체 작용제/길항제, 예를 들면 NN703, 헥사렐린, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 및 L-163,255 및 예컨대 미국 특허 제5,536,716호 및 미국 특허 제6,358,951호, 미국 특허 출원 공개 공보 제2002/049196호 및 미국 특허 출원 공개 공보 제2002/022637호 및 PCT 출원 W001/56592 및 W002/32888에 개시되어 있는 것; (2) 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B) 억제제; (3) 카나비노이드 CB₁ 수용체 길항제 또는 역작용제와 같은 카나비노이드 수용체 리간드, 예를 들면 리모나반트, 타라나반트, AMT-251, SR-14778 및 SR 141716A(사노피 신텔라보), SLV-319(솔베이), BAY 65-2520(바이엘), 및 미국 특허 제5,532,237호, 미국 특허 제4,973,587호, 미국 특허 제5,013,837호, 미국 특허 제5,081,122호, 미국 특허 제5,112,820호, 미국 특허 제5,292,736호, 미국 특허 제5,624,941호, 미국 특허 제6,028,084호, PCT 출원 W096/33159, W098/33765, W098/43636, W098/43635, W001/09120, W098/31227, W098/41519, W098/37061, W000/10967, W000/10968, W097/29079, W099/02499, W001/58869, W001/64632, W001/64633, W001/64634, W002/076949, W003/007887, W004/048317 및 W005/000809에 개시되어 있는 것; (4) 항비만 세로토닌제, 예를 들면 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 펜테르민 및 시부트라민; (5) β 3-아드레날린수용체 작용제, 예를 들면 AD9677/TAK677(다이나폰/다케다), CL-316,243, SB 418790, BRL-

37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, 트레카드린, 제네카 D7114, SR-59119A; (6) 체장 리파제 억제제, 예를 들면 오를리스타트(Xenical[®]), Triton WR1339, RHC80267, 립스타틴, 테트라히드로 립스타틴, 테아사포닌, 디에틸옥셀리페틸 포스페이트 및 PCT 출원 W001/77094에 개시되어 있는 것; (7) 신경펩티드 Y1 길항제, 예를 들면 BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A 및 미국 특허 제 6,001,836호, PCT 특허 공보 W096/14307, W001/23387, W099/51600, W001/85690, W001/85098, W001/85173 및 W001/89528에 개시되어 있는 것; (8) 신경펩티드 Y5 길항제, 예를 들면 GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A 및 JCF-104 및 미국 특허 제 6,057,335호, 미국 특허 제 6,043,246호, 미국 특허 제 6,140,354호, 미국 특허 제 6,166,038호, 미국 특허 제 6,180,653호, 미국 특허 제 6,191,160호, 미국 특허 제 6,313,298호, 미국 특허 제 6,335,345호, 미국 특허 제 6,337,332호, 미국 특허 제 6,326,375호, 미국 특허 제 6,329,395호, 미국 특허 제 6,340,683호, 미국 특허 제 6,388,077호, 미국 특허 제 6,462,053호, 미국 특허 제 6,649,624호 및 미국 특허 제 6,723,847호; 유럽 특허 출원 공개 공보 제 01010691호 및 유럽 특허 출원 공개 공보 제 01044970호 및 PCT 특허 출원 공보 W097/19682, W097/20820, W097/20821, W097/20822, W097/20823, W098/24768, W098/25907, W098/25908, W098/27063, W098/47505, W098/40356, W099/15516, W099/27965, W000/64880, W000/68197, W000/69849, W001/09120, W001/14376, W001/85714, W001/85730, W001/07409, W001/02379, W001/02379, W001/23388, W001/23389, W001/44201, W001/62737, W001/62738, W001/09120, W002/22592, W002/48152, W002/49648, W002/094825, W003/014083, W003/10191, W003/092889, W004/002986 및 W004/031175에 개시되어 있는 것; (9) 멜라닌 농축 호르몬(MCH) 수용체 길항제, 예를 들면 W001/21577 및 W001/21169에 개시되어 있는 것; (10) 멜라닌 농축 호르몬 1 수용체(MCH1R) 길항제, 예를 들면 T-226296(다케다) 및 PCT 특허 출원 공보 W001/82925, W001/87834, W002/051809, W002/06245, W002/076929, W002/076947, W002/04433, W002/51809, W002/083134, W002/094799, W003/004027에 개시되어 있는 것; (11) 멜라닌 농축 호르몬 2 수용체(MCH2R) 작용제/길항제; (12) 오렉신 수용체 길항제, 예를 들면 SB-334867-A 및 본 명세서의 특허 문헌에 개시되어 있는 것; (13) 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들면 플루옥세틴, 파록세틴 및 세르트랄린; (14) 멜라노코르틴 작용제, 예를 들면 멜라노탄 II; (15) Mc4r(멜라노코르틴 4 수용체) 작용제, 예를 들면 CHIR86036(키론), ME-10142 및 ME-10145(멜라큐어), CHIR86036(키론); PT-141 및 PT-14(팔라틴); (16) 5HT-2 작용제; (17) 5HT2C(세로토닌 수용체 2C) 작용제, 예를 들면 BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065 및 미국 특허 제 3,914,250호, PCT 출원 W002/36596, W002/48124, W002/10169, W001/66548, W002/44152, W002/51844, W002/40456 및 W002/40457에 개시되어 있는 것; (18) 갈라닌 길항제; (19) CCK 작용제; (20) CCK-A(콜레시스토키닌-A) 작용제, 예를 들면 AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 및 SR14613 및 미국 특허 제 5,739,106호에 개시되어 있는 것; (21) GLP-1 작용제; (22) 코르티코트로핀 방출 호르몬 작용제; (23) 히스타민 수용체-3(H3) 조정자; (24) 히스타민 수용체-3(H3) 길항제/역작용제, 예를 들면 히오페라미드, 3-(1H-이미다졸-4-일)프로필 N-(4-펜테닐)카르바메이트, 클로벤프로핏, 요오도펜프로핏, 이모프록시판, GT2394(글리아텍) 및 O-[3-(1H-이미다졸-4-일)프로판올]-카르바메이트; (25) β -히드록시 스테로이드 데히드로게나제-1 억제제(β -HSD-1); (26) PDE(포스포디에스테라제) 억제제, 예를 들면 테오필린, 펜톡시필린, 자프리나스트, 실데나필, 암리논, 밀리논, 실로스타미드, 롤리프람 및 실로밀라스트; (27) 포스포디에스테라제-3B(PDE3B) 억제제; (28) NE(노르에피네프린 수송 억제제, 예를 들면 GW 320659, 데스피라민, 탈수프람 및 노미펜신; (29) 그렐린 수용체 길항제, 예를 들면 PCT 출원 W001/87335 및 W002/08250에 개시되어 있는 것; (30) 재조합 사람 랩틴(PEG-OB, 호프만 라 로쉐) 및 재조합 메티오닐 사람 랩틴(암젠)을 비롯한 랩틴; (31) 랩틴 유도제; (32) BRS3(브롬베신 수용체 서브타입3) 작용제, 예를 들면 [D-Phe6, β -Ala11, Phe13, Nle14]Bn(6-14) 및 [D-Phe6, Phe13]Bn(6-13)프로필아미드 및 문헌[*Pept. Sci.*, 2002 Aug, 8(8):461-75]에 개시되어 있는 화합물; (33) CNTF(섬모체 신경영양인자), 예를 들면 GI-181771(글락소-스미스클라인), SR146131(사노피 신텔라보), 부타빈디드, PD170,292 및 PD149164(화이자); (34) CNTF 유도제, 예를 들면 악소킨(리제네론); (35) 모노아민 재흡수 억제제, 예를 들면 시부트라민; (36) UCP-1(썩폴립 단백질-1), 2 또는 3 활성제, 예를 들면 피탄산, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-테트라히드로-5,5,8,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-프로페닐]안식향산(TTNPB), 레티노산; (37) 갑상선 호르몬 β 작용제, 예를 들면 KB-2611(KaroBioBMS); (38) FAS(지방산 산타제) 억제제, 예를 들면 셀룰레닌 및 C75; (39) DGAT1(디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제-1) 억제제; (40) DGAT2(디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제-2) 억제제; (41) ACC2(아세틸-CoA 카르복실라제-2) 억제제; (42) 글루코코르티코이드 길항제; (43) 아실-에스트로젠, 예를 들면 문헌[del Mar-Grasa M. et al., *Obesity Research*, 9:202-9(2001)]에 개시되어 있는 올레오일-에스트론; (44) 디펩티딜 펩티다제 IV(DP-IV) 억제제, 예를 들면 이소류신 티아졸리디드, 발린 피롤리디드, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, 시타글립틴 및 미

국 특허 제6,699,871호, W003/004498 및 W003/004496, 유럽 특허 출원 공개 공보 제1258476호, W002/083128, W002/062764, W003/000250, W003/002530, W003/002531, W003/002553, W003/002593, W003/000180 및 W003/000181에 개시되어 있는 화합물; (46) 디카르복실레이트 수용체 억제제; (47) 글루코스 수송체 억제제; (48) 포스페이트 수송체 억제제; (49) 메트포르민(Glucophage[®]); (50) 토피라메이트(Topimax[®]); (50) 펩티드 YY, PYY 3-36, 펩티드 YY 유사체, 유도체 및 단편, 예를 들면 BIM-43073D, BIM-43004C[Olitvak D. A. et al., *Dig. Dis. Sci.*, 44(3):643-48(1999)]; (51) 신경펩티드 Y2(NPY2) 수용체 작용제, 예를 들면 NPY3-36, N 아세틸[Leu(28,31)] NPY24-36, TASP-V 및 시클로-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) 신경펩티드 Y4(NPY4) 작용제, 예를 들면 체장 펩티드(PP) 및 기타 Y4 작용제(예를 들면1229U91); (54) 시클로옥시게나제-2 억제제, 예를 들면 에토리콥시브, 셀레콥시브, 발데콥시브, 파레콥시브, 루미라콥시브, BMS347070, 티라콥시브 또는 JTE522, ABT963, CS502 및 GW406381; (55) 신경펩티드 Y1(NPY1) 길항제, 예를 들면 BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) 아편유사제 길항제, 예를 들면 날메펜(Revox[®]), 3-메톡시날트렉손, 날록손, 날트렉손; (57) 11 β HSD-1(11- β 히드록시 스테로이드 데히드로게나제 타입 1) 억제제, 예를 들면 BVT 3498, BVT 2733 및 W001/90091, W001/90090, W001/90092, 미국 특허 제6,730,690호 및 미국 특허 출원 공개 공보 제2004-0133011호에 개시되어 있는 것; (58) 아미노렉스; (59) 암페클로랄; (60) 암페타민; (61) 벤즈페타민; (62) 클로르펜타민; (63) 클로벤조렉스; (64) 클로포렉스; (65) 클로미노렉스; (66) 클로르테르민; (67) 시클렉세드린; (68) 텍스트로암페타민; (69) 디페메톡시딘; (70) N-에틸암페타민; (71) 펜부트라제이트; (72) 페니소렉스; (73) 펜프로포렉스; (74) 플루도렉스; (75) 플루미노렉스; (76) 푸르푸릴메틸암페타민; (77) 레밤페타민; (78) 레보파세토펜; (79) 메페노렉스; (80) 메탐페프라몬; (81) 메탐페타민; (82) 노르슈도 에페드린; (83) 펜토렉스; (84) 펜디메트라진; (85) 펜메트라진; (86) 피실로렉스; (87) 피도팜 57; (88) 조니사미드; (89) 뉴로메딘 U 및 이의 유사체 또는 유도체; (90) 옥신토모들린 및 이의 유사체 또는 유도체; 및 (91) 뉴로키닌-1 수용체 길항제(NK-1 길항제), 예를 들면 미국 특허 제5,162,339호, 미국 특허 제5,232,929호, 미국 특허 제5,242,930호, 미국 특허 제5,373,003호, 미국 특허 제5,387,595호, 미국 특허 제5,459,270호, 미국 특허 제5,494,926호, 미국 특허 제5,496,833호 및 미국 특허 제5,637,699호에 개시되어 있는 화합물을 들 수 있다.

[0309] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항우울제 또는 항불안제와 조합하여 사용될 수 있으며, 항우울제와 항불안제의 예로는 노르에피네프린 재흡수 억제제(3차 아민 삼중환 화합물 및 2차 아민 삼중환 화합물 포함), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제(RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제, α -아드레날린수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제, 특히 5-HT_{1A} 부분 작용제 및 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제를 들 수 있다. 구체적으로는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 시탈로프람, 돌록세틴, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카르복사지드, 페넨진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베미드; 벤라팍신; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론 및 이의 제약상 허용되는 염을 들 수 있다.

[0310] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항알츠하이머병제; β -세크레타제 억제제; γ -세크레타제 억제제; 성장 호르몬 분비촉진제; 재조합 성장 호르몬; HMG-CoA 리덕타제 억제제; 이부프로펜을 비롯한 NSAID; 비타민 E; 항아밀로이드 항체; CB-1 수용체 길항제 또는 CB-1 수용체 역작용제; 항생물질, 예를 들면 독시사이클린 및 리팜핀; N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제, 예를 들면 메만틴; 콜린에스테라제 억제제, 예를 들면 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질 및 타크린; 성장 호르몬 분비촉진제, 예를 들면 이부타모렌, 이부타모렌 메실레이트 및 카프로모렐린; 히스타민 H₃ 길항제; AMPA 작용제; PDE IV 억제제; GABA_A 역작용제; 또는 뉴런 니코틴성 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0311] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 진정제, 수면제, 항불안제, 항정신병제, 항불안제, 시클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 소신경안정제, 멜라토닌 작용제 및 길항제, 멜라토닌제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제 등, 예를 들면 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 벤타제팜, 벤족타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스피론, 부타마르비탈, 부탈비탈, 카푸리드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 수화물, 클로르디아제폭시드, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로

페리돈, 클로라제페이트, 클로레테이트, 클로자핀, 시프라제팜, 데시프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페 나존, 디발프로엑스, 디펜히드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제 팜, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 히드록시진, 이미프라민, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, 마프로틸린, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 미 다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 옥사제팜, 파탈데히드, 파콰세틴, 펜 토바르비탈, 페를라핀, 페르페나진, 페넨진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠 아제팜, 레클라제팜, 로레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 테마제팜, 티오리다진, 트라카졸레이 트, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리 메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 졸라제팜, 졸피뎀 및 그의 염 및 이의 조합 등과 함께 사용될 수 있거나 또는, 본 발명의 화합물을 물리적 방법, 예를 들면 광선 치료 또는 전기 자극과 함께 투여할 수 있다.

[0312] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 레보도파(카르비도파 또는 벤세라지드와 같은 선택성 대뇌외 데카르 복실라제 억제제와 함께 또는 없이), 항콜린제, 예를 들면 비페리덴(임의로 그의 염산염 또는 락테이트 염으로 서) 및 트리헥실페니딜(벤즈헥솔) 염산염, COMT 억제제, 예를 들면 엔타카폰, MOA-B 억제제, 항산화제, A2a 아 데노신 수용체 길항제, 콜린 작동성작용제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 작 용제, 예를 들면 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수리드, 낙사골리드, 페르골리드 및 프라미펙솔과 조합 하여 사용될 수 있다.

[0313] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 아세토페나진, 알렌테몰, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리덴, 클로 르프로마진, 클로르프로텍센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 레보도파와 벤세라지드, 레보도파와 카르비도파, 리수리드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골리드, 올란자핀, 페르골 리드, 페르페나진, 피모지드, 프라미펙솔, 리스페리돈, 술피리드, 테트라베나진, 트리헥실페니딜, 티오리다진, 티오틱센 또는 트리플루오페라진과 조합하여 사용될 수 있다

[0314] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경이완제의 페노티아진, 티옥산텐, 헤테로시클릭 디벤자제핀, 부 티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론 유형으로부터의 화합물과 조합하여 사용할 수 있다. 페노티아진의 적 절한 예로는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진 및 트리플루오페 나진을 들 수 있다. 티옉산텐의 적절한 예로는 클로르프로텍센 및 티옉티센을 들 수 있다. 디벤자제핀의 예 로는 클로자핀을 들 수 있다. 부티로페논의 예로는 할로페리돌을 들 수 있다. 디페닐부틸피페리딘의 예로는 피모지드를 들 수 있다. 인돌론의 예로는 몰린돌론을 들 수 있다. 기타 신경이완제로는 록사핀, 술피리드 및 리스페리돈을 들 수 있다.

[0315] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 니코틴 작용제 또는 니코틴 수용체 부분 작용제, 예를 들면 바레니 클린, 아편 수용체 길항제(예를 들면 날트렉손 데포트(depot)를 비롯한 날트렉손, 안타부스 및 날메펜), 도파민 제(예를 들면 아포모르핀), ADD/ADHD제(예를 들면 메틸페니데이트 염산염(예를 들면 Ritalin[®] 및 Concerta[®]), 아토목세틴(예를 들면 Strattera[®]), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 암페타민(예를 들면 Adderall[®]), 항비만 제, 예를 들면 아포-B/MTP 억제제, 11베타-히드록시 스테로이드 데히드로게나제-1(11베타-HSD 타입 1) 억제제, 펩티드 YY3-36 또는 이의 유사체, MCR-4 작용제, CCK-A 작용제, 모노아민 재흡수 억제제, 교감 신경 작용제, β 3 아드레날린성 수용체 작용제, 도파민 수용체 작용제, 멜라닌세포자극 호르몬 수용체 아날로그, 5-HT_{2c} 수용체 작용제, 멜라닌 농축 호르몬 수용체 길항제, 랩틴, 랩틴 유사체, 랩틴 수용체 작용제, 갈라닌 수용체 길항제, 리파제 억제제, 봄베신 수용체 작용제, 신경펩티드-Y 수용체 길항제(예를 들면 NPY Y5 수용체 길항제), 갑상선 호르몬제, 데히도로에피안드로스테론 또는 이의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 기타 오렉신 수용 체 길항제, 글루카곤형 펩티드-1 수용체 작용제, 섬모체 신경영양 인자, 사람 아구티-관련 단백질 길항제, 그렐 린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역작용제 및 뉴로메딘 U 수용체 작용제 및 이의 제약상 허용 되는 염과 조합하여 사용될 수 있다.

[0316] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 식욕 감퇴 물질, 예를 들면 아미노렉스, 암페클로랄, 암페타민, 벤 즈페타민, 클로르펜테르민, 클로벤조렉스, 클로포렉스, 클로미노렉스, 클로르테르민, 시클렉세드린, 텍스펜플루 라민, 텍스트로암페타민, 디에틸프로피온, 디페메톡시딘, N-에틸암페타민, 펜부트라제이트, 펜플루라민, 페니소 렉스, 펜프로포렉스, 플루도렉스, 플루미노렉스, 푸르푸릴메틸암페타민, 레밤페타민, 레보파세토페란, 마진돌, 메페노렉스, 메탐페프라몬, 메탐페타민, 노르슈도에페드린, 펜토렉스, 펜디메트라진, 펜메트라진, 펜테르민, 페 닐프로판올아민, 피실로렉스 및 시부트라민; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI); 클로르펜테르민, 클로포렉

스, 클로르테르민, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 피실로렉스 및 시부트라민을 비롯한 할로젠화 암페타민 유도체; 및 이의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있다.

[0317] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 아편제 작용제, 리폭시게나제 억제제, 예컨대 5-리폭시게나제의 억제제, 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 시클로옥시게나제-2 억제제, 인터류킨 억제제, 예컨대 인터류킨-1 억제제, NMDA 길항제, 산화질소 억제제 또는 산화질소 합성 억제제, 비-스테로이드성 항염증제 또는 시토킨 억제 항염증제, 예를 들면 아세타미노펜, 아스피린, 코디엔, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케톨락, 몰핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 스테로이드성 진통제, 수펜타닐, 술린단, 테니덱 등과 같은 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 통증 완화제; 증강제, 예를 들면 카페인, H₂-길항제, 시메티콘, 수산화알루미늄 또는 수산화마그네슘; 충혈제거제, 예를 들면 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 프로필렉세드린 또는 레보-데옥시-에페드린; 진해제, 예를 들면 코데인, 히드로코돈, 카라미펜, 카르베타펜탄 또는 텍스트라메토르판; 이뇨제; 및 진정성 또는 비-진정성 항히스타민제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0318] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구(예를 들면 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식)에 의하여, 흡입 스프레이, 비강, 질, 직장내, 설하 또는 국소 투여 경로에 의하여 단독으로 또는 함께 투여될 수 있으며, 각각의 투여 경로에 대하여 적절한 통상의 비독성 제약상 허용되는 담체, 아주버트 및 비이클을 포함하는 적절한 투여 단위 제제로 제제화될 수 있다. 온혈동물, 예를 들면 마우스, 래트, 말, 소, 양, 개, 고양이, 원숭이 등의 치료 이외에, 본 발명의 화합물은 사람에게 사용하기에 유효하다.

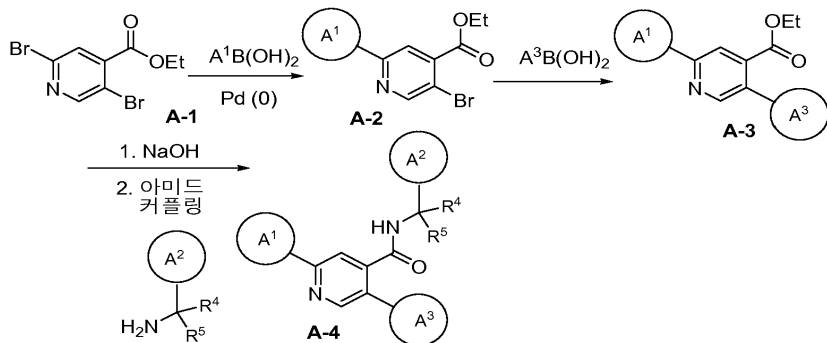
[0319] 본 발명의 화합물을 투여하기 위한 제약 조성물은 투여 단위 제형으로 제공되는 것이 간편하며, 제약업체에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 1종 이상의 보조 성분으로 이루어진 담체와 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 둘다와 함께 균일하게 및 친밀하게 혼합한 후, 필요할 경우 목적하는 제제로 생성물을 성형하여 생성된다. 제약 조성물에는 질병의 과정 또는 상태에 따라 목적하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다. 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 제품 및, 특정량의 특정 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포함시키고자 한다.

[0320] 경구용으로 사용하고자 하는 제약 조성물은 제약 조성물의 제조를 위하여 당업계에서 공지된 임의의 방법을 따라 제조될 수 있으며, 상기 조성물은 제약적으로 우수하며 입에 맞는 제제를 제공하기 위하여 감미료, 착향료, 착색료 및 보존료로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 정제는 정제를 제조하는데 적절한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 포함한다. 상기 부형제의 예로는 불활성 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화 및 붕괴제, 예를 들면 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 활택제, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크를 들 수 있다. 정제는 코팅하지 않을 수 있거나 또는 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장시간에 걸쳐 지속 작용을 제공하도록 공지의 기법에 의하여 코팅될 수 있다. 경구용 조성물은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐제 또는, 활성 성분이 물 또는 유성 매체, 예를 들면 나화생유, 액체 과립 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐제로 제공될 수 있다. 수성 현탁액제는 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 포함한다. 유성 현탁액제는 활성 성분을 적절한 오일에 현탁시켜 제제화될 수 있다. 수중유 에멀전도 또한 사용될 수 있다. 물을 첨가하여 수성 현탁액을 조제하는데 적절한 분산성 분말 및 과립제는 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 1종 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 본 발명의 화합물의 제약 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액제의 형태를 취할 수 있다. 본 발명의 화합물은 직장내 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 국소용으로 사용하기 위하여 본 발명의 화합물을 함유하는 크림제, 연고제, 젤리제, 액제 또는 현탁액제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물을 흡입 투여용으로 제제화할 수도 있다. 본 발명의 화합물을 당업계에서 공지된 방법에 의해 경피 패취에 의하여 투여될 수도 있다.

[0321] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일부의 방법은 하기의 반응식 및 실시예에서 예시된다. 출발 물질은 당업계에서 공지된 절차 또는 본 명세서에 예시된 바와 같이 하여 제조된다. 본 명세서에서는 하기의 약자가 사용되고 있다: Me: 메틸, Et: 에틸, t-Bu: tert-부틸, Ar: 아릴, Ph: 페닐, Bn: 벤질, Ac: 아세틸, THF: 테트라히드로푸란, DEAD: 디에틸아조디카복실레이트, DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민, NMM: N-메틸모르폴린, DMSO: 디메틸설폭사이드, EDC: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드, HOBt: 히드록시벤조트리아졸 수화물; Boc: tert-부틸옥시 카르보닐, Et₃N: 트리에틸아민, DCM: 디클로로메탄, DCE: 디클로로에탄, BSA: 소 혈청 알부

민, TFA: 트리플루오로아세트산, DMF: N,N-디메틸포름아미드, MTBE: 메틸 tert-부틸에테르, SOCl₂: 염화티오닐, CDI: 카르보닐 디이미다졸, PyClu: 1-(클로로-1-피롤리딘메틸렌)-피롤리딘늄 헥사플루오로포스페이트, rt: 실온, HPLC: 고 성능 액체 크로마토그래피. 본 발명의 화합물은 다양한 방식으로 생성될 수 있다. 일부의 경우에서, 최종 생성물은 예를 들면 치환기의 조작에 의하여 추가로 개질될 수 있다. 이와 같은 조작의 비제한적인 예로는 당업자에게 통상적으로 공지된 환원, 산화, 알킬화, 아실화 및 가수분해 반응을 들 수 있다. 일부의 경우에서, 상기 반응식을 실시하는 순서는 반응을 촉진하기 위하여 또는 원치않는 반응 생성물을 배제하기 위하여 변경될 수 있다. 하기의 실시예는 본 발명을 충분히 이해하도록 하기 위하여 제공한다. 이들 실시예는 단지 예시를 위하여 제시하며, 이로써 어떠한 방법으로도 본 발명을 한정하는 것으로 간주하여서는 안된다.

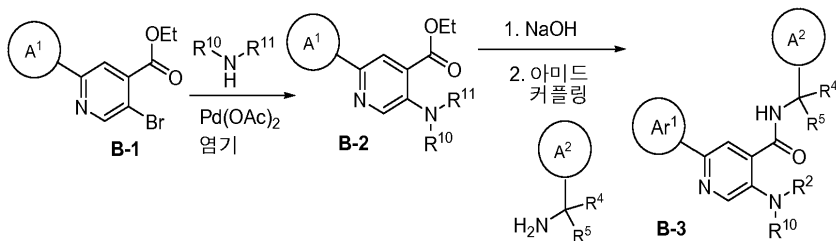
[0322] 반응식 A



[0323]

[0324] 에틸 2,5-디브로모이소니코티네이트(A-1)는 스즈키 반응 조건하에서 2-위치에서 선택적으로 반응하여 비아릴 중간체 A-2를 생성할 수 있다. A-2에서의 제2의 스즈키 반응은 타입 A-3의 트리아릴 중간체를 제공할 수 있다. 타입 A-3의 트리아릴 에스테르를 비누화한 후, 커플링시켜 타입 A-4의 트리아릴이소니코틴아미드를 제공할 수 있다.

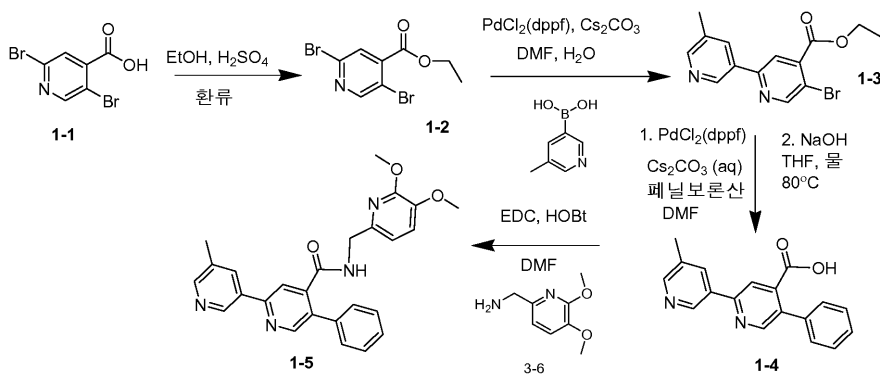
[0325] 반응식 B



[0326]

[0327] 타입 B-1의 비아릴 이소니코티네이트는 Pd-촉매화된 아민화 조건하에서 반응시켜 타입 B-2의 중간체를 제공할 수 있다. B-2와 같은 화합물은 비누화 및 아미드 커플링에 의하여 B-3을 제공하여 최종 화합물을 얻을 수 있다.

[0328] 실시예 1



[0329]

[0330] 에틸 2,5-디브로모이소니코티네이트(1-2)

[0331] 에탄올(100 ml) 중의 2,5-디브로모이소니코틴산(1-1, 5 g, 17.80 mmol) 및 황산(1.23 ml, 23.1 mmol)의 용액을 밤새 환류 가열하였다. 회전 증발에 의하여 에탄올의 부피를 초기 부피의 약 1/4로 감소시킨 후, 미정제 반응 혼합물을 2 M 탄산나트륨 용액 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리하고, 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세정하였다. 이 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 생성물(1-2)을 짙은색 오일로서 얻었다.

[0332] ESI+ MS [M]⁺ C₈H₇Br₂NO₂ = 308.0.

[0333] 에틸 5-브로모-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(1-3)

[0334] 25℃의 탈기된 디메틸포름아미드(24 ml) 중의 에틸 2,5-디브로모이소니코티네이트 (1-2, 1.5 g, 4.86 mmol)의 용액에 (5-메틸피리딘-3-일)보론산(0.665 g, 4.86 mmol), PdCl₂dppf(0.355 g, 0.486 mmol), 탄산세슘(4.75 g, 14.6 mmol) 및 물(0.262 ml, 14.57 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 질소로 세정하고, 밀봉하고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리하고, 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세정하였다. 용매를 회전 증발로 제거하고, 미정제 생성물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 생성물(1-3)을 백색 고체로서 얻었다.

[0335] ESI+ MS [M]⁺ C₁₄H₁₃BrN₂O₂ = 321.0.

[0336] 5'-메틸-5-페닐-2,3'-비피리딘-4-카르복실산 이염산염(1-4)

[0337] 25℃의 탈기된 디메틸포름아미드(4 ml) 중의 에틸 5-브로모-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(1-3, 0.3 g, 0.934 mmol)의 용액에 페닐보론산(0.182 g, 1.5 mmol), PdCl₂dppf(0.068 g, 0.093 mmol) 및 4 M 수성 탄산세슘(0.817 ml, 3.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 질소로 세정하고, 밀봉하고, 2 시간 동안 65℃에서 교반한 후, 밤새 실온에서 교반하였다. 90℃에서 추가의 30 분간의 가열은 커플링을 완료시키는데 필요하다. 반응이 실온으로 냉각되도록 한 후, 1 N LiOH(0.700 ml) 및 물(1 ml)을 첨가하고, 반응을 70℃로 2 시간 동안 가열한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발에 의하여 무수 상태로 농축시켰다. 미정제 생성물을 DMF/DMSO/CH₃CN/물(5 ml; 2:2:1:0.5)에서 취하고, 여과하고, 역상 정제용 크로마토그래피(0.1% TFA 완충액을 갖는 물 중의 5-40% 아세토니트릴)로 정제하였다. 맑은 분획을 푸울링하고, 증발시켜 TFA 염을 백색 고체로서 얻었다. 이러한 물질을 THF/아세토니트릴의 최소량으로 취하고, HCl로 포화된 에틸 에테르를 첨가하여 백색 침전물을 형성하였다. 현탁액을 원심분리한 후 용매를 기울려 따랐다. 이를 2회 이상 반복하고, HCl/에테르로 1회 그후 플레인 에틸 에테르로 반복하였다. 최종 기울려 따른 후, 고체를 고진공하에서 건조시켜 표제 화합물(1-4)을 비스-HCl 염으로서 얻었다.

[0338] ESI+ MS [M+H]⁺ C₁₈H₁₄N₂O₂·2HCl = 291.1.

[0339] N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-6-(2-플루오로페닐)-5'-메틸-3,3'-비피리딘-5-카르복스아미드(1-5)

[0340] 0℃로 냉각시킨 디메틸포름아미드(13 ml) 중의 5'-메틸-5-페닐-2,3'-비피리딘-4-카르복실산 이염산염(1-4, 0.056 g, 0.153 mmol)의 용액에 EDC(0.046 g, 0.24 mmol) 및 HOBt(0.039 g, 0.257 mmol)에 이어서 1-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메탄아민(3-6, 0.035 g, 0.206 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.113 ml, 1.028 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 3 시간 동안 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 DMSO(1 ml)로 희석하고, 여과하고, 역상 크로마토그래피(0.1% TFA 완충액을 갖는 물 중의 5→65% 아세토니트릴)로 정제하였다. 맑은 분획을 푸울링시키고, 에틸 아세테이트 및 2 M 탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물(1-5)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H) 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.05 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (d, J = 5.37 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.44 (s, 3H). HRMS [M+H]⁺ C₂₆H₂₄N₄O₃ 계산치 441.1921, 실측치 441.1925.

[0341]

표 1

하기 화합물은 반응식 및 실시예에 기재한 바와 같이 적절히 치환된 재제를 대체한 것을 제외하고 본 명세서의 방법을 사용하여 생성하였다. 필수 출발 물질은 얻어 가능하거나, 문헌에 기재되어 있거나 또는 과도한 실험 없이 유기 합성 분야의 당업자에 의하여 용이하게 합성하였다.

화합물	구조식	명칭	HRMS m/z (M+H)
<u>1-6</u>		N-(3,4-디메톡시벤질)-2,5-비스(3,5-디메틸페닐)이소니코틴아미드	481.2483 실측치 481.2486 이론치
<u>1-7</u>		N-(3,4-디메톡시벤질)-6-(3,5-디메틸페닐)-3,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	454.2121 실측치 454.2125 이론치
<u>1-8</u>		N-(3,4-디메톡시벤질)-2-(3,5-디메틸페닐)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이소니코틴아미드	457.2246 실측치 457.2234 이론치

[0342]

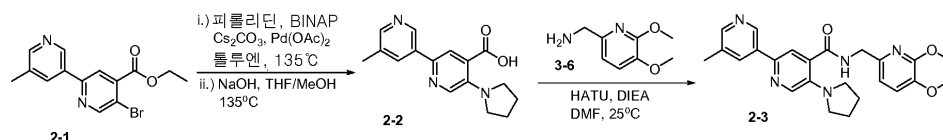
<u>1-9</u>		N-(3,4-디메톡시벤질)-5-메틸-3,2':5',3''-터피리딘-4'-카르복스아미드	441.1922 실측치 441.1921 이론치
<u>1-10</u>		6-(3-클로로-5-메틸페닐)-N-(3,4-디메톡시벤질)-3,3'-비피리딘-4'-카르복스아미드	474.1575 실측치 474.1579 이론치
<u>1-11</u>		N-[(5,6-디메톡시피리딘-3-일)메틸]-2-(3,5-디메틸페닐)-5-페닐이소니코틴아미드	454.2121 실측치 454.2125 이론치
<u>1-12</u>		5'-클로로-N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,3':6',3''-터피리딘-4'-카르복스아미드	462.1334 실측치 462.1327 이론치
<u>1-13</u>		N-[(5,6-디메톡시피라진-2-일)메틸]-5-(3-플루오로페닐)-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	460.1788 실측치 460.1779 이론치
<u>1-14</u>		N-[3-시클로프로필-4-메톡시벤질]-5-(3-플루오로페닐)-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	468.2088 실측치 468.2082 이론치

[0343]

<u>1-15</u>		N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5-(2-(3-플루오로페닐)-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	459.1827 실측치 459.1827 이론치
<u>1-16</u>		N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5-(3-(3-플루오로페닐)-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	459.1831 실측치 459.1827 이론치
<u>1-17</u>		5-(3-(3-플루오로페닐)-N-[4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤질]-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	496.1650 실측치 496.1643 이론치
<u>1-18</u>		N-[3-클로로-4-메톡시벤질]-5-(3-(3-플루오로페닐)-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	462.1385 실측치 462.1379 이론치
<u>1-19</u>		N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5-(5-(2-피리딘-2-일)-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드	443.1829 실측치 443.1826 이론치

[0344]

[0345] 실시예 2



[0346]

[0347] 5'-메틸-5-(1-피롤리딘)-2,3'-비피리딘-4-카르복실산(2-2)

[0348] 25℃의 톨루엔(0.31 ml) 중의 에틸 5-브로모-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(2-1, 0.050 g, 0.156 mmol)의 용액에 피롤리딘(0.026 ml, 0.311 mmol), BINAP(0.0096 g, 0.016 mmol)에 이어서 Pd(OAc)₂(0.0035 g, 0.016 mmol) 및 탄산세슘(0.076 g, 0.234 mmol)을 첨가하고, 시스템을 마이크로파 반응기내에서 135℃에서 0.5 시간 동안 가열하였다. 시스템을 수성 포화 중탄산나트륨 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축에 이어서 순상 크로마토그래피(Hx 중의 0→100% EtOAc)로 정제하여 담황색 오일을 얻었다. 25℃의 1:1 THF/MeOH(0.40 ml) 중의 상기 담황색 오일(0.026 g, 0.083 mmol)에 수성 수산화나트륨(0.0125 ml, 0.125 mmol, 10 M)을 첨가하고, 시스템을 마이크로파 반응기내에서 135℃에서 10 분 동안 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물(2-2)을 회색 고체로서 얻었다.

[0349] ESI+ MS C₁₆H₁₇N₃O₂: 284.2 실측치, 284.1 이론치.

[0350] N-[(5,6-디메톡시-2-피리디닐)메틸]-5'-메틸-5-(1-피롤리딘)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드(2-3)

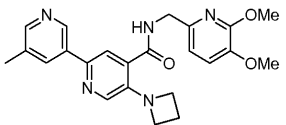
[0351] DMF(0.17 ml) 중의 5'-메틸-5-(1-피롤리딘)-2,3'-비피리딘-4-카르복실산 (2-2, 0.026 g, 0.085 mmol) 및 1-(5,6-디메톡시-2-피리디닐)메탄아민(3-6, 0.017 g, 0.102 mmol)의 용액에 HATU(0.032 g, 0.085 mmol)에 이어서 DEA(0.074 ml, 0.426 mmol)를 첨가하고, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 시스템을 수성 포화 중탄산나트륨 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축에 이어서 순상 크로마토그래피(EtOAc 중의 0→10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(2-3)을 주황색 분말로서 얻었다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.90 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.63 (d, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 4.00 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (m, 4H). HRMS $[\text{M}+\text{H}]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ 계산치 434.2187, 실측치 434.2211.

[0352]

표 2

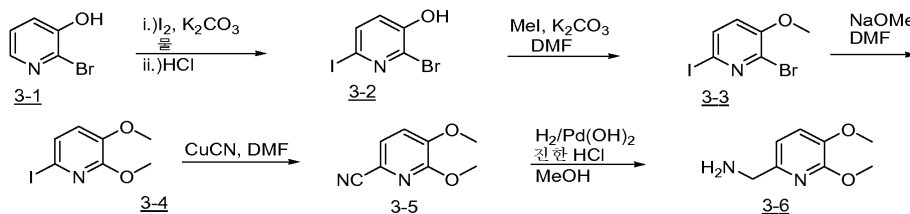
하기 화합물은 반응식 및 실시예에 기재한 바와 같이 적절히 치환된 재제를 대체한 것을 제외하고 본 명세서의 방법을 사용하여 생성하였다. 필수 출발 물질은 입수 가능하거나, 문헌에 기재되어 있거나 또는 과도한 실험 없이 유기 합성 분야의 당업자에 의하여 용이하게 합성하였다.

화합물	구조식	명칭	HRMS m/z (M+H)
2-4		5-아제티딘-1-일-N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5'-메틸-2,3'-비피리딘-4-카복스아미드	420.2031 실측치 420.2030 이론치

[0353]

[0354] 본 명세서에서 출발 물질로서 사용한 대부분의 벤질아민은 입수 가능하다. 하기는 벤질아민을 입수하지 못하는 경우의 벤질아민 합성의 예이다. 이들 예는 단지 예시를 위하여 제시하며, 이로써 어떠한 방법으로도 본 발명을 한정하는 것으로 간주하여서는 안된다.

[0355] 실시예 3



[0356]

[0357] 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘(3-2)

[0358] 물(360 ml) 중의 2-브로모-3-히드록시 피리딘(3-1, 28 g, 161 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (44.5 g, 322 mmol) 및 I_2 (40.8 g, 161 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 1.5 시간 동안 상온에서 교반하고, 0°C 로 냉각시킨 후, 고체가 용액으로부터 침전될 때까지 진한 HCl로 처리하였다(pH 약 6.0). 고체를 여과로 분리하고, 건조시켜 표제 화합물(3-2)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0359] ESI+ MS $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrINO}$: 299.8 실측치, 299.9 이론치.

[0360] 2-브로모-3-메톡시-6-요오도피리딘(3-3)

[0361] DMF(80 ml) 중의 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘(3-2, 40 g, 133 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (16.77 g, 121 mmol) 및 요오드화메틸(29.2 ml, 467 mmol)을 첨가하였다. 시스템을 45 분 동안 100°C 에서 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 물(650 ml)로 처리하고, 0.5 시간 동안 교반하였다. 용액으로부터 침전된 고체를 여과로 분리하고, 건조시켜 표제 화합물(3-3)을 담갈색 고체로서 얻었다.

[0362] ESI+ MS $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrINO}$: 313.8 실측치, 313.9 이론치.

[0363] 2,3-디메톡시-6-요오도피리딘(3-4)

[0364] DMF(65 ml) 중의 2-브로모-3-메톡시-6-요오도피리딘(3-3, 34 g, 108 mmol)의 용액에 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드(37 ml, 162 mmol, 4.37 M)를 첨가하고, 100°C 로 가열하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 포화 NaHCO_3 및 DCM 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카상의 구배 용출(헥산 중의 0-20% EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물(3-4)을 백색 분말로

서 얻었다.

[0365] ESI+ MS [M+H]⁺ C₇H₈INO₂: 265.8 질측치, 266.0 이론치.

[0366] 2,3-디메톡시-6-시아노피리딘(3-5)

[0367] DMF(181 ml) 중의 2,3-디메톡시-6-요오도피리딘(3-4, 24.0 g, 91 mmol)의 용액에 시안화구리(9.73 g, 109 mmol)를 첨가하고, 150℃로 20 분 동안 마이크로파 반응기내에서 가열하였다. 혼합물을 포화 탄산나트륨 및 EtOAc 사이에 3회 분배시켰다. 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔상의 구배 용출(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 목적 생성물(3-5)을 회백색 결정질 분말로서 얻었다.

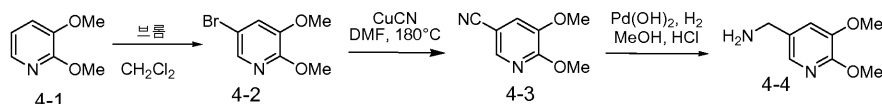
[0368] ESI+ MS [M+H]⁺ C₈H₈N₂O₂: 165.0 질측치, 165.1 이론치.

[0369] 2,3-디메톡시-6-아미노메틸피리딘(3-6)

[0370] MeOH(260 ml) 중의 2,3-디메톡시-6-시아노피리딘(3-5, 5.1 g, 31.1 mmol)의 용액에 펄만 촉매(2.18 g, 3.11 mmol, 20 중량%) 및 진한 HCl(20.0 ml, 249 mmol, 12 M)을 첨가하였다. 그후, 시스템을 수소 대기하에서 풍선에 의하여 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 내용물을 셀라이트 패드로 여과하고, 메탄올을 진공하에서 제거하였다. 그후, 미정제 혼합물을 포화 Na₂CO₃로 염기성으로 만든 후, 4:1 클로로포름:에탄올을 사용하여 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔상의 구배 용출(DCM 중의 0-12% MeOH(10% NH₄OH))로 정제하여 목적 생성물(3-6)을 골질의 반고체로서 얻었다.

[0371] ESI+ MS [M+H]⁺ C₈H₁₂N₂O₂: M- 16 (-NH₂), 152.06 질측치, 168.2 이론치.

[0372] 실시예 4



[0373]

[0374] 5-브로모-2,3-디메톡시피리딘(4-2)

[0375] 0℃의 디클로로메탄:포화 NaHCO₃(80 ml:40 ml) 중의 2,3-디메톡시피리딘(4-1, 2.5 g, 18.0 mmol, 1.0 당량)의 용액에 브롬(0.93 ml, 18.0 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 고체 Na₂SO₃(약 10 g)로 중결시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피(헥산 중의 0-20% EtOAc, 실리카)로 정제하여 목적 생성물(4-2)을 농축후 오일로서 얻었다.

[0376] ESI+ MS [M+H]⁺ C₇H₈NO₂ 계산치 218.0, 질측치 218.0.

[0377] 5,6-디메톡시니코티노니트릴(4-3)

[0378] 디메틸포름아미드(3.9 ml) 중의 5-브로모-2,3-디메톡시피리딘(4-2, 0.300 g, 1.38 mmol, 1.0 당량)의 용액에 시안화구리(I)(0.15 g, 1.65 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40 분 동안 180℃에서 마이크로파 반응기내에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(50 ml) 및 물(50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 물(2×30 ml) 및 염수(1×30 ml)로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc, 실리카)로 정제하여 목적 생성물(4-3)을 농축후 백색 고체로서 얻었다.

[0379] ESI+ MS [M+H]⁺ C₈H₈N₂O₂ 계산치 165.1, 질측치 165.1.

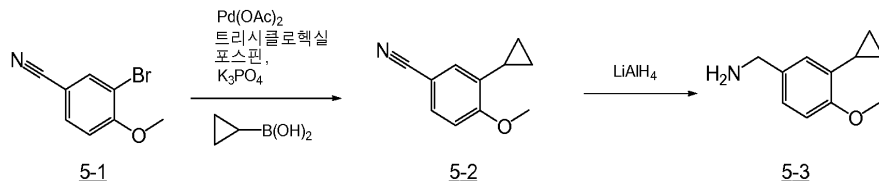
[0380] 1-(5,6-디메톡시피리딘-3-일)메탄아민(4-4)

[0381] 메탄올(20 ml) 중의 5,6-디메톡시니코티노니트릴(4-3, 0.600 g, 3.65 mmol, 1.0 당량)의 용액에 질소 대기하에서 펄만 촉매(0.205 g, 0.292 mmol, 0.08 당량, 20 중량%) 및 진한 HCl(2.44 ml)을 첨가하고, 반응을 수소 대기하에 두었다. 2 시간후, 반응을 질소 대기하에 두고, 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하였다. 반응 혼합물

을 EtOAc에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 순도가 높은 오일형 고체(4-4)를 얻었다.

[0382] ESI+ MS [M+H]⁺ C₈H₁₂N₂O₂ 계산치 169.1, 질측치 169.1.

[0383] 실시예 5



[0384]

[0385] 3-시클로프로필-4-메톡시벤조니트릴(5-2)

[0386] 3-브로모-4-메톡시벤조니트릴(5-1, 5.0 g, 23.6 mmol, 1.0 eq), 3염기성 수성 인산칼륨(65.0 ml, 1.27 M, 3.5 eq), 시클로프로필보론산(10.1 g, 118 mmol, 5.0 eq), Pd(OAc)₂(0.539 g, 2.36 mmol, 0.1 eq) 및 트리시클로헥실포스핀(0.661 g, 2.36 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기된 톨루엔(103 ml) 중에서 교반하고, 80℃로 3 시간 동안 가열하였다. 추가량의 시클로프로필보론산(1.0 g, 1.16 mmol, 0.5 eq)을 첨가하고, 용액을 16 시간 동안 80℃에서 추가로 가열하여 반응을 완료하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 염수 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었다. 오일을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-10% EtOAc)로 정제하여 생성물(5-2)을 황색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (dd, 1H, J=8.4, 2.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.92 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

[0387]

[0388] 1-(3-시클로프로필-4-메톡시페닐)메탄아민(5-3)

[0389] 디에틸 에테르 중의 수소화리튬알루미늄(17.3 ml, 1.0 M, 17.3 mmol, 3.0 eq)을 20 분에 걸쳐 0℃의 테트라히드로푸란(28.9 ml) 중의 3-시클로프로필-4-메톡시벤조니트릴(5-2, 1.0 g, 5.77 mmol, 1.0 eq)의 용액에 질소 대기하에서 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 진한 오렌지색 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반되도록 한 후, 물(1.0 ml), 15% 수성 NaOH(1.0 ml) 및 물(3.0 ml)의 순서로 조심스럽게 종결시켰다. 생성된 에멀전을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 여러 스포량의 황산마그네슘을 혼합물에 첨가하여 임의의 물을 제거하였다. 혼합물 전체를 황산나트륨 패드에 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세정하였다. 수집한 여과액을 농축시켜 생성물(5-3)을 황색 오일로서 얻었다.

[0390] ESI+ MS [M-16]⁺ C₁₁H₁₅NO: 161.1 질측치, 161.2 이론치.

[0391] 실시예 6



[0392]

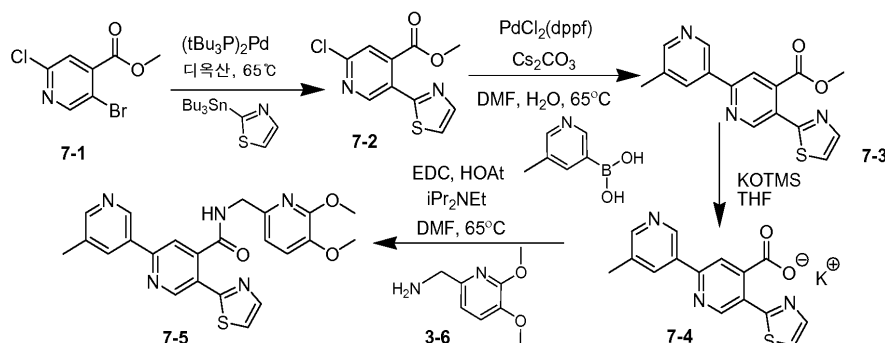
[0393] 2,3-디메톡시-5-아미노메틸피라진(6-2)

[0394] MeOH(115 ml) 중의 2,3-디클로로피라진(6-1, 3.5 g, 23.5 mmol)의 용액에 NaOMe(15.0 ml, 70.5 mmol)를 첨가하고, 시스템을 밤새 교반하였다. 그후, 반응 내용물을 중간 다공도의 프리트 깔때기를 통하여 여과하고, 농축시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 맑은 오일을 얻었다. 0℃의 DMF(17 ml) 중의 맑은 오일(2.5 g, 17.8 mmol)에 NBS(3.5 g, 19.6 mmol)를 첨가하고, 시스템을 밤새 교반하였다. 시스템을 Na₂SO₃로 종결시킨 후, 얼음물에 부었다. 용액으로부터 침전된 고체를 여과로 분리하고, 건조시켜 백색 고체를 얻었다. DMF(9 ml) 중의 백색 고체(1 g, 4.5 mmol)에 시안화구리(0.45 g, 5.0 mmol)를 첨가하고, 185℃로 20 분 동안 마이크로파 반응기내에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카상의 구배 용출(헥산 중의 0-65% EtOAc)로 정제하여 백색 분말을 얻었다.

MeOH(40 ml) 중의 백색 고체(0.740 g, 4.5 mmol)에 펄벤 촉매(0.315 g, 0.45 mmol) 및 진한 HCl(3.0 ml, 36 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 시스템을 수소 대기하에서 풍선에 의하여 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 내용물을 셀라이트 패드로 여과한 후, 메탄올을 진공하에서 제거하였다. 그 후, 미정제 혼합물을 DCM에 용해시키고, 포화 Na₂CO₃를 사용하여 염기성으로 만든 후, DCM으로 여러번 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물(6-2)을 골질 고체로서 얻었다.

[0395] ESI+ MS [M+H]⁺ C₇H₁₁N₃O₂: M-16 (-NH₂), 152.82 질측치, 169.2 이론치.

[0396] 실시예 7



[0397]

[0398] 메틸 2-클로로-5-(1,3-티아졸-2-일)이소니코티네이트(7-2)

[0399] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0)(204 mg, 0.40 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 그 후, 플라스크를 질소로 세정하고, 1,4-디옥산(20 ml), 메틸 5-브로모-2-클로로이소니코티네이트(7-1, 1000 mg, 4.0 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸스테인)-1,3-티아졸(1.5 ml, 4.8 mmol, 1.2 당량)을 채웠다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 65°C에서 가열하고, EtOAc(20 ml)로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(7-2)을 황색 고체로서 얻었다.

[0400] ESI+ MS [M+H]⁺ C₁₀H₈ClN₂O₂S = 255.0

[0401] 메틸 5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(7-3)

[0402] 메틸 2-클로로-5-(1,3-티아졸-2-일)이소니코티네이트(7-2, 6.5 g, 26 mmol, 1 당량), (5-메틸피리딘-3-일)보론 산(3.8 g, 28 mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(29 g, 89 mmol, 3.5 당량) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물(4.2 g, 5.1 mmol, 0.2 당량)을 DMF(102 ml) 및 물(4.6 ml, 255 mmol, 10 당량)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 45 분 동안 65°C에서 가열하고, EtOAc(200 ml)로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다. 유기층을 물(2×200 ml)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 40-80% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(7-3)을 황갈색 고체로서 얻었다.

[0403] ESI+ MS [M+H]⁺ C₁₆H₁₄N₃O₂S = 312.1

[0404] 칼륨 5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(7-4)

[0405] 테트라히드로푸란(14.3 ml) 중의 메틸 5-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(7-3, 890 mg, 2.9 mmol, 1 당량)의 용액에 칼륨 트리메틸실라놀레이트(640 mg, 5.0 mmol, 1.75 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 에테르(15 ml)를 첨가하고, 침전물을 여과하여 표제 화합물(7-4)을 백색 고체로서 얻었다.

[0406] ESI+ MS [M+H]⁺ C₁₅H₁₂N₃O₂S = 298.1

[0407] N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복스아미드(7-5)

[0408] 칼륨 5'-메틸-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복실레이트(7-4, 980 mg, 2.9 mmol, 1 당량), 1-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메탄아민(3-6, 490 mg, 2.9 mmol, 1 당량), EDC(670 mg, 3.5 mmol, 1.2 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(480 mg, 3.5 mmol, 1.2 당량) 및 디이소프로필에틸아민(2.0 ml, 12 mmol, 4 당량)을

DMF(14.6 ml)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 65℃에서 가열하였다. 그후, 반응 혼합물을 DCM(50 ml) 및 물(50 ml) 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중의 0-20% MeOH)로 정제하여 백색 고체를 얻고, 이를 클로로포름/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물(7-5)을 결정질 고체로서 얻었다(970 mg, 75% 수율).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.08 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),

8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, *J*=3.1 and 1.1 Hz, 1H), 7.78 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=3.3 and 1.1

Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H),

3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). HRMS (M+H) C₂₃H₂₁N₅O₃S 계산치 448.1438, 질측치 448.1443

[0409]

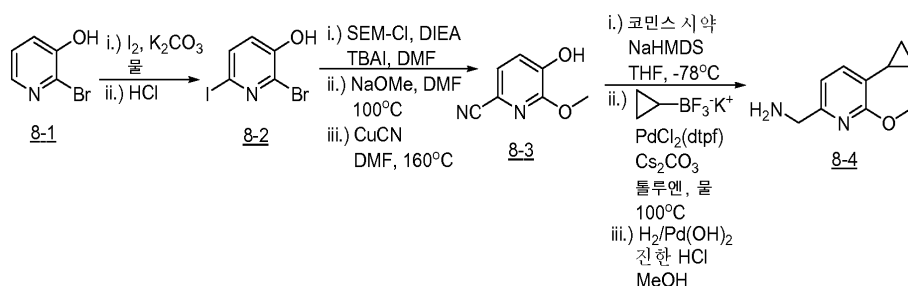
표 3

하기 화합물은 반응식 및 실시예에 기재한 바와 같이 적절히 치환된 재제를 대체한 것을 제외하고 본 명세서의 방법을 사용하여 생성하였다. 필수 출발 물질은 입수 가능하거나, 문헌에 기재되어 있거나 또는 과도한 실험 없이 유기 합성 분야의 당업자에 의하여 용이하게 합성하였다.

화합물	구조식	명칭	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
7-6		5'-클로로-N-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)메틸]-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드	468.0912 질측치 468.0892 이론치
7-7		N-[(5-시클로프로필-6-메톡시피리딘-2-일)메틸]-5-(1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드	458.1638 질측치 458.1645 이론치
7-8		N-(3-클로로-4-메톡시벤질)-5'-메틸-5-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드	465.1139 질측치 465.1147 이론치
7-9		N-(3-에틸-4-메톡시벤질)-5'-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)-2,3'-비피리딘-4-카르복사미드	459.1841 질측치 459.1849 이론치

[0410]

[0411] 실시예 8



[0412]

[0413] 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘(8-2)

물(360 ml) 중의 2-브로모-3-히드록시 피리딘(8-1, 28 g, 161 mmol)의 용액에 K₂CO₃(22.24 g, 161 mmol) 및 I₂(20.42 g, 80 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 1.5 시간 동안 상온에서 교반하고, 0℃로 냉각시킨 후, 고체가 용액으로부터 침전될 때까지 진한 HCl로 처리하였다(pH 약 6.0). 고체를 여과로 분리하고, 건조시켜 표제 화합

[0414]

물(8-2)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0415] ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_3H_3BrINO = 299.8$

[0416] 2-메톡시-3-히드록시-6-시아노피리딘(8-3)

[0417] DMF(104 ml) 중의 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘(8-2, 10 g, 33.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 TBAI(1.23 g, 3.33 mmol, 0.1 당량), 디이소프로필에틸아민(17.5 ml, 100 mmol, 3.0 당량) 및 SEM-Cl(8.87 ml, 50.0 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 시스템을 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배시켰다. 유기상을 $NaHCO_3$ 로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 농축후 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 담황색 오일을 얻었다. DMF(145 ml) 중의 담황색 오일에 MeOH 중의 NaOMe의 4.37 M 용액(6.65 ml, 29.1 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 시스템을 100℃로 1 시간 동안 가열하였다. 시스템을 상온으로 냉각시키고, EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 농축후 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-20% EtOAc)로 정제하여 맑은 오일을 얻었다. DMF 중의 맑은 오일(69 ml)에 CuCN(3.71 g, 41.4 mmol, 2.0 당량)을 첨가하고, 시스템을 160℃에서 0.5 시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 황색 고체를 얻었다.

[0418] ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_7H_6N_2O_2 = 151.0$

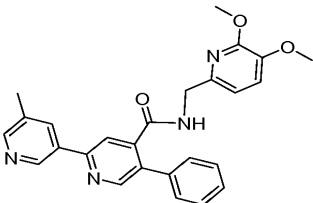
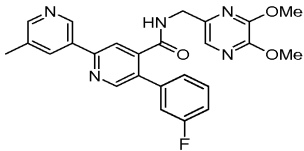
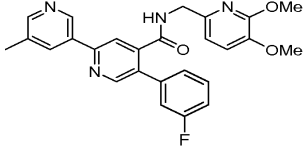
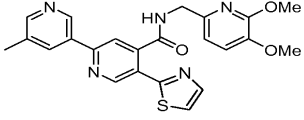
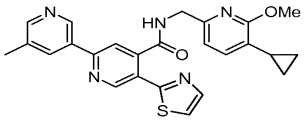
[0419] 1-(5-시클로프로필-6-메톡시피리딘-2-일)메탄아민(8-4)

[0420] -78℃의 THF(27 ml) 중의 2-메톡시-3-히드록시-6-시아노피리딘(8-3, 0.82 g, 5.43 mmol, 1.0 당량)의 용액에 THF 중의 NaHMDS의 2.0 M 용액(4.07 ml, 8.14 mmol, 1.5 당량)에 이어서 코민스 시약(3.19 g, 8.14 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 박층 크로마토그래피(TLC에 대한 용매계로서 헥산 중의 1:1 EtOAc를 사용함)로 관찰하여 출발 물질이 사라질 때까지 시스템을 -78℃에서 교반하였다. 시스템을 EtOAc 및 염수 사이에 분배시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 농축후 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 담황색 오일을 얻었다. 톨루엔(1.0 ml) 및 물(1.0 ml) 중의 담황색 오일에 칼륨 시클로프로필트리플루오로보레이트 염(0.11 g, 0.744 mmol, 1.05 당량)에 이어서 1,1'-비스(디-*t*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 2염화물(0.03 eq, 0.021 mmol, 13.9 mg) 및 Cs_2CO_3 (0.690 g, 2.13 mmol, 3.0 당량)을 첨가하고, 그후, 시스템을 100℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 그후, 시스템을 EtOAc 및 염수 사이에 분배시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 농축후 잔류물을 순상 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-20% EtOAc)로 정제하여 맑은 오일을 얻었다. MeOH 중의 맑은 오일(1.72 ml)에 펄맨 촉매(0.024 g, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 진한 HCl(0.23 ml, 2.76 mmol, 8.0 당량)을 첨가하였다. 그후, 시스템을 수소 대기하에서 풍선으로 밤새 교반하였다. 반응 내용물을 셀라이트 패드로 여과하고, 포화 Na_2CO_3 로 염기성으로 만들었다. 그후, 메탄올을 진공하에서 제거한 후, 혼합물을 4:1 클로로포름:에탄올로 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물(8-4)을 황색 오일로서 얻었다.

[0421] ESI+ MS $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}N_2O = 162.0$ [M-16 (-NH₂)]

표 4

하기 표는 본 명세서의 분석에 의하여 측정된 바와 같은
오렉신 수용체 길항제로서 실시예의 화합물에 대한
대표적인 데이터들 나타낸다.

화합물	구조식	OX2R K _i (nM)
<u>1-5</u>		0.72
<u>1-13</u>		4.5
<u>1-16</u>		0.91
<u>7-5</u>		0.95
<u>7-7</u>		0.97

[0422]

[0423] 본 발명을 특정한 구체적 실시양태를 참고하여 설명 및 예시하였으며, 당업자는 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어남이 없이 절차 및 프로토콜에 각종의 변형, 수정, 변화, 수식, 치환, 삭제 또는 부가를 할 수 있다는 것을 숙지할 것이다.