



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0041495
(43) 공개일자 2011년04월21일

(51) Int. Cl.

C07D 491/048 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7002324

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월29일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년01월28일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/059829

(87) 국제공개번호 WO 2010/012789
국제공개일자 2010년02월04일

(30) 우선권주장

08161485.1 2008년07월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

페레르 인터내셔널 에스.에이.

스페인 바르셀로나 08028, 그란비아 카를로스 3,
94

(72) 발명자

팔코, 호세 엘.

스페인, 이-08004 바르셀로나, 그랑비아 드 레스
꼬르테스 카탈라네스 228

팔로마, 알베르트

스페인, 이-08014 바르셀로나, 알메리아 21

구글리에따, 안토니오

스페인 이-08750 몰린스 드 레이, 막달레나 코르
콜 16

(74) 대리인

김문종, 손은진

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-A S-인다세네 화합물

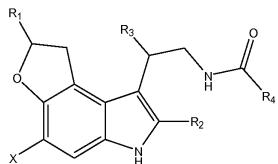
(57) 요 약

본 발명은 제형(I)의 새로운 화합물들을 제공하고, 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 X는 다른 의미들을 가진다. 멜라토닌 수용체들에 의해 조절되는 병상들의 치료 또는 예방에서의 제조 절차들, 약학 조성물들, 및 그것의 사용들이 또한 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

제형 Ⅰ의 화합물로서,



I

자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태이며, 여기서:

R₁은 수소, 선형 또는 분지(1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 상기 그룹에서 선택되고;

R₂는 염소 및 브롬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, COOH, 및 COOR₅에서 선택된 수소, 할로겐으로 구성되는 상기 그룹에서 선택되며;

R₃는 수소, 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 상기 그룹에서 선택되고;

R₄는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, CHFCH₃, CF₃, OH, OR₆, NH₂, 및 NHR₇로 구성되는 상기 그룹에서 선택되며;

R₅는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 상기 그룹에서 선택되고;

R₆는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 상기 그룹에서 선택되며;

R₇은 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 상기 그룹에서 선택되고; 그리고

X는 플루오르, 및 염소로 구성되는 상기 그룹에서 선택된 할로겐 원자인 것을 특징으로 하는 제형 Ⅰ의 화합물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

R₁은 수소 및 메틸로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제형 Ⅰ의 화합물.

청구항 3

제 1항 또는 2항에 있어서,

R₂는 수소인 것을 특징으로 하는 제형 Ⅰ의 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 3항 중 어느 하나에 있어서,

R₃는 수소 및 메틸로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제형 Ⅰ의 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 4항 중 어느 하나에 있어서,

R₄는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 뷰틸, c-프로필, CF₃, 및 CHFCH₃로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을

특징으로 하는 제형 **I**의 화합물.

청구항 6

제 1항 내지 5항 중 어느 하나에 있어서,

R_5 는 메틸인 것을 특징으로 하는 제형 **I**의 화합물.

청구항 7

제 1항 내지 6항 중 어느 하나에 있어서,

R_6 는 메틸 및 에틸로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제형 **I**의 화합물.

청구항 8

제 1항 내지 7항 중 어느 하나에 있어서,

R_7 은 메틸 및 에틸로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제형 **I**의 화합물.

청구항 9

제 1항 내지 8항 중 어느 하나에 있어서,

X는 플루오르인 것을 특징으로 하는 제형 **I**의 화합물.

청구항 10

제 1항 내지 9항 중 어느 하나에 있어서,

N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;

N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드;

N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-뷰티라미드;

N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-이소뷰티라미드;

사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드;

2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;

N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-프로피온아미드;

N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아세트아미드;

N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;

N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-프로피온아미드;

N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-뷰티라미드;

펜타노익산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드;

사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드;

2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;

2-플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드;

사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아미드;

2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아세트아

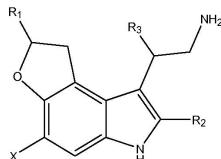
미드; 및

2-플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-프로피온아미드로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제형 ■ 의 화합물.

청구항 11

자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태로 제 1항 내지 10항 중 어느 하나에서 정의된 바와 같이 제형 Ⅰ의 화합물을 제조하는 절차로서:

i) a) 제형 XII의 화합물에 반응시키는 단계,



XII

여기서 R_1 , R_2 , R_3 , 및 X 는 a) 제형 $R_4\text{-COCL}$ 의 아실 염화물, 이 경우에 R_4 는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, CHFCH_3 , 또는 CF_3 이고; b) 제형 $R_4\text{-COCL}$ 의 클로로포르메이트, 이 경우에 R_4 는 OR_6 을 나타내고, 여기서 R_6 은 제 1항 내지 8항 중 어느 하나에서 정의된 바와 같으며; 그리고 c) 제형 $R_4\text{CO}$ 의 이소시아네이트, 이 경우에 R_4 는 NR_7 을 나타내고, 여기서 R_7 은 제 1항 내지 8항 중 어느 하나에서 정의된 바와 같이 구성되는 상기 그룹에서 선택된 결합제를 갖는 제 1항 내지 8항 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 것이고; 그리고

b) 만일 소망된다면, R_4 가 각각 OH 또는 NH_2 에 대해 OR_6 또는 NHR_7 일 때 제형 I의 상기 결과 화합물을 가수분해하는 단계; 및

ii) 자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태로 제형 1의 상기 결과 화합물을 복구하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제형 1의 화합물 제조 절차.

청구항 12

제 1항 내지 10항 중 어느 하나에 있어서,

정의된 바와 같은 제형 1의 상기 화합물의 치료적으로 효과적인 양, 및 적합한 캐리어를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

제 1항 내지 10항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용하기 위해 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 제형 | 의 화합물.

청구항 14

제 1항 내지 10항 중 어느 하나에 있어서,

멜라토닌에 의해 조절된 시스템의 혼돈된 기능과 관련된 병상들의 상기 치료 또는 예방에서 사용하기 위해 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 제형 1의 화합물.

청구항 15

제 1항 내지 10항 중 어느 하나에 있어서,

멜라토닌에 의해 조절된 시스템의 혼돈된 기능과 관련된 병상들의 상기 치료 또는 예방용 약제의 상기 제조를

위해 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 제형 **I**의 화합물의 사용.

청구항 16

제 1항 내지 10항 중 어느 하나에 있어서,

요구되는 목적에 대해 정의된 바와 같은 제형 **I**의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 멜라토닌에 의해 조절된 시스템의 혼돈된 기능과 관련된 병상들의 상기 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 17

제 14, 15 또는 16항에 있어서,

멜라토닌에 의해 조절된 시스템의 혼돈된 기능과 관련된 상기 병상은 우울증, 스트레스, 수면 장애, 불안, 계절적 정서 장애, 심장혈관계 질병, 소화계 질병, 시차로 인한 불면증 또는 피로, 정신 분열증, 패닉 발작, 멜랑콜리아, 식욕 장애, 비만, 불면증, 정신 장애, 간질, 당뇨병, 파킨슨병, 노인성 치매, 정상 또는 병리적 노화와 관련된 장애들, 편두통, 기억 상실, 알츠하이머 병 또는 뇌순환 장애들로 구성되는 상기 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 용도 또는 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 멜라토닌 수용체들에 대해 높은 친화력을 갖는 화합물에 관한 것이고, 특히 1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다세네 화합물들, 그리고 더 상세하게 2-(1,6-디하이드로-4-할로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸아민의 N-카보닐 화합물들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

불면증은 노령층에서의 발병률 증가와 함께, 성인 인구의 20% 내지 40%에 영향을 미치는, 매우 흔한 장애이다. 불면증은 여러가지 이유들로 인해 야기될 수 있다. 그것들 중 하나는 정상 조절 수면각성 주기들의 혼돈이다. 이러한 비동기성은 병리학적 변경들을 초래할 수 있다. 이러한 영향을 완화하기 위한 잠재적 치료법은 멜라토닌 시스템을 조절하는 것에 의해 수면각성 주기들을 재동기화하는 것에 있다(Li-Qiang Sun, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 1345-49).

[0003]

멜라토닌은 신체가 수면 각성 주기들을 조절하는 것을 돋기 위해 밤에 생성되는 포유류에 있어서 송파선(pineal gland)에 의해 분비되는 호르몬이고, 그리고 그것은 또한 광주기 정보에 의한 것이고, 그리고 망막 생리의 조절에 의한 것이다. 인간에게 있어서 멜라토닌의 분비는 야간 수면에 대해 동시에 발생하고, 그리고 멜라토닌 수준의 증가는 해질녘에 졸립의 증가와 상관된다. 신체가 생성하는 멜라토닌의 양은 노화와 함께 감소하고, 그것은 왜 노인들이 일반인들보다 더 자주 불면증을 겪는지를 설명할 수 있다. 인간에게 있어서 멜라토닌의 치료적 사용은 야간 근로자들의 치료를 포함하는, 수면 지연 신드롬 및 시차의 치료를 포함하고, 그리고 그 자체로 수면 제로 작용한다. 그러나, 그것의 짧은 반감기(수 분(minutes))는 그 치료적 사용을 제한한다. 멜라토닌의 합성 및 그것의 야간 분비는 시교차상핵에 의해 조절되고, 그리고 주변광에 의해 동기화된다(Osamu Uchikawa et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 422239; Pandi -Perumal et al., Nature Clinical Practice 2007, 3(4), 221-228).

[0004]

멜라토닌 수용체들은 약리학적 프로파일에 근거하여 MT1, MT2, 및 MT3로 분류된다. MT1 수용체는 시상하부 중추 신경계에 위치하고, 반면에 MT2 수용체는 중추 신경계 및 망막에 위치한다. MT1 및 MT2 수용체들의 존재는 주변적 수준에서 또한 드러난다. MT1 및 MT2 수용체들은 우울, 스트레스, 수면 장애, 불안, 계절적 정서 장애, 심장혈관계 질병, 소화계 질병, 시차로 인한 불면증 또는 피로, 정신 분열증, 패닉 발작, 멜랑콜리아, 식욕 장애, 비만, 불면증, 정신 장애, 간질, 당뇨병, 파킨슨병, 노인성 치매, 정상 또는 병리적 노화와 관련된 장애들, 편두통, 기억 상실, 알츠하이머 병 및 뇌순환 장애들과 같은, 여러 가지 증상에 포함된다. MT3 수용체는 쿼논 환원효소-2(QR2) 엔자임에 동류로서 특성화된다. MT1 y MT2 수용체들은 G-단백질-결합 수용체(GPCR)와 결합되고, 작용제에 의한 그것의 자극은 아데닐산 시클라아제 활동에서의 감소 및 세포내 cAMP에서의 이어지는 감소를 생성한다.

[0005]

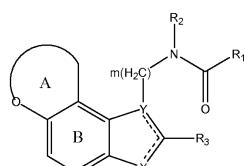
합성 멜라토닌 수용체 작용제들은 최근 수년동안 심도있는 연구의 대상이었다. 불면증에 대한 그 제 1 사용에

부가하여, 그것들은 혼돈된 24시간 주기 리듬들, 노년층에서의 수면 혼돈들, 계절성 우울증 및 시차, 다양한 다른 것들 사이의 동기화에서 잠재적 응용을 가질 수 있다. 또한, 멜라토닌 수용체 작용제들은 인간에게 있어서 멜라토닌에 의해 야기되는 임의의 저온, 저혈압 또는 서맥 효과들을 발생시키지 않는 것으로 나타난다.

[0006] 라멜테온, N-[2-[(8S)-1,6,7,8-테트라하이드로-2H-인데노[5,4-b]퓨란-8-일]에틸]프로피온아미드, 은 시간 제한 없는 불면증에 대한 치료 목적으로 미국 식품의약청(FDA)에 의해 승인된 제 1 멜라토닌 수용체 작용제이다. 작용의 그러한 메커니즘은 MT1 및 MT2 수용체들 상의 작용에 기반한다. 라멜테온은 MT1 및 MT2 수용체들에 대한 어떠한 선택성도 가지지 않는다; 그러나 그것은 다른 중심 수용체 및 말초 수용체에 대해 선택성을 나타낸다. K_i 는 MT1에 대해 0.014nM이고, 그리고 MT2에 대해 0.045nM이다. 그것은 양호한 흡수를 나타내나, 그러나 네 개의 대사물질들에 있어서 생체내변환된, 중요한 대사 제 1 통과를 겪는다.

[0007] 특히 문서들 US4600723 및 US4665086은 업무 일정에서의 변경들 또는 다른 시간대들에 대한 빠른 패스(시차)에 의해 발생된 24시간 주기 리듬의 변화들을 최소화하기 위한 멜라토닌의 사용을 기재하고 있다. 멜라토닌 활성을 갖는 일부 화합물 시리즈들은 특히 문서들 EP848699B1, US5276051, US5308866, US5633276, US5708005, US6143789, US6310074, US6583319, US6737431, US6908931, US7235550, US7297711, WO8901472 및 WO2005062992에서 드러난다.

[0008] 특히 US6034239는 제형의 3환계 멜라토닌 화합물들을 기재하고 있다:



[0009]

[0010] 여기서 A, B, m, R₁, R₂, R₃, X, 및 Y는 나타내어진 의미들을 가진다. 라멜테온은 A=(CH₂)₂일 때 이러한 구조에 속하고, B는 아무런 부가 치환기들을 가지지 않으며, R₁=에틸, R₂=R₃=H, m=2, X=CH₂, Y=CH₁이고, 점선으로 나타낸 화학결합들은 포화된 화학 결합들이며, 그리고 Y는 (S)-구성을 나타낸다(예 19 및 예 20).

발명의 내용

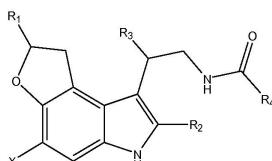
해결하려는 과제

[0011] 라멜테온의 승인은 멜라토닌 목표의 개념의 증거에 대한 중요한 이정표를 나타내고, 그리고 연구에 대한 새로운 가능성들을 개시한다. 그러나, 멜라토닌 수용체들에 의해 조정된 조건들의 더 효율적인 치료들을 제공하기 위해서, 더욱 높은 효능 및 신진대사에 대해 증가된 저항과 같은, 개선된 특성들을 갖는 새로운 합성물들에 대한 요구가 증가하고 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 라멜테온 및 멜라토닌과의 비교에 있어서 MT1 수용체에 대해 더 나은 작용을 나타내는 강력한 활성 화합물들을 제공한다. 예를 들어, 예 14 및 예 18은 각각 55.1% 및 59.8%의 1nM에서 작용을 가진다. 라멜테온 또는 멜라토닌 중 어느 것도 작용의 이러한 수준들을 가지지 않는다. 각각, 라멜테온 및 멜라토닌은 그러한 농도에서 47.4% 및 48.0%를 가진다.

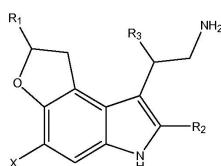
[0013] 제 1 실례에서 본 발명은 제형 I의 화합물과 관련되고,



I

[0014]

- [0015] 자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태의 것이다, 여기서:
- [0016] R_1 은 수소, 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 그룹에서 선택되고;
- [0017] R_2 는 염소 및 브롬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, COOH, 및 COOR₅에서 선택된 수소, 할로겐으로 구성되는 그룹에서 선택되며;
- [0018] R_3 는 수소, 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 그룹에서 선택되고;
- [0019] R_4 는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, CHFCH₃, CF₃, OH, OR₆, NH₂, 및 NHR₇로 구성되는 그룹에서 선택되며;
- [0020] R_5 는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 페닐, 페닐(1-2C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 그룹에서 선택되고;
- [0021] R_6 는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 그룹에서 선택되며;
- [0022] R_7 은 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, 및 (3-6C)사이클로알킬로 구성되는 그룹에서 선택되고; 그리고
- [0023] X는 플루오르, 및 염소로 구성되는 그룹에서 선택된 할로겐 원자이다.
- [0024] 제 2 실례에서 본 발명은:
- [0025] i) a) 제형 XII의 화합물에 반응시키는 단계,



XII

- [0026] 여기서 R_1 , R_2 , R_3 , 및 X는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 a) 제형 R₄-COCL의 아실 염화물, 이 경우에 R₄는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, CHFCH₃, 또는 CF₃이고; b) 제형 R₄-COCL의 클로로포르메이트, 이 경우에 R₄는 OR₆을 나타내고, 여기서 R₆은 본 명세서에서 설명된 바와 같으며; 그리고 c) 제형 R₄=CO의 이소시아네이트, 이 경우에 R₄는 NR₇을 나타내고, 여기서 R₇로 구성되는 그룹에서 선택된 결합제를 갖는 본 명세서에서 설명된 바와 같은 것이고; 그리고
- [0027] b) 만일 소망된다면, R₄가 각각 OH 또는 NH₂에 대해 OR₆ 또는 NHR₇일 때 제형 I의 결과 화합물을 가수분해하는 단계; 및
- [0028] ii) 자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태로 제형 I의 결과 화합물을 복구하는 단계를 포함하는 자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태로 제형 I의 화합물을 제조하기 위한 과정과 관련된다.
- [0030] 제 3 실례에서 본 발명은 본 발명의 제 1 실례를 따르는 제형 I의 화합물의 치료적으로 효과적인 양, 및 적합한 캐리어를 포함하는 약학 조성물과 관련된다.
- [0031] 제 4 실례에서 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 제 1 실례를 따르는 제형 I의 합성물과 관련된다.
- [0032] 제 5 실례에서 본 발명은 멜라토닌에 의해 조절된 시스템들의 혼돈된 기능에 관련되는 질병들의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 제 1 실례를 따르는 제형 I의 합성물과 관련된다.
- [0033] 제 6 실례에서 본 발명은 우울증, 스트레스, 수면 장애, 불안, 계절적 정서 장애, 심장혈관계 질병, 소화계 질

병, 시차로 인한 불면증 또는 피로, 정신 분열증, 패닉 발작, 멜랑콜리아, 식욕 장애, 비만, 불면증, 정신 장애, 간질, 당뇨병, 파킨슨병, 노인성 치매, 정상 또는 병리적 노화와 관련된 장애들, 편두통, 기억 상실, 알츠하이머 병 또는 뇌순환 장애들의 예방 및 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 제 1 실례를 따르는 제형 1의 합성물과 관련된다.

[0034] 제 7 실례에서, 본 발명은 멜라토닌에 의해 조절된 시스템들의 혼돈된 기능과 관련된 질병들의 예방 및 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 제 1 실례를 따르는 제형 1의 합성물의 사용과 관련된다.

[0035] 제 8 실례에서 본 발명은 우울증, 스트레스, 수면 장애, 불안, 계절적 정서 장애, 심장혈관계 질병, 소화계 질병, 시차로 인한 불면증 또는 피로, 정신 분열증, 패닉 발작, 멜랑콜리아, 식욕 장애, 비만, 불면증, 정신 장애, 간질, 당뇨병, 파킨슨병, 노인성 치매, 정상 또는 병리적 노화와 관련된 장애들, 편두통, 기억 상실, 알츠하이머 병 또는 뇌순환 장애들의 예방 및 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 제 1 실례를 따르는 제형 1의 합성물의 사용과 관련된다.

발명의 효과

[0036] 본 발명의 목적은 멜라토닌에 의해 조절되는 시스템들의 혼돈된 기능과 관련된 질병들을 예방하거나 또는 치료하기 위한 새로운 방법을 제공하는 것이다.

[0037] 본 발명의 또 다른 목적은 제형 1의 화합물의 약제학적으로 효과적인 양 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 거울상체 형태를 투여하는 것에 의해 인간을 포함하는, 포유류에서의 우울증, 스트레스, 수면 장애, 불안, 계절적 정서 장애, 심장혈관계 질병, 소화계 질병, 시차로 인한 불면증 또는 피로, 정신 분열증, 패닉 발작, 멜랑콜리아, 식욕 장애, 비만, 불면증, 정신 장애, 간질, 당뇨병, 파킨슨병, 노인성 치매, 정상 또는 병리적 노화와 관련된 장애들, 편두통, 기억 상실, 알츠하이머 병 또는 뇌순환 장애들을 예방하거나 또는 치료하기 위한 새로운 방법을 제공하는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 브롬화수소산, 염화수소산, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 구연산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 글루타민산, 젖산, 말레산, 말산, 말론산, 만델릭산, 메탄설폰산, 1,5-나프탈렌셀론산, 옥살산, 피발산, 프로피온산, P 틀루엔설폰산, 호박산, 타르타르산, 및 그와 유사한 것과 같은 유기산 및 무기산으로부터 형성된 임의의 염, 그리고 알칼리 금속 및 알칼리 토금속염, 특히 나트륨 및 칼륨염, 암모늄염 및 메틸아민, 에틸아민, 트리메틸아민 및 그와 유사한 것과 같은 로우어(lower) 알킬아민을 포함하는 아민염, 에탄올아민 및 디에탄올아민과 같은 하이드록시로우어알킬아민, 및 모르폴린 및 피페라진과 같은, 이종환식아민과 같은 유기 기체 및 무기 기체로부터 형성된 임의의 염을 포함한다.

[0039] 소정 실시예를 따르면, R₁은 메틸과 같은 수소 또는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬이다.

[0040] 또한 소정 실시예를 따르면, R₂는 수소이다.

[0041] 또한 소정 실시예를 따르면, R₃는 메틸과 같은 수소 또는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬이다.

[0042] 또한 소정 실시예를 따르면, R₄는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬이고, 특히 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필과 같은 (1-4C)알킬 또는 뷰틸, 또는 또한 소정 실시예인 메틸, 에틸 또는 CF₃을 갖는 c-프로필, CF₃ 또는 CHFCH₃과 같은 (3-6C)사이클로알킬이다.

[0043] 또한 소정 실시예를 따르면, R₅는 메틸과 같은 선형 또는 분지 (1-6C)알킬이다.

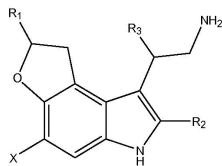
[0044] 또한 소정 실시예를 따르면, R₆는 메틸 또는 에틸과 같은 선형 또는 분지 (1-6C)알킬이다.

[0045] 또한 소정 실시예를 따르면, R₇은 메틸 또는 에틸과 같은 선형 또는 분지 (1-6C)알킬이다.

[0046] 또한 소정 실시예를 따르면, X는 플루오르이다.

- [0047] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 제 1 실례를 따르는 화합물에 관한 것이고, 여기서 R_1 은 수소 및 메틸로 구성되는 그룹에서 선택되고, R_3 은 수소 및 메틸로 구성되는 그룹에서 선택되며, R_5 는 메틸이고, R_6 는 메틸 및 에틸로 구성되는 그룹에서 선택되고, R_7 은 메틸 및 에틸로 구성되는 그룹에서 선택되며, 그리고 X는 여기에서 정의되는 바와 같이 플루오르, R_2 및 R_4 이다.
- [0048] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 제 1 실례를 따르는 화합물에 관한 것이고, 여기서 R_1 은 수소와 메틸로 구성되는 그룹에서 선택되고, R_2 는 수소이며, R_3 은 수소 및 메틸로 구성되는 그룹에서 선택되고, R_4 는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, c-프로필, 뷰틸, CF_3 및 $CHFCH_3$ (특히 바람직하게 메틸, 에틸 또는 CF_3)로 구성되는 그룹에서 선택되며, 그리고 X는 플루오르이다.
- [0049] 바람직하게, 본 발명의 제 1 실례를 따르는 화합물은:
- [0050] N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;
- [0051] N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드;
- [0052] N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-뷰티라미드;
- [0053] N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-이소뷰티라미드;
- [0054] 사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드;
- [0055] 2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;
- [0056] N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-프로피온아미드;
- [0057] N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아세트아미드;
- [0058] N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;
- [0059] N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드;
- [0060] N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-뷰티라미드;
- [0061] 웬타노이산[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드;
- [0062] 사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드;
- [0063] 2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드;
- [0064] 2-플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드;
- [0065] 사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아미드;
- [0066] 2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아세트아미드; 및
- [0067] 2-플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-프로피온아미드로 구성되는 그룹에서 선택된다.
- [0068] 일반적인 제형 Ⅰ의 화합물은

[0069]

i) a) 제형 **XII**의 화합물에 반응시키는 단계,**XII**

[0070]

[0071]

여기서 R_1 , R_2 , R_3 , 및 X 는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 a) 제형 R_4 -COCL의 아실 염화물, 이 경우에 R_4 는 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, $CHFCH_3$, 또는 CF_3 이고; b) 제형 R_4 -COCL의 클로로포르메이트, 이 경우에 R_4 는 OR_6 을 나타내고, 여기서 R_6 은 본 명세서에서 설명된 바와 같으며; 그리고 c) 제형 R_4 -CO의 이소시아네이트, 이 경우에 R_4 는 NR_7 을 나타내고, 여기서 R_7 로 구성되는 그룹에서 선택된 결합체를 갖는 본 명세서에서 설명된 바와 같은 것이고; 그리고

[0072]

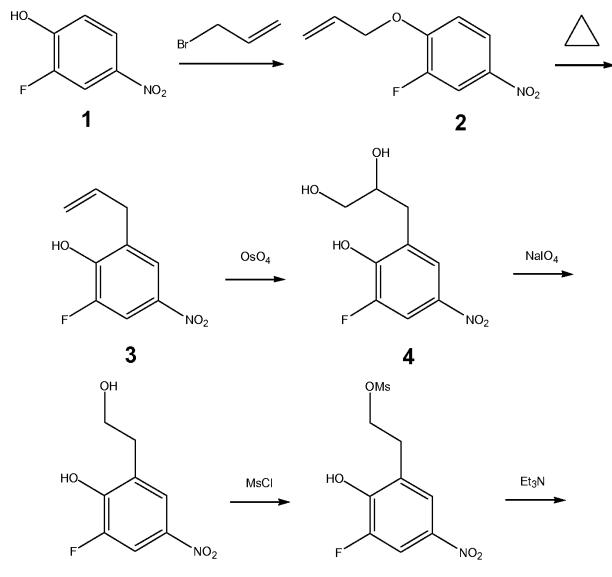
b) 만일 소망된다면, R_4 가 각각 OH 또는 NH_2 에 대해 OR_6 또는 NHR_7 일 때 제형 **I**의 결과 화합물을 가수분해하는 단계; 및

[0073]

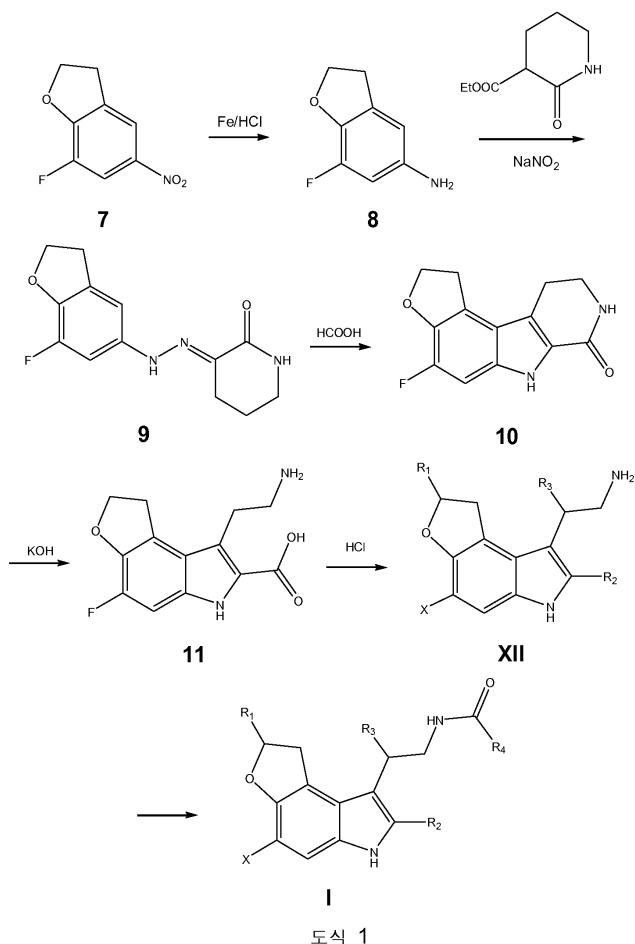
i) 자유로운 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 수화물, 및 거울상체 형태로 제형 **I**의 결과 화합물을 복구하는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0074]

$R_1=R_2=R_3=H$ 이고, 그리고 $X=F$ 일 때, 본 발명의 화합물들은 2-플로로-4-니트로-페놀, 즉, 도식 1에 따른 **1**로부터 제조될 수 있다. 마지막 단계는 a) 선형 또는 분지 (1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, $CHFCH_3$, 및 CF_3 ; b) OR_6 , 여기서 R_6 은 본 명세서에서 설명된 바와 같고; 그리고 c) NHR_7 , 여기서 R_7 은 본 명세서에서 설명된 바와 같은 것을 포함하는 R_1 , R_2 , R_3 , 및 X 의 모든 의미들, 및 R_4 에 대한 의미들의 선택에 대해 일반화된다:



[0075]



[0076]

윌리엄슨 반응 화합물 2에 의해 2-플로로-4-나트로-페놀 1로부터 시작하는 단계는 기제로서 알릴브로마이드 및 K_2CO_3 를 사용함으로써 획득된다. 알릴 에테르 2는 상응하는 클라이젠 전위 생성물 3을 산출하기 위해서 디에틸아닐린에서 205°C로 가열된다. 3에서 나타나는 이중 결합은 OsO_4 로 디하이드록실화되고, 그리고 글리콜 4가 획득된다. 디하이드록시 시스템 4는 6을 산출하기 위해 $MgCl$ 로 메실레이트되는 화합물 5를 획득하기 위해 $NaIO_4$ 로 옥시데이트된다. 이것은 벤조퓨란 7을 획득하기 위한 고리 닫기 반응을 수행하기 위해 에틸 아세테이트에서 트리에틸아민과 즉시 반응한다. 7에 존재하는 나트로 그룹은 상응하는 아민 8을 산출하기 위해 HCl /에탄올에서 아이론을 사용함으로써 감소된다. 디아조늄염은 $NaNO_2$ 와 합성되고 그런 후에 그것은 시스템 9를 산출하기 위해 3-에톡시카보닐-2-페리돈과 결합된다. 9의 피서 재배열은 포름산에서 환류에 의해 실행되고 그리고 인돌 10이 획득된다. 10에 존재하는 락탐은 KOH 에서 환류에 의해서 개시되고, 따라서 획득된 아미노산 11은 아미노인돌 **XII** ($R_1=R_2=R_3=H$, $X=F$)를 산출하기 위해 HCl 에서 디카복시레이트된다. 최종적으로, **XII**는 일반적인 구조 1의 최종 생성물들을 산출하기 위해 여러 결합체들과 반응한다.

[0078]

일반적인 구조 11의 화합물들은 그것들을 N에서 카보닐디이미다졸/4-디메틸아미노페리딘과 같은 상응하는 알코올 및 종래의 결합제들, N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄에서 디사이클로헥실카보디이미드/4-디메틸아미노페리딘과 반응시킴으로써 에스터화될 수 있다.

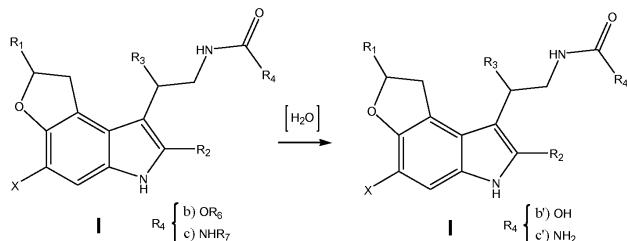
[0079]

일반적인 구조 1의 화합물들은 인돌 고리의 위치 2에서 할로겐화될 수 있다. 가장 폭넓게 사용된 조건들은 아세트산에서 브롬과 1을 반응시키는 것에 의해 그 위치를 브롬과 화합시키는 것으로 구성된다. 또한 브롬과 화합된 인돌 화합물은 상응하는 스즈키 부가 생성물을 산출하기 위해 스즈키 결합 조건들 내에서 봉소산과 반응할 수 있다.

[0080]

적합한 결합체들은: a) 제형 $R_4\text{-COCL}$ 의 염화아실, 제형 $R_4\text{-COCL}$ 의 클로로포르메이트, 및 c) 제형 $R_4\text{-NO}$ 의 이소시아네이트. 따라서 그것은 제형 $R_4\text{-NO}$ 의 화합물들을 제공하는 것을 포함하며, 여기서 R_4 는 각각 a) 선형 또는 분지

(1-6C)알킬, (3-6C)사이클로알킬, CHFCH_3 , 및 CF_3 ; b) OR_6 , 여기에서 R_6 은 본 명세서에서 설명된 바와 같고; 그리고 c) NR_7 , 여기서 R_7 은 본 명세서에서 설명된 바와 같다는 것을 나타낸다. R_4 가 b) OR_6 또는 c) NHR_7 을 나타낼 때, 이어지는 화합물들 1의 가수분해는 R_4 가 각각 b') OH 또는 c') NH_2 를 나타내는 화합물들 1'을 제공한다(도식 1').



도식 1'

[0081]

단계(ii)에서 결과 화합물들을 복구하기 위한 유용한 과정들은 결정화 및 크로마토그래피의 과정, 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피의 분리에 의한 라세미 형태들의 분해, 및 또한 분별결정작용을 포함하는 과정들과 같은 해당 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 종래의 방법들을 포함한다. 이것은 예를 들어, (+)-타르타르산, (-)-타르타르산, 또는 (+)-10-캠퍼설폰산 대신에, 키랄산들로 형성된 부분입체염들과 같은 개별 거울상체들의 분리를 특히 포함할 수 있다.

[0083]

본 발명의 화합물들은 약학 조성물로서 표준 약제학 기준에 따라 일반적으로 제조될 수 있다.

[0084]

본 발명의 약학 조성물들은 예를 들어, 경구투여, 비경구투여(즉, 피하투여, 근육내 투여 및 정맥내 투여), 흡입 투여 또는 직장내 투여에 의해 치료되거나 예방되도록 소망되는, 질병 상태에 대한 표준 방법으로 투약될 수 있다. 이러한 목적들을 위해서, 본 발명의 화합물들은 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 시럽, 수용액 또는 유성용액 또는 혼탁, 유상액, 분산 파우더, 흡입 용액, 좌약, 드롭스 및 멸균 수용액 또는 유성 용액 또는 주입을 위한 혼탁, 및 그와 유사한 것과 같은 형태로 해당 기술분야에서 알려진 수단에 의해 제조될 수 있다. 약학 조성물들은 정맥 주사, 피하 주사, 또는 근육내 주사에 적합한 혼탁 또는 수용액을 형성하기 위한 적합한 고형캐리어 또는 액상 캐리어 또는 희석액으로, 또는 적합한 멸균 매체로 방향제, 감미료 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물의 투약의 바람직한 방법은 가장 바람직하게 경구 투여에 의해, 가장 유용하고 실제적인 방법이 될 것이다. 그러한 조성물들은 조성물의 총 중량의 활성 화합물의 중량에 의해 일반적으로 0.01% 내지 거의 100%를 포함하고, 화합물의 나머지는 약제학적으로 적합한 캐리어가 된다.

[0085]

활성 성분들은 해당 기술 분야에 잘 알려진 약제학적 기술들을 따르는 캐리어와 혼합될 수 있다. 캐리어들의 넓은 분류는 투약에 적합한 약제학적 형태에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향료, 방부제, 염료, 및 그것의 혼합물, 및 그와 유사한 것은 예를 들어, 혼탁, 수용액, 유상액, 에어로졸 및 엘리시르와 같은 경구 액제 조성물로서 사용될 수 있다. 경구 고형 조성물의 제조에 유용한 캐리어의 비제한적인 예들은 녹말, 설탕(즉, 락토스, 자당, 소르비톨), 셀룰로스(즉, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 수용성 식이섬유), 탈크, 스테아르산, 스테아린산 마그네슘, 인산 디칼슘염, 검, 코포비돈, 계면 활성제(즉, 모노올레인산 소르빈탄, 및 폴리에틸렌 글리콜), 금속 산화물(즉, 이산화티타늄, 및 산화 제2철), 및 물, 및 그것의 혼합물과 같은 다른 캐리어들을 포함한다. 본 발명의 화합물을 포함하는 균질의 프리포뮬레이션이 따라서 제조된다. 따라서, 언급된 프리포뮬레이션은 정제, 알약, 파우더, 및 캡슐, 및 그와 유사한 것과 같은 투여 단위 형태로 나누어질 수 있다.

[0086]

투약의 간편함 때문에, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 투여 단위 형태이다. 정제는 종래의 수제 또는 비수제 절차를 사용하여 코팅될 수 있다. 다양한 물질들의 넓은 분류는 코팅들을 제조하도록 사용될 수 있다. 그러한 물질들은 예를 들어, 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 일부 다른 성분들을 갖는 매우 다양한 고분자산, 및 그것의 혼합물을 포함한다.

[0087]

본 발명의 화합물들에서 비제한적인 액상 형태들은 수용액, 액체 또는 젤로 채워진 캡슐, 향료가 첨가된 시럽, 수성 혼탁, 유성 혼탁, 예를 들어, 엘리시르, 및 유사한 약제학적 캐리어, 및 그것의 혼합물들은 물론, 올리브 오일, 코튼 오일, 세서미 오일, 코코넛 오일, 피넛 오일과 같은 식용가능한 오일로 향을 낸 유상액을 포함하는 경구투여방법 또는 주사투여방법으로 병합될 수 있다. 혼탁의 제조를 위한 적합한 희석액은 예를 들어, 트래거

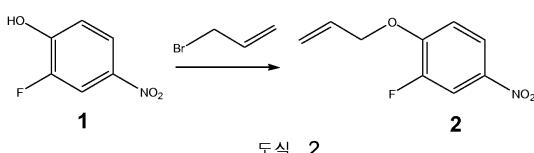
캔스, 아카시아, 크산탄, 및 구아, 알긴산, 텍스트란, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸세룰로스, 폴리에틸 글리콜, 폴리비닐파리돈, 및 젤라틴, 및 그것의 혼합물들과 같은 합성검, 천연검을 포함한다.

[0088] 화합물의 복용량은 화합물이 투여되는 환자, 투여 방법, 병상 등에 따라 다양하다. 예를 들어, 조성물이 수면장애를 겪는 성인환자에게 투여될 때, 활성 성분, 화합물 1의 실례에서, 하루에 한 번 또는 0.0005mg/kg 내지 2mg/kg 체중, 바람직하게 0.001mg/kg 내지 1mg/kg 체중, 더 바람직하게 0.001mg/kg 내지 0.5 mg/kg 체중의 양으로 여러 번의 복용량으로 나누어서 투여되는 것이 바람직하다.

[0089] 설명 및 청구항에 걸쳐서 단어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 그 단어의 변형들은 다른 기술적 특성, 첨가물, 또는 단계들을 배제하도록 의도되지 않는다. 본 발명의 부가적인 목적, 이득들 및 특성들은 설명의 시도 상에서 해당 기술분야의 당업자들에게 명백해질 것이고, 또는 본 발명의 실시에 의해 습득될 수 있다. 다음의 예들은 도해의 방법으로 제공되고, 그리고 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다.

[0090] 실시예들

[0091] 예 1: 1-알릴옥시-2-플로로-4-니트로-벤젠, 2



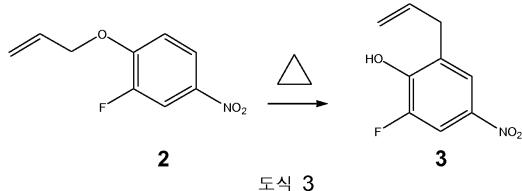
[0092]

도식 2

[0093] 화합물 1의 용액(20g, 127.3mmol), 알릴 브로마이드(16.19mL, 190.96mmol) 및 아세톤(300mL)의 탄산칼륨(44g, 318.25mmol)은 밤새 환류된다. 용매는 진공에서 제거된다. 획득된 나머지는 물 속에서 부유되고 그리고 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층은 무수황산나트륨에 대해 건조된다. 여과액은 소망된 화합물 2(25g, 99.6% 산출)를 산출하도록 응축된다.

[0094] HPLC-MS: 순도 99.9%, M+1=198

[0095] 예 2: 2-알릴-6-플로로-4-니트로-페놀, 3



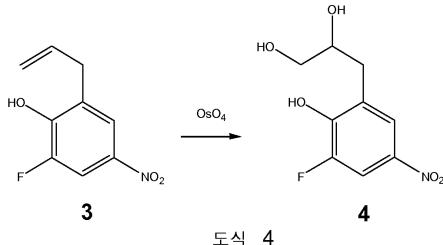
[0096]

도식 3

[0097] 화합물 2(25g, 126.8mmol)는 디에틸 아닐린(150mL, 937.7mmol)에서 용해되고, 그리고 결과 용액은 48시간(h) 동안 환류된다. 원료는 진공에서 증발되고 그리고 나머지는 10% 에틸아세테이트/헥산에서 녹여서 분리된 칼럼크로마토그래피에 의해 정제된다. 증류는 소망된 화합물 3(15g, 60%산출)을 획득하도록 수집된다.

[0098] HPLC-MS: 순도 99.9%, M+1=198

[0099] 예 3: 3-(3-플로로-2-하이드록시-5-니트로-페닐)프로판-1,2-디올, 4



[0100]

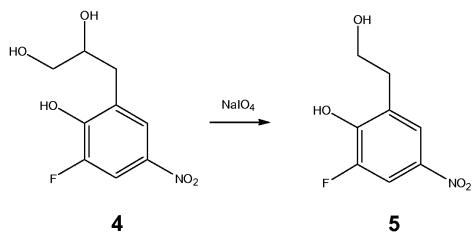
도식 4

[0101] N-메틸모르폴린 N-옥사이드(2.7g, 23mmol)는 0°C에서 아세톤/물(10:1)의 50mL에서 화합물 3(4.55g, 23mmol)의 혼탁에 부가된다. 7분(min) 후에 OsO4(1.048mL, 0.092mmol)이 천천히 부가된다. 용액은 실온에서 36시간 동안 교반되고 그런 후에 용매는 진공에서 증발된다. 그것은 희석한 염화수소산으로 산성화되고 그리고 에틸 아세테

이트로 추출된다. 여과액은 상응하는 화합물 4(5.1g, 85.2% 산출)를 산출하도록 응축된다.

HPLC-MS: 순도 97%, M+1=232

예 4: 2-플로로-6-(2-하이드록시-에틸)-4-니트로-페놀, 5

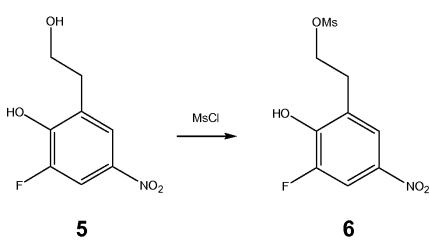


[0104]

[0105] 화합물 4(3.7g, 16mmol)는 물 속에서 부유되고, 그리고 아세톤 몇 방울을 부가함으로써 용해된다. NaIO_4 (3.42g, 16mmol)는 0°C에서 포션 크기로 부가된다. 7분 후에 NaBH_4 (4.84g, 128mmol)가 천천히 부가된다. 용액은 실온에서 1시간 동안 교반되고, 그리고 희석한 염화수소산으로 산성화되고 그리고 에틸 아세테이트로 추출된다. 여과액은 소망된 화합물 5(2.4g, 75%산출)를 산출하도록 응축된다.

[0106] HPLC-MS: 순도 98%, M+1=202

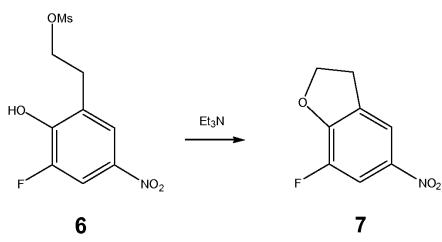
예 5: 메타설플산 2-(3-플로로-2-하이드록시-5-니트로-페닐)-에틸에스터. 6



[0108]

[0109] 염화 메탄설포닐(1.39mL, 18.0mmol)은 10°C에 피리딘(14.6mL, 180mmol)에서 알코올 5(3.62g, 18.0mmol)의 교반된 용액에 드롭 크기로 부가된다. 25분 동안 교반 후에 염화 메탄설포닐의 부가 양(0.697mL, 9.0mmol)이 부가되고 그리고 반응 혼합물은 -10°C에서 30분 동안 더 교반된다. 에틸 아세테이트 및 포화된 NaHCO_3 (10mL) 용액의 혼합은 0°C에서 위의 용액에 천천히 부가된다. 그것은 실온에서 30분 동안 교반되고, 물이 부가되며 그리고 원료가 회색한 HCl로 가볍게 산성화되고 그런 후에 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층은 다음 단계를 위해 즉각적으로 사용된다. 원료 메실레이트 화합물 6(3.5g)을 획득하도록 응축된다.

예 6: 7-플로로-5-니트로-2,3-디하이드로-벤조퓨란, 7



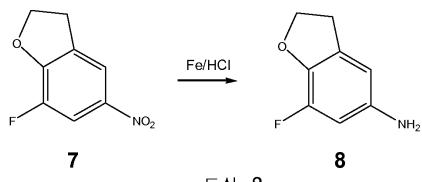
[01111]

[0112] 에틸 아세테이트(45mL) 및 아민(4.37mL, 31.33mmol)에서 **6**의 혼탁(3.5g, 12.53mmol)은 밤새 환류된다. 물이 부가되고 그리고 원료는 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층은 소망된 화합물 **7**(1.4g, 61% 산출)을 산출하기 위해, 15% 에틸 아세테이트/헥산으로 녹여서 분리된 칼립크로마토그래피에 의해 응축되고, 정류된다.

[0113] HPLC-MS: 순도 99.9%, M+1=184

[0114]

예 7: 7-플로로-2,3-디하이드로-벤조퓨란-5-일아민, 8



[0115]

[0116]

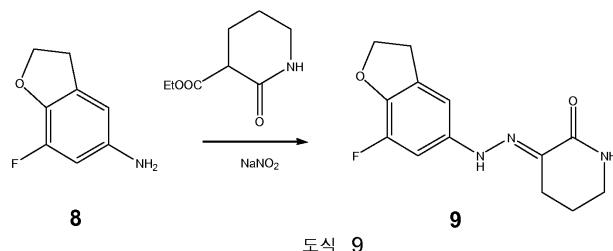
화합물 7(1.4g, 7.64mmol)은 에탄올(51mL)에서 부유된다. 아이론(2.57g, 45.85mmol) 및 진한 염산(4mL)은 0°C에서 부가된다. 결과 혼탁은 실온에서 밤새 교반된다. 반응은 NaHCO_3 의 부가에 의해 소멸된다. 원료는 에틸 아세테이트로 산출된다. 그것은 소망된 화합물 8(1.09g, 93.1%)을 산출하기 위해, 칼럼크로마토그래피에 의해 정류되고, 25% 에틸 아세테이트/헥산에서 녹여서 분리된다.

[0117]

HPLC-MS: 순도 99.9%, $M+1=154$

[0118]

예 8: 3-[(7-플로로-2,3-디하이드로-벤조퓨란-5-일)-하이드라조노]-피페리딘-2-원, 9



[0119]

[0120]

플로로-벤조-퓨란-아민 8(1.0g, 6.527mmol)은 물(12.55mL)로 부유되고 그리고 응축된 HCl (1.5mL)이 부가된다. 혼합은 아이스 배스에서 냉각되고 그리고 물(12.55mL)에서 200mg NaNO_2 의 용액은 드롭 크기로 부가되고 그리고 혼합은 30분 동안 교반된다. 용액(용액 A)의 pH는 Na_2CO_3 의 10% 용액을 갖는 4.5로 조절된다.

[0121]

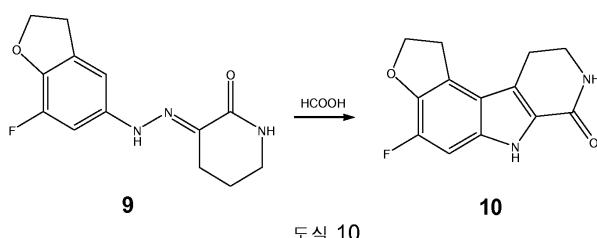
에틸-2-옥소-5-메틸피페리딘-3-카복시레이트(1.19g, 6.527mmol)는 수산화칼슘(0.35g, 6.25mmol)을 포함하는 물(12.55mL)에서 용해된다. 용액은 밤새 실온에서 교반된다. 이 용액은 그런 후에 아이스 배스에서 냉각되고 그리고 플로로-벤조-퓨란 디아조늄 염화물의 용액(용액 A)으로 처리된다. 결과 용액의 pH는 아세트산의 부가에 의해 pH 5로 조절된다. 교반은 0°C에서 4시간 동안 계속되고 그리고 냉동고에서 밤새 보관된다. 획득된 고형은 소망된 화합물 9(500mg, 29% 산출)을 산출하도록 여과된다.

[0122]

HPLC-MS: 순도 98%, $M+1=264$

[0123]

예 9: 4-플로로-1,2,6,8,9,10-헥사하이드로-3-옥사-6,8-디아자-사이클로펜타[c]플로렌-7-원, 10



[0124]

[0125]

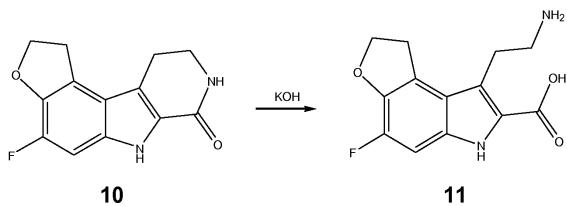
디아조화된 화합물 9(500mg, 1.89mmol)는 8.25mL 포름산(90%)에서 용해되고 그리고 용액은 1시간 동안 환류에서 가열된다. 결과 혼합은 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층은 소망된 화합물 10(270mg, 57% 산출)을 획득하도록 응축된다.

[0126]

HPLC-MS: 순도 98%, $M+1=247$

[0127]

예 10: 8-(2-아미노-에틸)-4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인단세네-7-카복실산, 11



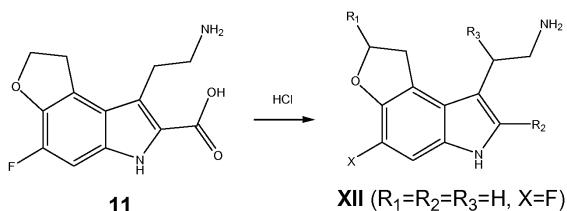
[0128]

[0129]

에탄올(50%)에서 KOH(214mg, 3.82mmol)의 교반 용액에 대해, 화합물 10(108mg, 0.438mmol)이 부가된다. 그것은 6시간 동안 환류되고 그리고 밤새 실온에서 보관된다. 용매는 제거되고 그리고 따라서 획득된 나머지에 대해 물이 부가된다. 그것은 아세트산에 의해 여과되고 그리고 산성화된다. 획득된 고형은 물로 씻겨진다. 여과액이 다시 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층은 소망된 화합물 11(55mg, 47.45% 산출)을 산출하도록 응축된다.

[0130]

[0131]



도식 12

[0152]

[0155]

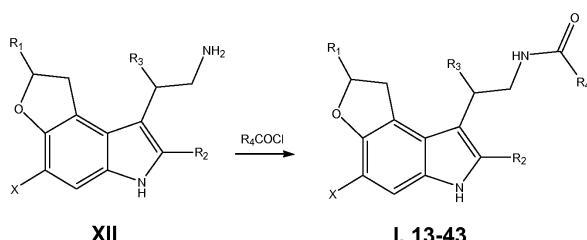
화합물 **11**(55mg, 0.208mmol)은 2시간 동안 10% HCl로 환류된다. 냉각된 후에 결과 용액은 30% NaOH로 알칼리화된다. 그것은 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층은 소망된 화합물, 2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸아민(**xii**, $R_1=R_2=R_3=H$, $X=F$, 23mg, 50% 산출)을 산출하도록 응축된다.

[0134]

HPLC-MS: 순도 99.9%, M+1=221

[0135]

예 12: N-[2-(4-풀로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사)-6-아지-as-이디세-8-일)-에틸]-카복사미즈, (1. 13-43)



도식 13

501273

0°C에 드라이 디클로로메탄(5mL)에서 아민 유도체 **xii** (54mg, 0.245mmol)의 교반된 혼탁에 대해, 트리에킬아민 (0.051mL, 0.367mmol) 및 상응하는 카보닐 염화물(0.245mmol)(R₄COCL)이 부가된다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 보관된다. 원료는 물을 부가하는 것에 의해 소멸되고 그리고 디클로로메탄으로 산출된다. 유기층은 응축되고 그리고 소망된 카복사미드 화합물(**1**, 13-43)(산출: 80% 내지 97%)을 산출하기 위해 60% 내지 70% 에틸 아세테이트/헥산의 범위에서 녹아서 분리된 칼럼크로마토그래피(플래쉬 실리카겔)에 의해 정류된다.

[0138]

표 1

화합물 (13-43)

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	x	순도 (%)	LCMS M+1
13 N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드	H	H	H	Me	F	96.76	263
14 N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드	H	H	H	Et	F	93.33	277
15 N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-뷰티라미드	H	H	H	Pr	F	90.49	291
16 N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-이소뷰티라미드	H	H	H	iPr	F	88.23	291
사이클로프로판카복실산							
17 [2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드	H	H	H	cPr	F	90.29	289
18 2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드	H	H	H	CF ₃	F	82.95	317
19 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-뷰티라미드	Me	H	Me	Pr	F	98.36	319.4
20 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-프로피온아미드	Me	H	Me	Et	F	98.19	305.4
21 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아세트아미드	Me	H	Me	Me	F	96.71	291.3
22 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드	Me	H	H	Me	F	96.95	277.3
23 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-프로피온아미드	Me	H	H	Et	F	97.90	291.3
24 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-뷰티라미드	Me	H	H	Pr	F	99.59	305.4
펜타노익산[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드	Me	H	H	Bu	F	99.21	319.4
26 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-이소뷰티라미드	Me	H	H	iPr	F	95.68	305.4
27 사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아미드	Me	H	H	cPr	F	95.83	303.3
28 2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-아세트아미드	Me	H	H	CF ₃	F	99.18	331.3
29 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-카르발산 메틸 에스터	Me	H	H	OMe	F	97.67	293.3
30 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-카르발산 에틸 에스터	Me	H	H	OEt	F	96.40	307.3
31 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-3-메틸뷰티라미드	Me	H	H	iBu	F	98.49	319.4
32 2-플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-프로피온아미드	Me	H	H	CH ₃ CHF	F	97.38	309.3
33 1-에틸-3-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-에틸]-유래아	Me	H	H	NHEt	F	99.75	306.4
34 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-이소뷰티라미드	Me	H	Me	iPr	F	98.97	319.4
35 사이클로프로판카복실산 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아미드	Me	H	Me	cPr	F	97.85	317.4
36 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-3-메틸뷰티라미드	Me	H	Me	iBu	F	99.19	333.4
37 N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-2,2-디메틸-프로피온아미드	Me	H	Me	tBu	f	98.38	333.4
38 2,2,2-트리플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아세트아미드	Me	H	Me	CF ₃	F	96.26	345.3
펜타노익산							
39 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아미드	Me	H	Me	Bu	F	99.37	333.4
40 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-카르발산 메틸 에스터	Me	H	Me	OMe	F	96.31	307.3
41 [2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-카르발산 에틸 에스터	Me	H	Me	OEt	F	95.57	321.4
42 1-에틸-3-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-유래아	Me	H	Me	NHEt	F	98.30	320.4
43 2-플로로-N-[2-(4-플로로-2-메틸-1,6-디하이드로-2H-3-옥사-6-아자-as-인다센-8-일)-프로필]-아미드	Me	H	Me	CH ₃ CHF	F	96.97	323.4

[0139]

예 13: 시험관 내에서 MT1 스크리닝

[0140]

MT1 수용체에 대한 화합물 스크리닝을 진행하기 위해, 재조합된 인간-MT1 수용체의 안정된 대량발현에 의해 특성화된 셀 라인이 사용된다. 이러한 라인은 미토콘드리아 아포에큐오린 및 서브유닛 G a 16을 공동 발현한다.

[0141]

서브유닛 G a 16은 GPCR 상과에 속하고, 여기서 세포내 신호전달은 포스포레파제(PLC)를 통해 생성된다. PLC의 활성화는 이노시톨 삼인산 수준 및 세포내 칼슘 수준의 증가를 생성한다. 그러므로, 칼슘 수준에서의 이러한 증가는 독립적이고 그리고 MT1 수용체의 신호 전달과 완전히 양립한다.

[0142]

아포에큐오린은 애큐오린의 비활성 형태이고, 활성 형태를 획득하기 위해 프로스세틱 소수성기, 콜렌테라진을 요구한다. 칼슘과 결합한 후에, 애큐오린은 발광 반응, 콜렌테라마이드에 대한 콜렌테라진의 산화를 실행한다.

[0143]

미국 AequoScreenTM System instrument, PerkinElmer에 의해 수행된 셀 및 콜렌테라진의 오버나이트 인큐ベ이션으로 구성되는 작용제 스크리닝에 대한 프로토콜을 효력검사한다. 그런 후에, 이 혼합은 스크리닝하기 위해 화합물의 용액을 포함하는 플레이트에 대해 주입되고 그리고 발광은 즉각적으로 읽혀진다. 오직 길항작용 스크리닝의 경우에만, 제 1 주입의 15분 내지 30분 후에 기준 작용제가 동일하게 부가되고, 그런 후에 발광이 측정

된다.

[0145]

작용제 활성은 EC_{100} 농도에서 기준 작용제에 관한 활성의 퍼센트로서 계산된다. 길항제의 활성은 EC_{80} 농도에서 기준 작용제의 활성에 대한 억제 퍼센트로서 표현된다. 표 2는 화합물(1, 13-43)의 MT1 수용체의 작용%를 요약 한다.

표 2

(100nM 및 1nM 농도에서) MT1의 작용 퍼센트

I	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	MT1	
						100nM	1nM
13	H	H	H	Me	F	92.9	37.7
14	H	H	H	Et	F	101.7	55.1
15	H	H	H	Pr	F	108.2	43.0
16	H	H	H	iPr	F	82.3	23.0
17	H	H	H	cPr	F	93.2	43.8
18	H	H	H	CF ₃	F	104.6	59.8
19	Me	H	Me	Pr	F	96.8	27.8
20	Me	H	Me	Et	F	94.3	30.2
21	Me	H	Me	Me	F	92.6	43.2
22	Me	H	H	Me	F	96.8	50.5
23	Me	H	H	Et	F	99.7	39.1
24	Me	H	H	Pr	F	99.8	42.1
25	Me	H	H	Bu	F	98	31.9
26	Me	H	H	iPr	F	84.8	25.7
27	Me	H	H	cPr	F	91.1	33.8
28	Me	H	H	CF ₃	F	97.2	36.1
29	Me	H	H	OMe	F	77.3	17.4
30	Me	H	H	OEt	F	68.1	7.1
31	Me	H	H	iBu	F	90.4	22.3
32	Me	H	H	CH ₃ CHF	F	93.1	38.6
33	Me	H	H	NHET	F	87.5	26.6
34	Me	H	Me	iPr	F	95.8	18.4
35	Me	H	Me	cPr	F	94	30.5
36	Me	H	Me	iBu	F	89.7	20.9
37	Me	H	Me	tBu	F	52.8	6.6
38	Me	H	Me	CF ₃	F	101	36.9
39	Me	H	Me	Bu	F	91.4	24.6
40	Me	H	Me	OMe	F	95.2	24
41	Me	H	Me	OEt	F	78.9	13.1
42	Me	H	Me	NHET	F	87.8	19.7
43	Me	H	Me	CH ₃ CHF	F	92.8	30.6
라멜테온						117.5	47.4
멜라토닌						102.6	48.0

[0146]