

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 213/74
C07D 405/12

(11) 공개번호 10-2005-0071514
(43) 공개일자 2005년07월07일

(21) 출원번호 10-2005-7005234

(22) 출원일자 2005년03월25일

번역문 제출일자 2005년03월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/010930

(87) 국제공개번호 WO 2004/029026

국제출원일자 2003년09월25일

국제공개일자 2004년04월08일

(30) 우선권주장 0222493.9 2002년09월27일 영국(GB)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포우드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 그린, 리차드, 하워드
사망
이더튼, 앤드류, 존
영국 에이엘6 9에이알 허트포드셔 웰윈 더 프리드 글락소스미스클라인
기블린, 제라드, 마틴, 폴
영국 에이엘6 9에이알 허트포드셔 웰윈 더 프리드 글락소스미스클라인
잔두, 카람지트, 싱
영국 에이엘6 9에이알 허트포드셔 웰윈 더 프리드 글락소스미스클라인
미첼, 윌리엄, 레오나르드
영국 에이엘6 9에이알 허트포드셔 웰윈 더 프리드 글락소스미스클라인
네일러, 알란
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티비니지 구넬스 우드 로드 글락소
스미스클라인
팔롬비, 지오반니
이탈리아 아이-20021 밀란 바란자떼 디 블라떼 25 비아 잠벨레띠 니켄
리썬치 에스.알.엘.
라우링스, 데렉, 안토니
영국 에이엘6 9에이알 허트포드셔 웰윈 더 프리드 글락소스미스클라인
슬링스비, 브라이언, 피터
영국 에이엘6 9에이알 허트포드셔 웰윈 더 프리드 글락소스미스클라인
위팅톤, 앤드류, 리차드
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티비니지 구넬스 우드 로드 글락소
스미스클라인

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) C B 2 수용체 조절제로서의 피리딘 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 신규 피리딘 유도체, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 칸나비노이드(Cannabinoid) 수용체 활성의 증가 또는 감소에 의해 직접 또는 간접적으로 발병되는 질환, 특히 통증 치료에 있어서의 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

칸나비노이드는 인도 대마(칸나비스 사티바; *Cannabis sativa*)에 존재하는 정신활성(psychoactive) 화합물의 특정 군으로서, 약 60종의 상이한 분자를 포함하며, 가장 대표적인 화합물로는 칸나비놀, 칸나비디올, 및 테트라히드로칸나비놀의 여러 이성질체가 있다. 대마의 치료 활용에 관한 지식은 대마가 천식, 편두통 및 일부 부인과 질환의 치료에 사용되던 5,000년 전의 중국 고대 왕조로 거슬러 올라간다. 이후에 이러한 사용법이 확립되어 대마 추출물은 1850년경에 US 약전에 등록되었으며, 이는 1947년까지 약전에 남아있었다.

칸나비노이드는 다양한 계 및(또는) 기관에 상이한 효과를 유발하는 것으로 알려져 있으며, 중추 신경계 및 심혈관계에 대해 가장 중요하다. 이러한 효과로는 기억 및 인지 변화, 행복감(euphoria) 및 진정작용이 포함된다. 또한, 칸나비노이드는 심장 박동수를 증가시키고, 전신 동맥압을 변화시킨다. 기관지 수축, 면역조절 및 염증과 관련된 말초 효과도 또한 관찰된다. 칸나비노이드가 안내압을 감소시키고, 호흡계 및 내분비계에 영향을 미치는 능력도 또한 상세히 입증되어 있다(예를 들어, 문헌[L.E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews, Vol. 38, pp. 1-20, (1986)] 참조). 보다 최근에, 칸나비노이드가 세포성 및 체액성 면역 반응을 억제하며, 소염 특성을 나타내는 것이 밝혀졌다(문헌[Wirth et al., Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980)]).

위와 같은 이점에도 불구하고, 대마와 관련된 정신활성 효과(의존증 및 중독증 유발), 및 아직까지 완전하게 규명되지 않은 다수의 부작용에 때문에 대마를 치료에 사용하는 것은 논쟁의 여지가 남아있다. 1940년대 이후로 이 분야에서 대마를 사용한 치료법이 시행되고는 있지만, 수용체 특성 규명의 부족, 내인성 칸나비노이드 리간드와 관련된 정보 부족, 및 최근까지는 수용체 서브타입에 선택적인 화합물의 부족으로 인해 칸나비노이드의 말초 효과가 CNS 효과에 2차적이 아니라 직접적으로 매개한다는 것을 입증하는 증거가 제한된 실정이었다.

제1 칸나비노이드 수용체는 뇌 및 신경 세포주에 주로 위치하고, 보다 적은 양으로만 말초 수준에 위치한다는 것이 밝혀졌다. 이러한 배치와 관련하여, 이를 중추 수용체("CB1")로 명명하였다(문헌[Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," Nature, Vol. 346, pp. 561-564 (1990)] 참조). 제2 칸나비노이드 수용체("CB2")는 비장에서 확인되었으며, 이는 칸나비노이드의 비-정신활성 효과를 조절하는 것으로 생각되었다(문헌[Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," Nature, Vol. 365, pp. 61-65 (1993)] 참조).

최근에, 상기 칸나비노이드 수용체의 둘다에 대한 아고니스트(agonist)로서 작용할 수 있는 몇몇 화합물이 제조되었다. 예를 들어, 디히드록시피롤-(1,2,3-d,e)-1,4-벤족사진 유도체의 녹내장 치료에 있어서의 용도, 및 다양한 신경병, 편두통, 간질, 녹내장 등의 치료에 있어서 1,5-디페닐-피라졸 유도체의 면역조절제 또는 항정신제로서의 용도가 공지되어 있다(각각, 미국 특허 제5,112,820호 및 EP 576357 참조). 그러나, 이러한 화합물이 CB1 및 CB2 수용체의 둘다에 대해 활성이기 때문에, 이들은 심각한 정신활성 효과를 초래할 수 있다.

CB2 수용체의 상기 징후 및 면역계내에서의 선택적인 국소화는 상이한 공급원의 자극에 대한 면역 및 소염 반응을 조절하는 CB2의 특이적인 역할을 확증한다.

통증을 앓고 있는 환자 집단의 전체 인구수는 매우 거대하며(거의 3억명), 대다수가 요통, 골관절통 및 수술 후 통증을 앓고 있다. 신경통(당뇨병, HIV, 헤르페스 감염 또는 졸중에 의해 유도되는 것과 같은 신경 손상과 관련된)은 보다 적게 발생하지만 암 통증처럼 여전히 상당히 널리 퍼져 있다.

통증 징후를 유발하는 병리 메카니즘은 두 가지 주요 범주로 나눌 수 있다:

- 염증성 조직 반응의 성분인 통증(염증성 통증).
- 몇몇 형태의 신경 손상으로부터 초래되는 통증(신경통).

만성 염증성 통증은 주로 골관절염, 만성 요통 및 류마티스성 관절염으로 이루어져 있다. 통증은 급성 및 진행성 손상 및(또는) 염증으로부터 초래된다. 자발적이면서 급작스러운 통증일 수도 있다.

생리학적 과흥분, 및 이 과흥분을 더 강화시키는 염증성 매개자 방출의 결과로서 근본적인 병리학적 과민증이 존재한다. CB2 수용체는 염증성 세포(T 세포, B 세포, 대식세포, 비만 세포) 상에서 발현되며, 세포 상호작용/염증성 매개자 방출의 억제제를 통해 면역 억제를 매개한다. 또한, CB2 수용체는 감각 신경 말단에서 발현될 수 있기 때문에 통각과민을 직접적으로 억제한다.

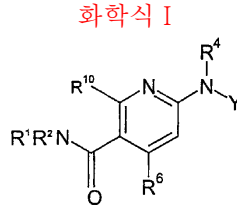
현재, 면역조절, 염증, 골다공증, 심혈관 질환, 신장 질환 및 다른 질환 증상에서의 CB2의 역할이 연구되고 있다. 칸나비노이드가 상이한 기능적 효과를 조절할 수 있는 수용체에 작용한다는 사실, 및 CB2와 CB1 사이의 상동성이 낮다는 사실에 비추어, 특정 수용체 서브타입에 대해 선택적인 약물 군의 개발이 중요하다는 것은 자명하다. 현재 입수할 수 있는 천연 또는 합성 칸나비노이드는 두 가지 수용체 모두에 대해 활성이기 때문에 이러한 기능을 완수하지 못한다.

위와 같은 내용에 기초하여, 칸나비노이드에 대한 수용체를 선택적으로 조절할 수 있으며, 그에 따라 상기 수용체와 관련된 병리 상태를 조절할 수 있는 화합물이 요구되고 있다. 따라서, CB2 조절제는 면역 질환, 염증, 골다공증, 신장 허혈 및 다른 병리생리학적 증상의 약물치료법에 대한 독특한 접근법을 제공한다.

본 발명은 화학식 (I)의 신규 피리딘 유도체 및 그의 제약상 허용되는 유도체, 상기 화합물 또는 유도체를 함유하는 제약 조성물, 및 이들의 CB2 수용체 조절제로서의 용도(다양한 질환의 치료에 유용함)를 제공한다.

또한, 본 발명은 하기 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 CB2 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료가 필요한 인간을 비롯한 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 동물에서 상기 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체를 제공한다.



상기 식 중,

Y는 비치환 또는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고;

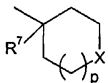
R¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (식 중, m은 0 또는 1임)이거나; 또는

R¹과 R²는 이들이 부착된 N과 함께 임의 치환되는 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R³은 비치환 또는 치환될 수 있는, 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 기, C₃₋₈시클로알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₃₋₈시클로알케닐, C₂₋₁₀알키닐 또는 C₃₋₈시클로알키닐, 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬, COCH₃, 또는 SO₂Me로부터 선택되고;

R⁵는  (식 중, p는 0, 1 또는 2이고, X는 CH₂ 또는 O임)이고;

R⁶은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R¹⁰은 수소이거나, 또는 R¹⁰은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R⁶은 수소이고;

R⁷은 OH, C₁₋₆알콕시, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ 또는 SO_qR⁹이고;

R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

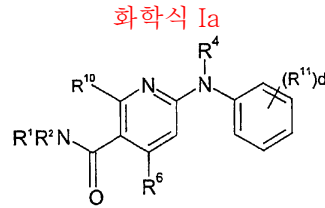
R⁹는 C₁₋₆알킬이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

구체적인 일 실시양태에서, Y는 치환된 페닐이다. 구체적인 일 실시양태에서, Y는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된다. 일-치환되는 경우, 구체적인 일 실시양태에서 치환기는 3-위치에 존재한다.

Y가 치환되는 경우, 치환기 또는 치환기들은 C₁₋₆알킬, 할로치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시기, 시아노기, 할로, C₁₋₆알킬술포닐기, -CONH₂, -NHCOCH₃ 또는 -COOH로부터 선택되는 것이 바람직하다. 또한, 치환기 또는 치환기들은 할로치환된 C₁₋₆알콕시, SO₂NR^{8a}R^{8b}(식 중, R^{8a} 및 R^{8b}는 상기 정의된 바와 같음) 또는 C₁₋₆알키닐로부터 선택될 수 있다. 구체적인 일 실시양태에서, Y는 할로, 시아노, 메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 메틸에 의해 치환된다.

본 발명의 추가 측면은 하기 화학식 (Ia)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체이다.



상기 식 중,

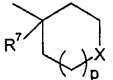
R¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (식 중, m은 0 또는 1임)이거나; 또는

R¹과 R²는 이들이 부착된 N과 함께, 비치환되거나 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, 술포닐, 메틸술포닐, NR^{8a}R^{8b}, CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ 및 NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있는, 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라히드로피리디닐, 아자핀, 옥사핀, 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐 및 아자티아시클로옥타닐로부터 선택되는 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R³은 비치환되거나 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, 술포닐, 메틸술포닐, NR^{8a}R^{8b}, CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ 및 NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있는, 2- 또는 3-아제티디닐, 옥세타닐, 티옥세타닐, 티옥세타닐-s-옥시드, 티옥세타닐-s,s-디옥시드, 디옥살라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오펜-s,s-디옥시드, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드, 테트라히드로피리디닐, 디옥사닐, 테트라히드로-티오피란-1,1-디옥시드, 아자핀, 옥사핀, 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐, 아자티아시클로옥타닐, 옥사시클로옥타닐, 티아시클로옥타닐, C₃₋₈시클로알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₃₋₈시클로알케닐, C₂₋₁₀알키닐 또는 C₃₋₈시클로알키닐, 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬, COCH₃, 또는 SO₂Me로부터 선택되고;

R⁵는  (식 중, p는 0, 1 또는 2이고, X는 CH₂, O, 또는 S임)이고;

R⁶은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R¹⁰은 수소가거나, 또는 R¹⁰은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R⁶은 수소이고;

R⁷은 OH, C₁₋₆알콕시, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ 또는 SO₄R⁹이고;

R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R⁹는 C₁₋₆알킬이고;

R¹¹은 C₁₋₆알킬, 할로치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, C₁₋₆알킬술포닐기, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, 할로치환된 C₁₋₆알콕시, SO₂NR^{8a}R^{8b} 또는 C₁₋₆알키닐이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

d는 0, 1, 2 또는 3이다.

구체적인 일 실시양태에서, R¹은 수소이다.

구체적인 일 실시양태에서, R⁴는 C₁₋₆알킬 또는 수소, 보다 바람직하게는 메틸 또는 수소, 더욱 바람직하게는 수소이다.

구체적인 일 실시양태에서, X는 CH₂ 또는 O이다.

R¹ 및 R²가 이들이 부착된 N과 함께, 치환된 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하거나, 또는 R³이 치환된 경우에, 이들은 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시기, 시아노기, 할로 또는 술폰닐기로부터 선택되는 것이 바람직한 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 또한, 임의의 치환기(들)은 메틸술폰닐, NR^{8a}R^{8b} (식 중, R^{8a} 및 R^{8b}는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같음), CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), -CONHCH₃ 또는 NHSO₂CH₃로부터 선택될 수 있다.

R⁶ 또는 R¹⁰이 치환된 알킬기인 경우, 이들은 히드록시, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, NR^{8a}R^{8b}, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{8a}COR^{8b} 또는 NR^{8a}SO₂R^{8b}, 바람직하게는 히드록시 또는 불소로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

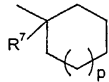
구체적인 일 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착된 N과 함께 임의 치환되는 5-원 또는 6-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성한다.

구체적인 일 실시양태에서, R⁶은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬, 클로로 또는 CHxFn (식 중, n은 1, 2 또는 3이고, x는 0, 1 또는 2이며, n과 x의 합은 3임)이고, R¹⁰은 수소이거나, 또는 R¹⁰은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬, 클로로 또는 CHxFn (식 중, n은 1, 2 또는 3이고, x는 0, 1 또는 2이며, n과 x의 합은 3임)이고, R⁶은 수소이다.

구체적인 일 실시양태에서, R⁶은 t-부틸, 이소프로필 또는 CHxFn, 보다 바람직하게는 R⁶은 이소프로필 또는 CHxFn이고, 더욱 바람직하게는 이소프로필 또는 CF₃이고, R¹⁰은 수소이거나, 또는 R¹⁰은 t-부틸, 이소프로필 또는 CHxFn, 보다 바람직하게는 R¹⁰은 이소프로필 또는 CHxFn, 보다 바람직하게는 이소프로필 또는 CF₃이고, R⁶은 수소이다.

구체적인 일 실시양태에서, R¹⁰은 수소이다.

구체적인 일 실시양태에서, R⁷은 OH이다.



구체적인 일 실시양태에서, R⁵는 (식 중, p는 0, 1 또는 2임)이다.

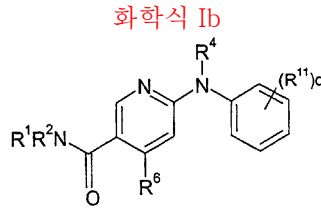
구체적인 일 실시양태에서, R³이 임의 치환되는 C₃₋₈시클로알킬기 또는 임의 치환되는 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴인 경우에, m은 1이다.

구체적인 일 실시양태에서, R³은 임의 치환되는 C₃₋₆시클로알킬기 또는 임의 치환되는 4-원 또는 6-원 비방향족 헤테로시클릴이다.

구체적인 일 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 부착된 N과 함께 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 테트라히드로피리디닐로부터 선택될 수 있는, 임의 치환되는 헤테로시클릴 고리를 형성한다.

구체적인 일 실시양태에서, R³이 임의 치환되는 비방향족 헤테로시클릴인 경우에, 이는 디옥살라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오펜-s,s-디옥시드, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 디옥사닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드 및 테트라히드로피리디닐로부터 선택된다.

본 발명의 추가 측면은 화학식 (Ib)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체이다.



상기 식 중,

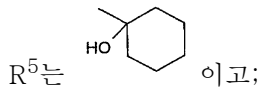
R¹은 수소로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (식 중, m은 0 또는 1임)이거나; 또는

R¹과 R²는 이들이 부착된 N과 함께, 비치환되거나 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, 술폰닐, 메틸술폰닐, NR^{8a}R^{8b}, CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ 및 NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있는, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 테트라히드로피리디닐을 형성하고;

R³은 비치환되거나 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, 술폰닐, 메틸술폰닐, NR^{8a}R^{8b}, CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ 또는 NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있는, 디옥살라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오펜-s,s-디옥시드, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드, 디옥사닐, 테트라히드로피리디닐, C₃₋₈시클로알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬; 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬, COCH₃, 또는 SO₂Me로부터 선택되고;



R⁶은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고;

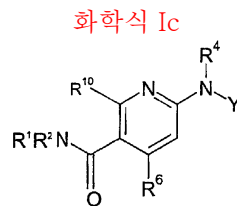
R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R¹¹은 C₁₋₆알킬, 할로치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, C₁₋₆알킬술폰닐기, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, 할로치환된 C₁₋₆알콕시, SO₂NR^{8a}R^{8b} 또는 C₁₋₆알킬이고;

d는 0, 1, 2 또는 3이다.

별도로, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ic)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체로부터 선택될 수 있다.



상기 식 중,

Y는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의 치환되는 페닐이고;

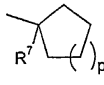
R¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (식 중, m은 0 또는 1임)이거나; 또는

R¹과 R²는 이들이 부착된 N과 함께, 임의 치환되는 5-원 또는 6-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R³은 임의 치환되는 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴기, 임의 치환되는 C₃₋₈시클로알킬기, 임의 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬, 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬, COCH₃, 또는 SO₂Me으로부터 선택되고;

R⁵는  (식 중, p는 0, 1 또는 2임)이고;

R⁶은 (C₁₋₆)알킬, 클로로 또는 CHxFn (식 중, n은 1, 2 또는 3이고, x는 0, 1 또는 2이며, n과 x의 합은 3임)이고, R¹⁰은 수소이거나, 또는 R¹⁰은 (C₁₋₆)알킬, 클로로 또는 CHxFn (식 중, n은 1, 2 또는 3이고, x는 0, 1 또는 2이며, n과 x의 합은 3임)이고, R⁶은 수소이고;

R⁷은 OH, C₁₋₆알콕시, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹, SO_qR⁹이고;

R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R⁹는 C₁₋₆알킬이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

구체적인 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CB1보다 CB2에 대해 선택적이다. 이 화합물은 CB2에 대해 100배 더 선택적인 것(즉, 화학식 (I)의 화합물은 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB1 수용체에서의 EC₅₀ 값보다 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB2 수용체에서의 EC₅₀ 값이 100배 이상 높거나, 또는 CB1 수용체에서 10% 미만의 효능을 나타냄)이 바람직하다.

본 발명은, 달리 나타내지 않는 한, 하기 정의를 사용하여 기재되어 있다.

용어 "제약상 허용되는 유도체"는 화학식 (I)의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 상기 에스테르의 염 또는 용매화물을 의미하거나, 또는 수혜자에게 투여시 화학식 (I)의 화합물을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물 또는 그의 활성 대사산물 또는 잔기를 의미한다.

당업자는 화학식 (I)의 화합물에 있는 임의의 관능기가 변형되어 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 유도체가 제공될 수 있으며, 화학식 (I)의 화합물이 하나 이상의 위치에서 유도체화 될 수 있음을 이해할 것이다.

제약 용도의 경우, 상기 언급된 염은 생리학상 허용되는 염일 수 있지만, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 및 그의 생리학상 허용되는 염의 제조에 다른 염이 사용될 수도 있음이 이해될 것이다. 제약상 허용되는 염으로는 문헌[Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]에 기재된 염이 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 비롯한 제약상 허용되는 비독성 염기로부터 제조된 염을 나타낸다. 무기 염기로부터 유도된 염으로는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 3가 망간, 2가 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염이 있다. 제약상 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염으로는, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 자연 발생 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필 아민, 트로메타민 등의 염이 있다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 산 및 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비독성 산으로부터 제조될 수 있다. 상기 산으로는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세틴산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등이 있다.

제약상 허용되는 염의 바람직한 예로는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염, 및 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 파모산, 숙신산, 염산, 황산, 비스메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄디술폰산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산, 시클로헥실술폰산, 인산 및 질산으로부터 제조된 염이 있다.

용어 '할로겐 또는 할로'는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내기 위해 사용된다.

기로서 또는 기의 일부로서 사용된 용어 '알킬'은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 이들의 조합을 의미하며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 1,1-디메틸에틸, 또는 이들의 조합이 있다.

기로서 또는 기의 일부로서 사용된 용어 '알콕시'는 쇠에 부착된 산소 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 고리쇄 알킬기를 의미하며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, i-프로톡시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 헥실옥시, 시클로펜톡시 또는 시클로헥실옥시기가 있다.

용어 '시클로알킬'은 폐쇄된 비방향족 고리를 의미하며, 예를 들어 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸이 있다.

기로서 또는 기의 일부로서 사용된 용어 '알케닐'은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄소쇄 또는 이들의 조합을 의미하며, 예를 들어 에틸, n-프로페닐, i-프로페닐, 부틸, 펜틸, 헥세닐, 또는 이들의 조합이 있다.

기로서 또는 기의 일부로서 사용된 용어 '시클로알케닐'은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폐쇄된 비방향족 탄소 고리를 의미하며, 예를 들어 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸이 있다.

기로서 또는 기의 일부로서 사용된 용어 '알키닐'은 하나 이상의 삼중 탄소 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄소쇄 또는 이들의 조합을 의미하며, 예를 들어 에틸, 프로피닐, 부틸, 펜틸, 헥시닐, 또는 이들의 조합이 있다.

기로서 또는 기의 일부로서 사용된 용어 '시클로알키닐'은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폐쇄된 비방향족 탄소 고리를 의미하며, 예를 들어 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥시닐, 시클로헵틸, 또는 시클로옥틸이 있다.

R¹ 및 R²가 이들이 부착된 N과 함께 임의 치환되는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 임의로 1, 2, 3 또는 4개의 추가 헤테로원자를 함유할 수 있다. 이 고리는 포화되거나 불포화될 수 있다. 추가 헤테로원자는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 4-원 헤테로시클릴 고리의 예로는 아제티디닐이 있다. 5-원 헤테로시클릴 고리의 예로는 피롤리디닐이 있다. 6-원 헤테로시클릴 고리의 예로는 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이 있다. 추가의 예로는 테트라히드로피리디닐이 있다. 7-원 헤테로시클릴 고리의 예로는 아자핀 또는 옥사핀이 있다. 8-원 헤테로시클릴 고리의 예로는 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐 또는 아자티아시클로옥타닐이 있다.

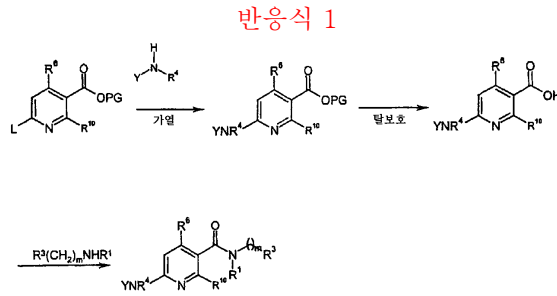
R³이 임의 치환되는 비방향족 헤테로시클릴기인 경우, 이 고리는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 헤테로원자는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 4-원 헤테로시클릴기의 예로는 2- 또는 3-아제티디닐, 옥세타닐, 티옥세타닐, 티옥세타닐-s-옥시드 및 티옥세타닐-s,s-디옥시드가 있다. 이 경우에서, 5-원 헤테로시클릴기의 예로는 디옥살라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로티오펜이 있다. 또한, 5-원 헤테로시클릴기로는 테트라히드로티오펜-s,s-디옥시드가 있다. 6-원 헤테로시클릴기의 예로는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로티오피라닐, 티오모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드가 있다. 추가의 예로는 테트라히드로피리디닐, 디옥사닐 및 테트라히드로-티오피란-1,1-디옥시드가 있다. 7-원 헤테로시클릴 고리의 예로는 아자핀 또는 옥사핀이 있다. 8-원 헤테로시클릴기의 예로는 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐 또는 아자티아시클로옥타닐, 옥사시클로옥타닐 또는 티아시클로옥타닐이 있다.

구체적인 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 유도체로부터 선택될 수 있다:

- 6-(3-클로로-페닐-아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(3-브로모-페닐-아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-6-(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드;
- 4-tert-부틸-6-(2,4-디-클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(3-클로로-4-시아노-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;

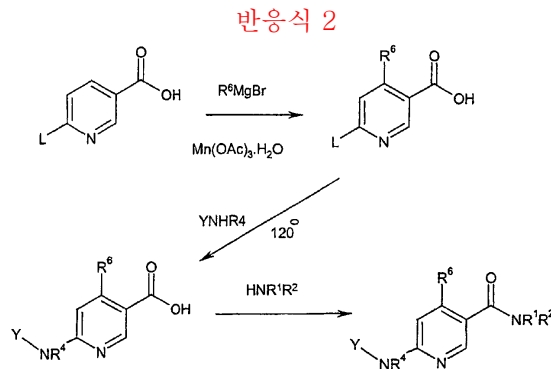
- 6-(2-브로모-4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드;
- 6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드.

화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다:



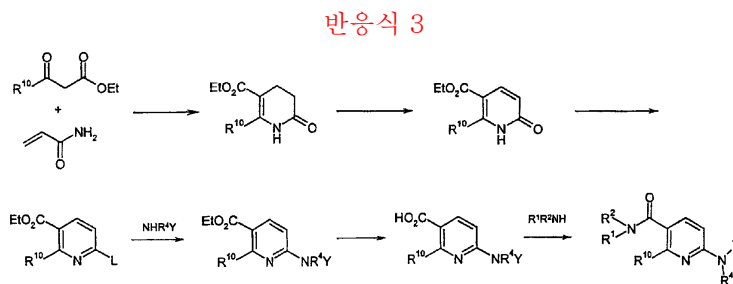
상기 식 중, L은 이탈기, 예를 들어 할로이오, PG는 보호기, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 벤질이고, R¹, R³, R⁴, R⁶, R¹⁰, m 및 Y는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

별법으로, 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.



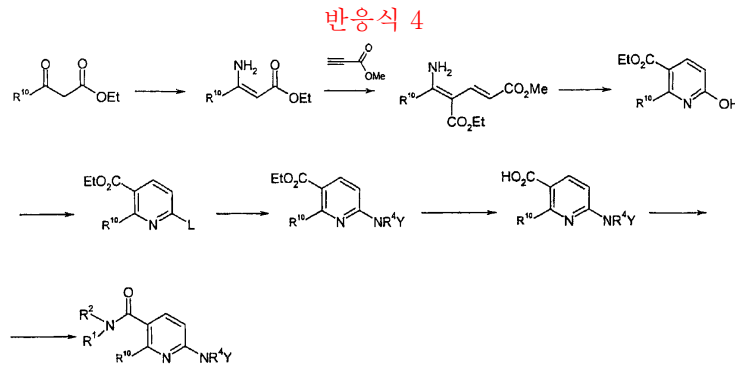
상기 식 중, L은 이탈기, 예를 들어 할로, 예를 들어 클로로이오, R¹, R², R⁴ 및 Y는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

또한, R¹⁰이 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이오, R⁶이 수소인 경우의 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이 제조된다.



상기 식 중, L은 이탈기, 예를 들어 할로젠, 예를 들어, 클로로이오, R¹, R², Y, R⁴는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

또한, R¹⁰이 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R⁶이 수소인 경우의 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이 제조된다.



상기 식 중, L은 이탈기, 예를 들어 할로젠, 예를 들어 클로로이고, R¹, R², Y, R⁴는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

본 발명은 모든 기하이성질체, 토토머(tautomer) 및 광학 이성질체 형태, 및 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세미체 혼합물)을 비롯한 화학식 (I)의 화합물의 모든 이성질체 및 이들의 제약상 허용되는 유도체를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 화학식 (I)의 화합물에 추가의 키랄 중심이 존재하는 경우, 본 발명은 그의 범위에 모든 가능한 부분입체이성질체 (이들의 혼합물 포함)를 포함한다. 상이한 이성질체 형태가 통상적인 방법에 의해 서로 분리 또는 분할될 수 있거나, 또는 임의의 주어진 이성질체가 통상적인 합성 방법 또는 입체특이적이거나 비대칭적인 합성법에 의해 수득될 수 있다. 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 하기에 언급된 화합물과 동일하지만, 실제로는 하나 이상의 원자가 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 치환된 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 요오드 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I 및 ¹²⁵I가 있다.

상기 언급된 동위원소 및(또는) 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 ³H, ¹⁴C와 같은 방사활성을 가진 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및(또는) 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소 표지된 동위원소 (즉, ³H) 및 탄소-14 동위원소 (즉, ¹⁴C)는 제조 및 검출이 용이하기 때문에 특히 바람직하다. ¹¹C 및 ⁸F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 특히 유용하며, ¹²⁵I 동위원소는 SPECT (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영)에 특히 유용하고, 이들 모두는 뇌 영상 촬영법에 유용하다. 또한, 중수소 (즉, ²H)와 같이 보다 무거운 동위원소로 치환되면 대사 안정성의 증가 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 요구되는 투여량 감소)로부터 기인한 특정 치료 이점을 얻을 수 있으며, 따라서 특정 상황에서 바람직할 수 있다. 일반적으로, 동위원소-표지된 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 및 본 발명의 하기 화합물은, 동위원소 비-표지 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위원소 표지 시약으로 대체하여 반응식 및(또는) 하기 실시예에 기재된 절차를 수행함으로써 제조할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 결정질 또는 비결정질 형태로 제조될 수 있으며, 결정질 형태인 경우에는 임의로 수화 또는 용매화될 수 있다. 본 발명은 그의 범위에 화학량론적인 수화물 또는 용매화물 뿐만 아니라 다양한 양의 물 및(또는) 용매를 함유하는 화합물도 포함한다.

본 발명의 화합물은 CB2 수용체에 선택적으로 결합하기 때문에, CB2 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용하다.

본 발명 화합물의 CB2 수용체에 결합하는 능력 때문에, 본 발명의 화합물은 다음과 같은 질환 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 진통제로서 유용할 수 있다. 예를 들어, 이들은 질환 변형 및 관절 구조 보존의 특성을 포함하는 만성 염증성 통증 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 골관절염, 류마티스성 척추염, 통풍성 관절염 및 아동 관절염 관련 통증); 근골격 통증; 요통 및 경부 통증; 염좌 및 접질림; 신경통; 교감신경에 의해 지속되는 통증; 근염; 암 및 섬유조직염 관련 통증; 편두통 관련 통증; 인플루엔자 또는 다른 바이러스성 감염 (예를 들어, 감기) 관련 통증; 류마티스성 발열; 기능성 장 질환 관련 통증, 예를 들어 비궤양성 소화불량, 비-심장 흉부 통증 및 과민성 장 증후군; 심근 허혈 관련 통증; 수술 후 통증; 두통; 치통; 월경불순증, 만성 통증, 치통 무통, 골반통, 후-졸중 통증 및 월경통의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 류마티스성 척추염, 통풍성 관절염 및 아동 관절염에서 질환 변형 및 관절 구조 보존에 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 신경통 치료에 특히 유용할 수 있다. 신경통 증후군은 뉴런 손상에 의해 발전할 수 있으며, 이로 인한 통증은 수개월 또는 수년 동안, 심지어 근본적인 손상이 치유된 후에도 지속될 수 있다. 뉴런 손상은 말초 신경, 후근, 척수 또는 뇌의 특정 영역에서 발생할 수 있다. 신경통 증후군은 전통적으로 통증을 유발하는 질환 또는 사건에 따라 분류된다. 신경통 증후군으로는 당뇨병성 신경병; 좌골 신경통; 비-특발성 요통; 다발성 경화증 통증; 섬유조직염; HIV-관련 신경병; 후-포진성 신경통; 삼차 신경통; 및 물리적 외상, 절단 수술, 암, 독소 또는 만성 염증성 증상으로부터 초래되는 통증이 있

다. 이러한 증상은 치료하기 어려우며, 제한된 효능을 갖는 여러 약물이 공지되어 있지만 완전한 통증 제어는 거의 달성되지 못하였다. 신경통 징후는 놀랍게도 외인성이며, 자발적인 통증 및 찌르는 듯한 통증, 또는 진행성 작열통(burning pain)으로 설명되기도 한다. 또한, "핀(pin) 및 니들(needle)"과 같은 정상적인 비-통증성 감각과 관련된 통증(감각 이상증 및 지각부전), 접촉에 대한 민감성 증가와 관련된 통증(촉각 과민증), 무해 자극에 수반되는 통증성 감각과 관련된 통증(동적, 정적 또는 열 이통증), 유해 자극에 대한 민감성 증가와 관련된 통증(열, 냉, 마찰 촉각 과민증), 자극 제거 후에도 지속되는 통증 감각과 관련된 통증(통각과민) 또는 선택적인 감각 경로의 부재 또는 결핍과 관련된 통증(둔마)이 있다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 발열의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 염증의 치료, 예를 들어 피부 증상(예를 들어, 일광화상(sunburn), 화상, 습진, 피부염, 건선); 안과 질환(예를 들어, 녹내장, 망막염, 막막증, 포도막염 및 안구 조직에 대한 급성 손상(예를 들어, 결막염)); 폐 질환(예를 들어, 천식, 기관지염, 폐기종, 알레르기성 비염, 호흡관란 증후군, 비둘기 판세르 질환(pigeon fancier's disease), 농부폐(farmer's lung), 만성 폐색성 폐 질환(COPD)); 기침, 위장관 질환(예를 들어, 아프타성 궤양, 크론병(Crohn's disease), 아토피성 위염, 위염 바리알로포름(gastritis varialoforme), 궤양성 대장염, 복강 질환, 국부 회장염, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 위 식도 역류 질환, 위식도염); 기관 이식; 염증성 성분과 관련된 다른 증상(예를 들어, 혈관 질환, 편두통, 결절성동맥주위염, 갑상선염, 재생불량성 빈혈, 호지킨병(Hodgkin's disease), 경피증, 중증근무력증, 다발성 경화증, 소르코이도시스(sarcoidosis), 신증후군, 베체트 증후군(Bechet's syndrome), 다발성근염, 치은염, 심근 허혈, 발열, 전신 홍반성 루푸스, 건염, 활액낭염 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 방광염으로 인한 방광 과반사증의 치료에도 유용할 수 있다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 자가면역 질환, 면역 결핍 질환 또는 기관 이식과 같은 면역 질환의 치료에도 유용하다. 또한, 화학식 (I)의 화합물은 HIV 감염 잠복기 증가에 효과적이다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 혈소판 기능이상 질환(예를 들어, 폐색성 혈관 질환)의 치료에 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 신경염, 흉통, 연하곤란증, 골반 과민증, 요실금, 방광염 또는 소양증의 치료에도 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 이뇨 작용을 갖는 약물의 제조에 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 생식 불능 또는 발기 부전의 치료에 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID) 및 시클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제의 혈액학적 부작용을 감소시키는 데 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 치매, 특히 퇴행성 치매(노인성 치매, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 픽병(Pick's disease), 헌팅턴 무도병(Huntingdon's chorea), 파킨슨병(Parkinson's disease) 및 크로이츠펠트 야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 운동 뉴런 질환 포함); 혈관 치매(다발성 경색 치매 포함); 및 두개내 공간을 점유하는 손상, 외상, 감염 및 관련 증상(HIV 감염 포함), 파킨슨병의 치매, 대사과정, 독소, 산소결핍 및 비타민 결핍과 관련된 치매; 및 노화와 관련된 경미한 인지 손상, 특히 노화 관련 기억 손상과 같은 신경퇴행성 질환 및 신경퇴행증의 치료에 유용하다. 이 화합물은 또한 근위축성측삭경화증(ALS) 및 신경염증의 치료에도 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 신경보호에 유용하며, 졸중, 심장마비, 폐 우회술, 외상성 뇌 손상, 척수 손상 등으로 인한 신경퇴행증의 치료에 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 이명 현상의 치료에도 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 정신 질환, 예를 들어 정신 분열증, 우울증(본원에 사용된 용어 '우울증'은 양극성 우울증, 단극성 우울증, 정신병 특징, 긴장병 특징, 우울증 특징, 비정형 특징 또는 산후 징후가 존재 또는 부재하는 단일성 또는 재발성 주요 우울증 에피소드, 계절성 정동 장애, 초기 또는 후기 징후가 존재하며 비정형 특징이 존재 또는 부재하는 기분 저하 장애, 신경성 우울증 및 사회 공포증, 치매를 동반한 우울증(예를 들어, 알츠하이머형 우울증), 분열정동 장애 또는 우울증 타입, 및 심근 경색증, 당뇨병, 유산 또는 낙태 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 일반적인 의학적 증상으로부터 초래되는 우울성 장애를 포함함), 불안 장애(일반화된 불안 장애 및 사회 불안 장애를 포함함), 공황 장애, 광장 공포증, 사회 공포증, 강박 장애 및 후-외상성 스트레스 장애, 기억 장애(치매, 기억상실 장애 및 노화 관련 기억 손상 포함), 식사 행동 장애(신경성 식욕부진증 및 신경성 식욕항진증 포함), 성기능 부전, 수면 장애(24시간 주기 장애, 수면 이상, 불면증, 수면성 무호흡 및 수면발작 포함), 코카인, 에탄올, 니코틴, 벤조디아제핀, 알코올, 카페인, 펜시클리딘(펜시클리딘-유사 화합물), 아편제(예를 들어, 대마, 헤로인, 모르핀), 암페타민 또는 암페타민-관련 약물(예를 들어, 텍스트로암페타민, 메틸암페타민), 또는 이들의 조합과 같은 약물 남용에 의한 금단현상의 치료에 유용하다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 의존증 유도 물질에 대한 의존증을 예방 또는 감소시키거나, 의존증 유도 물질에 대한 내성 또는 역내성을 예방 또는 감소시키는 데 유용하다. 의존증 유도 물질의 예로는 아편제(예를 들어, 모르핀), CNS 억제제(예를 들어, 에탄올), 정신자극제(예를 들어, 코카인) 및 니코틴이 있다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 신장 기능부전(신염, 특히 사구체 맥관막 증식성 사구체 신염, 신염 증후군), 간 기능부전(간염, 간경변), 위장 기능부전(설사) 및 결장암의 치료에 유용하다.

화학식 (I)의 화합물은 방광염으로 인한 방광 과반사증의 치료에 유용할 수 있다.

달리 예외적으로 언급되지 않는 한, 치료에 대한 언급은 확립된 징후의 치료 및 예방 치료를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

발명의 추가 측면에 있어서, 본 발명자들은 인간 의학 또는 수의학에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제공한다.

본 발명의 다른 측면에 있어서, 본 발명자들은 칸나비노이드 2 수용체의 활성화에 의해 매개되는 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에 있어서, 본 발명자들은 치료상 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 칸나비노이드 2 수용체의 활성화에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 추가 측면에 있어서, 본 발명자들은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를, 면역 질환, 염증성 질환, 통증, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 골관절염 또는 골다공증을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 통증은 염증성 통증, 내장 통증, 암 통증, 신경통, 요통, 근골격 통증, 수술 후 통증, 급성 통증 및 편두통으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 염증성 통증이 류마티스성 관절염 또는 골관절염 관련 통증이다.

본 발명의 다른 측면에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체의, 면역 질환, 염증성 질환, 통증, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 골관절염 또는 골다공증과 같은 증상의 치료 또는 예방을 위한 치료제 제조에 있어서의 용도가 제공된다.

통증은 염증성 통증, 내장 통증, 암 통증, 신경통, 요통, 근골격 통증, 수술 후 통증, 급성 통증 및 편두통으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 염증성 통증이 류마티스성 관절염 또는 골관절염 관련 통증이다.

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 인간 및 다른 포유동물의 치료에 사용하기 위해, 상기 화합물들은 통상적으로 표준 제약 실무에 따라 제약 조성물로서 제제화된다. 따라서, 본 발명의 다른 측면에서는 인간 의학 또는 수의학에 사용하기 위해 개조된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

본원에 사용된 용어 "조절제"는 길항제, 완전 또는 부분적인 아고니스트 및 역 아고니스트 모두를 의미한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 조절제는 아고니스트이다.

본원에 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 확립된 장애의 치료를 포함하며, 그의 예방도 포함한다. 본원에 사용된 용어 "예방"은 이미 질환을 앓고 있는 대상체에서 징후를 예방하거나 징후의 재발을 예방하는 것을 의미하며, 고통의 완전한 예방으로 제한되지는 않는다.

화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체는 지정된 질환의 치료를 위해 표준 방법, 예를 들어 경구, 비경구, 설하, 피부, 비강내, 경피, 직장내, 흡입 또는 구강 투여법을 통해 투여될 수 있다.

경구 투여시 활성인 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체로 이루어진 조성물은 시럽, 정제, 캡슐제 및 로젠지제로 제제화될 수 있다. 시럽 제제는 일반적으로 향료제 또는 착색제가 포함된 액체 담체, 예를 들어, 에탄올, 땅콩 오일, 올리브 오일, 글리세린 또는 물 중 화합물 또는 염의 현탁액 또는 용액으로 이루어질 것이다. 조성물이 정제 형태인 경우, 고형 제제 제조에 통상적으로 사용되는 임의의 제약 담체를 사용할 수 있다. 상기 담체의 예로는 마그네슘 스테아레이트, 테라 알바(terra alba), 활석, 젤라틴, 아카시아, 스테아르산, 전분, 락토스 및 수크로스가 있다. 조성물이 캡슐 형태인 경우, 임의의 통상적인 캡슐화 방법 (예를 들어, 경질 젤라틴 캡슐 외피 중 상기 언급된 담체를 사용하는 방법)이 적합하다. 조성물이 연질 젤라틴 외피 캡슐 형태인 경우, 분산액 또는 현탁액 제조시 통상적으로 사용되는 임의의 제약 담체 (예를 들어, 수성 고무, 셀룰로스, 규산염 또는 오일)의 사용을 고려해 볼 수 있으며, 이들은 연질 젤라틴 캡슐 외피에 혼입된다.

통상적인 비경구 조성물은 비경구적으로 허용되는 오일 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리딘, 레시틴, 아라키스 오일 또는 참기름)을 임의로 함유하는 멸균된 수성 또는 비-수성 담체 중 화합물 또는 유도체의 현탁액 또는 용액으로 이루어진다.

통상적인 흡입용 조성물은 건조 분말로서 투여될 수 있는 용액, 현탁액 또는 에멀전 형태, 또는 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄과 같은 통상적인 추진제를 사용하는 에어로졸 형태이다.

통상적인 좌약 제제는 이 방법으로 투여하였을 때 활성인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 결합제 및(또는) 윤활제 (예를 들어, 중합체성 글리콜, 젤라틴, 코코아-버터 또는 다른 저융점 식물성 왁스 또는 지방 또는 이들의 합성 유사체)와 함께 포함한다.

통상적인 피부 및 경피 투여용 제제는 통상적인 수성 또는 비-수성 비히클 (예를 들어, 크림, 연고, 로션 또는 페이스트)을 포함하거나, 또는 처방된 플라스터(plaster), 패치(patch) 및 막의 형태이다.

조성물은 단위 투여 형태 (예를 들어, 정제, 캡슐 또는 계량된 에어로졸 투여 형태)로 환자에게 단일 투여량을 투여할 수 있는 것이 바람직하다.

경구 투여를 위한 각각의 투여 단위는 유리 산으로 계산된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 적합하게는 0.01 내지 500 mg/Kg (예를 들어, 0.1 내지 500 mg/Kg), 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/Kg (예를 들어, 1 내지 100 mg/Kg) 함유하고, 비경구 투여를 위한 각각의 투여 단위는 유리 산으로 계산된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 적합하게는 0.1 내지 100 mg/Kg 함유한다. 비강내 투여를 위한 각각의 투여 단위는 화학식 (I)의 화합물을 적합하게는 1인당 1 내지 400 mg, 바람직하게는 10 내지 200 mg 함유한다. 국소 투여용 제제는 화학식 (I)의 화합물을 적합하게는 0.01 내지 5.0% 함유한다.

경구 투여시 처방되는 일일 투여량은, 유리 산으로 계산된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체 약 0.01 내지 40 mg/Kg이 적합하다. 비경구 투여시 처방되는 일일 투여량은, 유리 산으로 계산된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체 약 0.001 내지 40 mg/Kg이 적합하다. 비강내 투여 및 경구 흡입시 처방되는 일일 투여량은 1인당 약 10 내지 약 500 mg이 적합하다. 활성 성분을 원하는 활성을 나타내기에 충분하도록 하루에 1 내지 6회 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물은 나노입자로서 제조하는 것이 이로우 수 있다. 이는 화합물의 경구 생체이용가능성을 증진시킬 수 있다. 본 발명의 목적상, "나노입자"는 입자의 50%가 1 μm 미만, 보다 바람직하게는 0.75 μm 미만의 입도를 갖는 고체 입자로 정의한다.

화학식 (I)의 화합물 고체 입자의 입도는 레이저 회절에 의해 측정될 수 있다. 레이저 회절에 의한 입도 측정에 적합한 기계로는 QUIXEL 분산 단위가 장착된 HELOS 광학 벤치를 이용하는 렉코트락(Lecotrac) 레이저 입도 분석기가 있다.

나노입자 형태의 고체 입자를 합성하는 다수의 방법이 공지되어 있다. 통상적으로, 이 방법들은 밀링 공정, 바람직하게는 일단 생성된 나노입자의 응집 및(또는) 결정 성장을 억제하는 표면 개질제의 존재하에서의 습식 밀링 공정을 포함한다. 별법으로, 이 방법들은 침전 공정, 바람직하게는 비-수성 용매 중 약물의 용액으로부터 수성 매질에서 침전시키는 공정을 포함한다.

따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 밀링 또는 침전법을 포함하는, 상기 정의된 나노입자 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

나노입자 형태의 고체 입자를 제조하는 대표적인 방법이 하기 나열된 특허 및 공보에 기재되어 있다.

비올란토 및 피셔(Violanto & Fischer)의 미국 특허 제4,826,689호, 리버시지 등(Liversidge et al.)의 미국 특허 제 5,145,684호, 나 및 라자고팔란(Na & Rajagopalan)의 미국 특허 제5,298,262호, 리버시지 등의 미국 특허 제5,302,401호, 나 및 라자고팔란의 미국 특허 제5,336,507호, 일리그 및 사르포트다르(Illig & Sarpotdar)의 미국 특허 제5,340,564호, 나 및 라자고팔란의 미국 특허 제5,346,702호, 홀리스터 등(Hollister et al.)의 미국 특허 제5,352,459호, 로브레키치(Lovrecich)의 미국 특허 제5,354,560호, 커타일 등(Courteille et al.)의 미국 특허 제5,384,124호, 준(June)의 미국 특허 제5,429,824호, 루디 등(Ruddy et al.)의 미국 특허 제5,503,723호, 보쉬 등(Bosch et al.)의 미국 특허 제5,510,118호, 브루노 등(Bruno et al.)의 미국 특허 제5,518호, 에익호프 등(Eickhoff et al.)의 미국 특허 제5,518,738호, 데 카스트로(De Castro)의 미국 특허 제5,534,270호, 카날 등(Canal et al.)의 미국 특허 제5,536,508호, 리버시지 등의 미국 특허 제5,552,160호, 에익호프 등의 미국 특허 제5,560,931호, 바그치 등(Bagchi et al.)의 미국 특허 제5,560,932호, 왕 등(Wong et al.)의 미국 특허 제5,565,188호, 에익호프 등의 미국 특허 제5,571,536호, 데시에노 및 스테츠코(Desieno & Stetsko)의 미국 특허 제5,573,783호, 루디 등의 미국 특허 제5,580,579호, 루디 등의 미국 특허 제5,585,108호, 왕의 미국 특허 제5,587,143호, 프란슨 등(Franson et al.)의 미국 특허 제5,591,456호, 왕의 미국 특허 제5,622,938호, 바그치 등의 미국 특허 제5,662,883호, 바그치 등의 미국 특허 제5,665,331호, 루디 등의 미국 특허 제5,718,919호, 비드만 등(Wiedmann et al.)의 미국 특허 제5,747,001호, WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 및 WO 01/41760.

이러한 방법은 나노입자 형태의 화학식 (I)의 화합물의 제조에 용이하게 사용될 수 있다. 상기 방법은 본 발명의 추가 측면을 형성한다.

본 발명의 방법은 본 발명 화합물의 나노입자 형태를 생성하기 위해 분산 밀(mill)과 같은 밀에서 수행하는 습식 밀링 공정을 이용하는 것이 바람직하다. 본 발명은 문헌[Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p. 45 (1986)]에 기재된 것과 같은 통상적인 습식 밀링 기술을 이용하여 수행할 수 있다.

추가 정제 과정에서, WO 02/00196 (스미스클라인 비참 피엘씨; SmithKline Beecham plc)은 나노입자 형태 약물 성분의 고체 입자 제조에 사용되는 1종 이상의 내부 윤활제를 포함하는 나일론(폴리아미드)로 제조된 표면의 적어도 일부에서 밀을 이용하는 습식 밀링 공정을 기재하고 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 WO 02/00196에 기재된 바와 같이 윤활시킨 나일론을 포함하는 하나 이상의 챔버 및 교반 수단을 갖는 밀에서 화합물의 현탁액을 습식 밀링하는 단계를 포함하는, 나노입자 형태의 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

습식 밀링에 사용하기 위한 본 발명 화합물의 현탁액은 통상적으로 액체 매질 중 입자가 큰 화합물의 액체 현탁액이다. 용어 "현탁액"은 화합물이 액체 매질에 본질적으로 불용성인 것을 의미한다. 대표적인 액체 매질로는 수성 매질이 있다. 본 발명의 방법을 이용하여, 입자가 큰 본 발명 화합물의 평균 입도가 직경 1 mm 이하가 되도록 할 수 있다. 이롭게도, 이로 인해 화합물을 미리 가공할 필요가 없다.

본 발명의 추가 측면에서, 밀링에 사용되는 수성 매질은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 약 1 내지 약 40 중량/중량%, 바람직하게는 약 10 내지 약 30 중량/중량%, 보다 바람직하게는 약 20 중량/중량% 포함한다.

또한, 수성 매질은 입체 안정화에 적합하고, 밀링 후에 화학식 (I)의 화합물의 제약 조성물로의 추후 가공 (예를 들어, 분무 건조에 의해)에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 수용성 담체를 포함할 수 있다. 입체 안정화 및 분무 건조에 가장 적합한 제약상 허용되는 부형제는 폴록사머, 나트륨 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 등과 같은 계면활성제; 셀룰로스 (예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로스)와 같은 안정화제; 및 탄수화물 (예를 들어, 만니톨)와 같은 담체이다.

본 발명의 추가 측면에서, 밀링에 사용되는 수성 매질은 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC)를 약 0.1 내지 약 10 중량/중량% 더 포함할 수 있다.

본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 건조시켜 분말을 수득하는 추후 단계를 포함할 수 있다.

따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 나노입자 형태의 화학식 (I)의 화합물을 생성하고, 임의로는 이후에 이를 건조시켜 분말을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 추가 측면은, 나노입자 형태의 고체 입자로 존재하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

용어 "건조시키는"은 액체 현탁액 또는 용액 중에서 화학식 (I)의 화합물을 유지시키는 과정 동안 사용된 임의의 물 또는 다른 액체 비히클을 제거하는 것을 의미한다. 이 건조 단계는 동결 건조, 분무 과립화 또는 분무 건조 방법을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 건조 방법일 수 있다. 이러한 방법들 중 분무 건조 방법이 특히 바람직하다. 상기 기술은 모두 당업계에 공지되어 있다. 밀링된 조성물의 분무 건조/유체 베드 과립화 과정은 모바일 마이너 분무 건조기(Mobile Minor Spray Dryer [덴마크의 니로사(Niro)])와 같은 분무 건조기, 또는 독일의 글라트사(Glatt)에서 제조된 것과 같은 유체 베드 건조기를 이용하여 수행하는 것이 가장 적합하다.

추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 고체 입자를 습식 밀링시킨 후에 생성된 현탁액을 분무 건조시킴으로써 수득할 수 있는 건조 분말 형태의 상기 정의된 제약 조성물을 제공한다.

바람직하게는, 상기 정의된 제약 조성물은 HPMC를 15 중량/중량% 미만, 바람직하게는 0.1 내지 10 중량/중량% 더 포함한다.

본 발명에 사용하기 위한 CB2 수용체 화합물은 다른 치료제, 예를 들어 셀레콕시브(celecoxib), 데라콕시브(deracoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 파레콕시브(parecoxib) 또는 COX-189와 같은 COX-2 억제제; 5-리폭시게나제 억제제; 아스피린, 디클로페낙(diclofenac), 인도메타신(indomethacin), 나부메톤(nabumetone) 또는 이부프로펜(ibuprofen)과 같은 NSAID; 류코트리엔 수용체 길항제; 메토티렉세이트와 같은 DMARD; 아데노신 A1 수용체 아고니스트; 라모트리진(lamotrigine)과 같은 나트륨 채널 차단제; 글리신 수용체 길항제와 같은 NMDA 수용체 조절제; 가바펜틴 및 관련 화합물; 아미트립틸린과 같은 트리시클릭 항우울제; 뉴린 안정화 항간질 약물; 벤라팍신(venlafaxine)과 같은 모노-아민성 재흡수 억제제; 아편 진통제; 국소 마취제; 트립탄(triptan) (예를 들어, 수마트립탄(sumatriptan), 나라트립탄(naratriptan), 졸미트립탄(zolmitriptan), 엘레트립탄(eletriptan), 프로바트립탄(frovatriptan), 알모트립탄(almotriptan) 또는 리자트립탄(rizatriptan))과 같은 5HT₁ 아고니스트; EP₁ 수용체 리간드, EP₄ 수용체 리간드; EP₂ 수용체 리간드; EP₃ 수용체 리간드; EP₄ 길항제; EP₂ 길항제 및 EP₃ 길항제; 브라디키닌(bradykinin) 수용체 리간드 및 바닐로이드(vanilloid) 수용체 리간드, 항류마티스성 관절염 약물, 예를 들어 항 TNF 약물 (예를 들어, 엔브렐(enbrel), 레미카드(remicade)), 항-IL-1 약물 또는 DMARDS (예를 들어, 레플루나미드(leflunamide))와 함께 사용될 수 있다. 화합물이 다른 치료제와 함께 사용되는 경우, 화합물은 임의의 편리한 경로에 의해 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

추가의 COX-2 억제제는 미국 특허 제5,474,995호, US 제5,633,272호; US 제5,466,823호, US 제6,310,099호 및 US 제6,291,523호; 및 WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 및 WO 02/18374에 기재되어 있다.

본 발명의 화합물은 5HT₃ 길항제, NK-1 길항제, 세로토닌 아고니스트, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 트리시클릭 항우울제 및(또는) 도파민성 항우울제와 같은 다른 활성 물질과 함께 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 적합한 5HT₃ 길항제로는, 예를 들어 온단세트론(ondansetron), 그라니세트론(granisetron), 메토클로프라미드(metoclopramide)가 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 적합한 세로토닌 아고니스트로는 수마트립탄(sumatriptan), 라우올신(rauwolscine), 요힘빈(yohimbine), 메토클로프라미드(metoclopramide)가 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 적합한 SSRI로는 플루옥세틴(fluxetine), 시탈로프람(citalopram), 페목세틴(femoxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 인달핀(indalpine), 세르트랄린(sertraline) 및 지멜딘(zimeldine)이 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 적합한 SNRI로는 벤라팍신(venlafaxine) 및 레복세틴(reboxetine)이 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 적합한 트리시클릭 항우울제로는 이미프라민(imipramine), 아미트리프틸린(amitriptyline), 클로미프라민(chlomipramine) 및 노르트립틸린(nortriptyline)이 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 적합한 도파민성 항우울제로는 부프로피온(bupropion) 및 아민프틴(amineptine)이 있다.

임의의 상기 조합물 또는 조성물의 화합물은 동시에 (동일하거나 상이한 제약 제제로), 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있음이 이해될 것이다.

따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체와 함께 추가의 치료제 또는 치료제들을 포함하는 조합물을 제공한다.

상기 언급된 조합물은 제약 제제로 사용하기 편리한 형태로 제공될 수 있으며, 따라서 상기 정의된 조합물과 함께 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 제제가 본 발명의 추가 측면을 형성한다. 상기 조합 제제의 개별 성분은 별개의 제약 제제 또는 배합된 제약 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체가 동일한 질환 상태에 대해 활성을 갖는 제2의 치료제와 함께 사용되는 경우, 각 화합물의 투여량은 화합물을 단독으로 사용하는 경우와 상이할 수 있다. 적절한 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 것이다.

칸나비노이드 CB1 수용체 아고니스트의 활성 측정

화학식 (I)의 화합물의 칸나비노이드 CB1 수용체 아고니스트 활성을 하기 실험 방법에 따라 측정하였다.

실험 방법

발현 카세트를 효모 균주 MMY23의 *ura3* 염색체 좌위(locus)에 통합시킴으로써 인간 칸나비노이드 CB1 수용체를 발현시키는 효모(사카로마이세스 세레비지아; *Saccharomyces cerevisiae*) 세포를 생성하였다. 이 카세트는 CB1의 5' 말단에 위치하는 효모 GPD 프로모터 측면에 존재하는 인간 CB1 수용체를 코딩하는 DNA 서열과 CB1의 3' 말단에 위치하는 효모 전사 종결자 서열로 이루어져 있다. MMY23은 *Gpa1*의 C-말단에 존재하는 아미노산 5개가 인간 *Gai3*의 C-말단에 존재하는 아미노산 5개로 치환된 효모/포유동물 키메라 G-단백질 알파 서브유닛을 발현시킨다 (문헌[Brown et al. (2000), *Yeast* 16:11-22]에 기재된 바와 같음). 세포는 우라실, 트립토판, 아데닌 및 류신이 결핍된 액체 합성 완전(SC) 효모 배지 (문헌[Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194]) 중에서 후기 로그기 (대략 6 OD₆₀₀/ml)까지 30°C에서 증식시켰다.

아고니스트는 DMSO 중 10 mM 원액으로 제조하였다. DMSO로 3 내지 5배 희석(바이오맥(Biomek) FX, 베크만사(Beckman)하여 EC₅₀ 값(최대 반응의 50%를 생성하는 데 필요한 농도)을 측정하였다. DMSO 중 아고니스트의 용액(1% 최종 분석 부피)을 NUNC사의 흑색, 투명한 바닥, 미세적정 플레이트(96-웰 또는 384-웰)로 옮겼다. 세포를 히스티딘, 우라실, 트립토판, 아데닌 및 류신이 결핍되어 있으며, 10 mM 3-아미노트리아졸, 0.1 M 나트륨 포스페이트(pH 7.0) 및 20 μM 플루오레세인 디-β-D-글루코피라노시드(FDGlu)를 보충한 SC 배지 중에 0.2 OD₆₀₀/ml의 밀도로 현탁하였다. 이 혼합물(384-웰 플레이트의 경우에는 웰 당 50 μl, 96-웰 플레이트의 경우에는 웰 당 200 μl)을 분석 플레이트(멀티드롭(Multidrop) 384, 랩시스템즈사(Labsystems))내의 아고니스트에 첨가하였다. 30°C에서 24시간동안 인큐베이션한 후에, 스펙트로플루오르(Spectrofluor) 미세적정 플레이트 판독기(테칸사(Tecan); 여기 파장: 485 nm; 방출 파장: 535 nm)를 이용하여 엑소글루카나제(아고니스트에 의해 자극된 세포 증식 과정 중에 생성되는 효모 내인성 효소)에 의해 FDGlu가 플루오레세인으로 분해될 때 생성되는 형광을 측정하였다. 화합물 농도에 대한 형광 그래프를 그리고, 4가지 파라미터 피트(fit)를 사용하여 곡선을 반복적으로 피팅(fitting)함으로써 농도 유효 값을 측정하였다. 효능(E_{max})은 하기 방정식으로 부터 계산하였다.

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{화합물 X}]} - \text{Min}_{[\text{화합물 X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

식 중, Max_[화합물 X] 및 Min_[화합물 X]은 각각 화합물 X에 대한 농도 유효 곡선으로부터 얻은 피팅 최대값 및 최소값이고, Max_[HU210] 및 Min_[HU210]은 각각 (6aR,10aR)-3-(1,1'-디메틸헵틸)-6a,7,10,10a-테트라히드로-1-히드록시-6,6-디메틸-6H-디벤조[b,d]피란-9-메탄올 (HU210; 토크리스사(Tocris)로부터 시판됨)에 대한 농도 유효 곡선으로부터 얻은 피팅 최대값 및 최소값이다. 등효과 몰비 (EMR; equieffective molar ratio) 값은 하기 방정식으로부터 계산하였다.

$$EMR = \frac{EC_{50}[\text{화합물 X}]}{EC_{50}[\text{HU210}]}$$

식 중, EC₅₀[화합물 X]은 화합물 X의 EC₅₀ 값이며, EC₅₀[HU210]은 HU210의 EC₅₀ 값이다.

상기 방법에 따라 시험된 실시예 화합물은 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB1 수용체에서 EC₅₀ 값이 30,000 nM을 초과하였다.

칸나비노이드 CB2 수용체 아고니스트의 활성 측정

화학식 (I)의 화합물의 칸나비노이드 CB2 수용체 아고니스트 활성을 하기 실험 방법에 따라 측정하였다.

실험 방법

발현 카세트를 효모 균주 MMY23의 *ura3* 염색체 위치에 통합시킴으로써 인간 칸나비노이드 CB2 수용체를 발현시키는 효모(사카로마이세스 세레비지아) 세포를 생성하였다. 이 카세트는 CB2의 5' 말단에 위치하는 효모 GPD 프로모터 측면에 존재하는 인간 CB2 수용체를 코딩하는 DNA 서열과 CB2의 3' 말단에 위치하는 효모 전사 종결자 서열로 이루어져 있다. MMY23은 *Gpa1*의 C-말단에 존재하는 아미노산 5개가 인간 *Gai3*의 C-말단에 존재하는 아미노산 5개로 치환된 효모/포유동물 키메라 G-단백질 알파 서브유닛을 발현시킨다(문헌[Brown et al. (2000), *Yeast* 16:11-22]에 기재된 바와 같음). 세포는 우라실, 트립토판, 아데닌 및 류신이 결핍된 액체 합성 완전(SC) 효모 배지(문헌[Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194] 중에서 후기 로그기(대략 6 OD₆₀₀/ml)까지 30°C에서 증식시켰다.

아고니스트는 DMSO 중 10 mM 원액으로 제조하였다. DMSO로 3 내지 5배 희석(바이오펙 FX, 베크만사)하여 EC₅₀ 값(최대 반응의 50%를 생성하는 데 필요한 농도)을 측정하였다. DMSO 중 아고니스트의 용액(1% 최종 분석 부피)을 NUNC사의 흑색, 투명한 바닥, 미세적정 플레이트(96-웰 또는 384-웰)로 옮겼다. 세포를 히스티딘, 우라실, 트립토판, 아데닌 및 류신이 결핍되어 있으며, 10 mM 3-아미노트리아졸, 0.1 M 나트륨 포스페이트(pH 7.0) 및 20 μM 플루오레세인 디-β-D-글루코피라노사이드(FDGlu)를 보충한 SC 배지 중에 0.2 OD₆₀₀/ml의 밀도로 현탁하였다. 이 혼합물(384-웰 플레이트의 경우에는 웰 당 50 μl, 96-웰 플레이트의 경우에는 웰 당 200 μl)을 분석 플레이트(멀티드롭 384, 랩시스템즈사)내의 아고니스트에 첨가하였다. 30°C에서 24시간동안 인큐베이션한 후에, 스펙트로플루오르 미세적정 플레이트 판독기(테칸사; 여기 파장: 485 nm; 방출 파장: 535 nm)를 이용하여 엑소글루카나제(아고니스트에 의해 자극된 세포 증식 과정 중에 생성되는 효모 내인성 효소)에 의해 FDGlu가 플루오레세인으로 분해될 때 생성되는 형광을 측정하였다. 화합물 농도에 대한 형광 그래프를 그리고, 반복되는 곡선을 4가지 적절한 파라미터를 사용하여 보정함으로써 농도 유효 값을 수득하였다. 효능(E_{max})은 하기 방정식으로부터 계산하였다.

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{화합물 X}]} - \text{Min}_{[\text{화합물 X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

식 중, Max_[화합물 X] 및 Min_[화합물 X]은 각각 화합물 X에 대한 농도 유효 곡선으로부터 얻은 피팅 최대값 및 최소값이고, Max_[HU210] 및 Min_[HU210]은 각각 (6aR,10aR)-3-(1,1'-디메틸헵틸)-6a,7,10,10a-테트라히드로-1-히드록시-6,6-디메틸-6H-디벤조[b,d]피란-9-메탄올(HU210; 토크리스사로부터 시판됨)에 대한 농도 유효 곡선으로부터 얻은 피팅 최대값 및 최소값이다. 등효과 몰비(EMR) 값은 하기 방정식으로부터 계산하였다.

$$EMR = \frac{EC_{50}[\text{화합물 X}]}{EC_{50}[\text{HU210}]}$$

식 중, EC₅₀[화합물 X]은 화합물 X의 EC₅₀ 값이며, EC₅₀[HU210]은 HU210의 EC₅₀ 값이다.

상기 방법에 따라 시험되는 실시예 1 내지 38, 50 내지 55, 69 내지 93, 104 내지 172, 204, 208 내지 220, 223, 224, 234 내지 279, 293, 295 내지 297의 화합물은 EC₅₀ 값이 300nM 미만이었으며, 효능값이 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB2 수용체에서 50%를 초과하였다.

상기 방법에 따라 시험되는 실시예 39 내지 45, 56 내지 62, 94 내지 102, 173 내지 177, 280 내지 292, 294 및 298 내지 304의 화합물은 EC₅₀ 값이 1000 nM 미만이었으며, 효능값이 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB2 수용체에서 50%를 초과하였다.

상기 방법에 따라 시험되는 실시예 46 내지 49, 63 내지 68, 103, 178 내지 203, 205 내지 207, 222, 225 내지 233 및 305의 화합물은 EC₅₀ 값이 1000 nM 초과였고(였거나) 효능값이 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB2 수용체에서 50%를 초과하였다.

상기 방법에 따라 시험되는 실시예 221의 화합물은 EC₅₀ 값이 300 내지 1000 nM였으며, 효능값이 클로닝된 인간 칸나비노이드 CB2 수용체에서 30% 미만이었다.

하기 실시예는 설명을 위한 것일 뿐, 본 발명의 실시양태를 제한하지는 않는다.

실시예

하기 약어들이 본원에 사용된다.

MDAP는 질량에 기초한 자동정제를 나타내고;

THF는 테트라히드로푸란을 나타내고;

DCM은 디클로로메탄을 나타내고;

DMSO는 디메틸 술폭시드를 나타내고;

TFA는 트리플루오로아세트산을 나타낸다.

모든 NMR 실험 데이터는 달리 나타내지 않는 한 400 MHz에서 기록하였다.

질량에 기초한 자동정제법에 이용되는 조건, 하드웨어 및 소프트웨어

하드웨어

워터스(Waters) 600 구배 펌프, 워터스 2700 샘플 매니저(Manager), 워터스 시약 매니저, 마이크로매스 ZMD 질량 분광기, 길슨(Gilson) 202-분획 수집기, 길슨 아스펙(Gilson Aspec)-폐기물 수집기

소프트웨어

마이크로매스 매스린스(Micromass Masslynx) 3.5

컬럼

사용되는 컬럼은 내부 직경 10 mm 및 길이 100 mm의 치수를 갖는 수펠코(Supelco) ABZ+ 컬럼이다. 정지 상의 입도는 5 μ m이다.

용매

A. 수성 용매 = 물 + 0.1% 포름산

B. 유기 용매 = MeCN:물 95:5 + 0.05% 포름산

보충 용매 = MeOH:물 80:20 + 50 mMol 암모늄 아세테이트

침상물 세정 용매 = MeOH:물:DMSO 80:10:10

방법

관심있는 화합물의 분석 보유 시간에 따라 5가지 방법을 이용한다.

이 방법들은 모두 유속 20 ml/분 및 15분의 가동시간을 가지며, 10분 구배 단계에 이은 5분 컬럼 플러쉬(flush) 단계 및 재-평형화 단계를 포함한다.

방법 1 MDP 1.5 내지 2.2 = 0 내지 30% B

방법 2 MDP 2.0 내지 2.8 = 5 내지 30% B

방법 3 MDP 2.5 내지 3.0 = 15 내지 55% B

방법 4 MDP 2.8 내지 4.0 = 30 내지 80% B

방법 5 MDP 3.8 내지 5.5 = 50 내지 90% B

바이오티지 호리즌 시스템(Biotage Horizon System)을 이용하는 정제 방법

컬럼: 바이오티지 C18HS 25+ S

분획 부피: 9 ml; UV 역치: 0.03 AU

용매 A = 물, B = 아세토니트릴, 구배:

부피 (ml)	A	B
0	70%	30%
240	0%	100%

설명 1: 메틸 6-(3-클로로페닐아미노)-4-(트리플루오로메틸)-니코티네이트

메틸 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)-니코티네이트 (0.7 g, 플루오로켄사(Fluorochem))와 3-클로로아닐린 (0.62 ml)의 혼합물을 120°C에서 6 시간동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 고체화하고, 조 결정을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

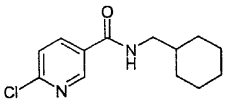
LC-MS (ESI+): t = 10.20 분, (MH⁺) 331 및 333.

설명 2: 6-(3-클로로페닐아미노)-4-(트리플루오로메틸)-니코틴산 히드로클로라이드

에탄올 (5 ml) 중 메틸 6-(3-클로로페닐아미노)-4-(트리플루오로메틸)-니코티네이트 (설명 1)(1.0 g)의 현탁액에 물 (5 ml) 중 수산화칼륨 (510 mg) 용액을 첨가하고, 이 용액을 30 분간 환류에서 교반하였다. 에탄올을 감압하에 제거한 후에, 상기 혼합물을 물 (10 ml)로 희석하고, 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 진한 염산을 첨가하여 pH를 1로 조정하고, 침전된 고체를 여과하고 진공하의 60°C에서 건조하여 6-(3-클로로페닐아미노)-4-(트리플루오로메틸)-니코틴산을 그의 히드로클로라이드 염 (0.62 g)으로서 수득하였다.

LC-MS (ESI⁺): t = 8.51 분, (MH⁺) 317 및 319.

설명 3: 6-클로로-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드

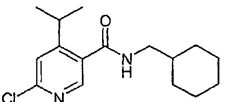


무수 디클로로메탄 (15 ml) 중 6-클로로니코티노일 클로라이드 (1.5 g, 랑캐스터사(Lancaster))의 용액에 무수 디클로로메탄 (15 ml) 중 시클로헥산메탄아민 (1.11 ml, 랑캐스터사)과 트리에틸아민 (1.5 ml) 용액을 질소하의 0°C에서 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 상기 용액을 0°C에서 1 시간동안 교반하였다. 디클로로메탄을 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트 (30 ml)를 첨가하였다. 이 용액을 물 (3 x 20 ml)로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄) 증발시켜 6-클로로-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드 (1.96 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.54 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.11 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d of d), 8.69 (1H, t), 8.82 (1H, s).

LC/MS t = 2.9 분, 분자식 C₁₃H₁₇ClN₂O와 일치하는 [MH⁺] = 253을 나타내는 분자 이온.

설명 4: 6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드

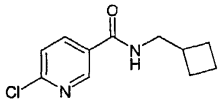


무수 테트라히드로푸란 (5 ml) 중 6-클로로-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드 (설명 3)(0.89 g) 용액에 이소프로필 마그네슘 클로라이드 (5.3 ml, 알드리치사(Aldrich))의 2.0 M 용액을 질소하의 0°C에서 첨가하고, 이 용액을 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 이것을 0°C로 냉각시키고, 무수 메탄올 (0.86 ml)을 첨가하고, 상기 용액을 15 분동안 교반하였다. 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (0.88 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 다음, 감압하에서 약 6 ml로 증발시켰다. 잔류 액체를 50°C로 가온하고, t-부틸 메틸 에테르 (20 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 환류하에 1 시간동안 교반한 다음, 실온에서 1 시간동안 교반하고 여과하였다. 이 여액을 증발시키고, 그 잔류물을 바이오티지 크로마토그래피 (머크사(Merck) 9385 실리카겔)를 사용하여 1:4 에틸 아세테이트:이소헥산으로 정제하여 6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (886 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.19 (6H, d), 1.50 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.08 (2H, t), 3.22 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.57 (1H, t).

LC/MS, t = 3.2 분, 분자식 C₁₆H₂₃³⁵ClN₂O와 일치하는 [MH⁺] = 295를 나타내는 분자 이온.

설명 5: 6-클로로-N-시클로부틸메틸-니코틴아미드

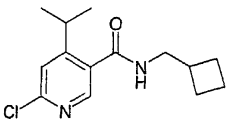


설명 3과 유사한 방식으로, 6-클로로니코티노일 클로라이드 (1.9 g, 랭캐스터사), C-시클로부틸-메틸아민 히드로클로라이드 (1.52 g) 및 트리에틸아민 (3.4 ml)으로부터 제조하여 표제 화합물 (2.02 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.71 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.52 (1H, m 과량), 3.31 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.22 (1H, d of d), 8.71 (1H, t), 8.81 (1H, d).

LC/MS t = 2.51 분, 분자식 C₁₁H₁₃³⁵ClN₂O와 일치하는 [MH⁺] = 225를 나타내는 분자 이온.

설명 6: 6-클로로-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드

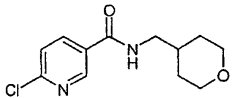


설명 4와 유사한 방식으로, THF (13.5 ml) 중 6-클로로-N-시클로부틸메틸-니코틴아미드 (설명 3)(2.00 g) 및 2.0 M 이소프로필마그네슘 클로라이드로부터 제조하여 표제 화합물 (1.31 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.19 (6H, d), 1.72 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.50 (1H, m 과량), 3.20 (1H, m), 3.27 (2H, t), 7.53 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.58 (1H, t).

LC/MS t = 3.07 분, 분자식 C₁₄H₁₉³⁵ClN₂O와 일치하는 [MH⁺] = 267.

설명 7: 6-클로로-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드

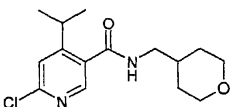


설명 5와 유사한 방식으로, 6-클로로니코티노일 클로라이드 (1.90 g) 및 C-(테트라히드로-피란-4-일)-메틸아민 (1.65 g)으로부터 표제 화합물 (1.46 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.79 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.83 (2H, d of d), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d of d), 8.75 (1H, t), 8.82 (1H, s).

LC/MS t = 2.1 분, 분자식 C₁₂H₁₅³⁵ClN₂O₂와 일치하는 [MH⁺] = 255.

설명 8: 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드

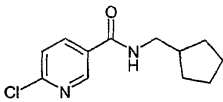


설명 4와 유사한 방식으로, 테트라히드로푸란 (8.5 ml) 중 6-클로로-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 7)(1.46 g) 및 2.0 M 이소프로필마그네슘 클로라이드로부터 표제 화합물 (624 mg)을 제조하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.19 (6H, d), 1.60 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.21 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, d of d), 7.54 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, t).

LC/MS t = 2.4 분, 분자식 C₁₅H₂₁³⁵ClN₂O₂와 일치하는 [MH⁺] = 297.

설명 9: 6-클로로-N-시클로펜틸메틸-니코틴아미드

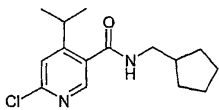


설명 3과 유사한 방식으로, 6-클로로니코티노일 클로라이드 (0.50 g) 및 시클로펜탄메틸아민 히드로클로라이드 (385 mg)로부터 표제 화합물 (534 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.2-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.13 (1H, m), 3.20 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d of d), 8.74 (1H, t), 8.82 (1H, s).

LC/MS t = 2.7 분, [MH⁺] = 239, 분자식 C₁₂H₁₅³⁵CIN₂O와 일치.

설명 10: 6-클로로-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드

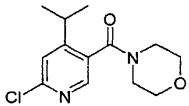


설명 4와 유사한 방식으로, 테트라히드로푸란 (3.4 ml) 중 6-클로로-N-시클로펜틸-니코틴아미드 (설명 9)(532 mg) 및 2.0 M 이소프로필마그네슘 클로라이드로부터 표제 화합물 (166 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.19 (6H, d), 1.2-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.10 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.21 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.61 (1H, t).

LC/MS t = 3.1 분, [MH⁺] = 281, 분자식 C₁₅H₂₁³⁵CIN₂O와 일치.

설명 11: 1-(6-클로로-4-이소프로필-피리딘-3-일)-1-모르폴린-4-일-메타논

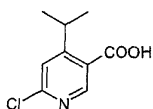


설명 4와 유사한 방식으로, 테트라히드로푸란 (3.6 ml) 중 1-(6-클로로-피리딘-3-일)-1-모르폴린-4-일-메타논 (534 mg, US 특허 출원 2002183309(2002) 참조) 및 2.0 M 이소프로필마그네슘 클로라이드로부터 표제 화합물 (169 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.19 (6H, t), 2.89 (1H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 7.60 (1H, s), 8.26 (1H, s).

LC/MS t = 2.3 분, [MH⁺] = 269, 분자식 C₁₃H₁₇³⁵CIN₂O₂와 일치.

설명 12: 6-클로로-4-이소프로필-니코틴산

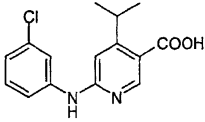


테트라히드로푸란 (48 ml) 중 2M 이소프로필마그네슘 브로마이드를 무수 테트라히드로푸란 (100 ml) 중 6-클로로니코틴산 (알드리치사)(6.0 g) 용액에 1 시간에 걸쳐 질소하의 0°C에서 적가한 다음, 이 용액을 0°C에서 3 시간, 그 후 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 이것을 -60°C로 냉각시키고, 아세트산 (48 ml), 테트라히드로푸란 (40 ml) 및 망간(III) 아세테이트 이수화물 (20.4 g)을 차례로 첨가하였다. 이 혼합물을 -70°C에서 30 분간 교반한 다음, 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 이 현탁액을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고, 그 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (150 ml) 및 물 (120 ml)에 분배하고, 수층을 분리하여 디클로로메탄 (2 x 50 ml)으로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 3:1 이소헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피한 후, 건조시키고 (MgSO₄) 감압하에 증발시켜 6-클로로-4-이소프로필-니코틴산 (2.31 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.21 (6H, d), 3.76 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.67 (1H, s), 13.55 (1H, br s).

LC/MS t = 2.6 분, [MH⁺] = 200, 분자식 C₉H₁₀³⁵ClNO₂와 일치.

설명 13: 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴산

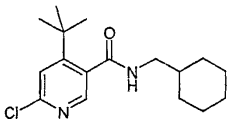


6-클로로-4-이소프로필-니코틴산 (설명 12)(0.50 g)와 3-클로로아닐린 (265 mg)의 혼합물을 120°C에서 1 시간 30 분동안 교반하였다. 이소프로판올을 첨가하고, 그 혼합물을 칠링(chill)시켰다. 불용성 고체를 여과 제거하고, 이소프로판올 및 에테르로 차례로 세척하고, 진공하의 50°C에서 건조시켜 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴산 (0.51 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.19 (6H, d), 3.93 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.53 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.73 (1H, s), 12.6 (1H, br s).

LC/MS t = 3.63 분, [MH⁺] = 291, 분자식 C₁₅H₁₅³⁵ClNO₂와 일치.

설명 14: 4-tert-부틸-6-클로로-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드

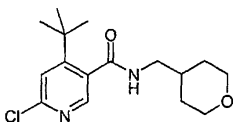


헥산 (2.7 ml) 중 1.6 M n-부틸리튬을 무수 테트라히드로푸란 (3 ml) 중 6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 4)(0.50 g)의 교반된 용액에 질소하의 -70°C에서 적가하였다. 이 용액을 15 분간 교반한 다음, 0°C로 가온하고, 무수 테트라히드로푸란 (2 ml) 중 메틸 요오디드 (0.11 ml)의 용액을 첨가하고, 이어서 추가 30 분동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트 (10 ml)를 첨가하였다. 상기 용액을 물 (10 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 17:3 이소헥산:에틸 아세테이트로 정제하고, 그 후 MDAP로 정제하여 표제 화합물 (83 mg)을 수득하였다.

NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.05 (2H, m), 1.15-1.3 (4H, m), 1.42 (9H, s), 1.65-1.8 (5H, m), 3.28 (2H, t), 5.81 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.21 (1H, s).

LC/MS t = 3.6 분, [MH⁺] = 309, C₁₇H₂₅³⁵ClN₂O와 일치.

설명 15: 4-tert-부틸-6-클로로-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드

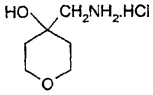


설명 14와 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(1.0 g), 헥산 (2.7 ml) 중 1.6 M n-부틸리튬 및 메틸 요오디드 (0.22 ml)로부터, 1:1 이소헥산:에틸 아세테이트로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피 및 MDAP 정제 후에 표제 화합물 (116 mg)을 수득하였다.

NMR (CDCl₃) δ 1.3-1.45 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.68 (2H, d), 1.91 (1H, m), 3.34 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.00 (2H, d of d), 6.04 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.18 (1H, s).

LC/MS t = 2.4 분, [MH⁺] = 311, 분자식 C₁₆H₂₃³⁵ClN₂O₂와 일치.

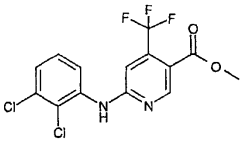
설명 16: 4-아미노메틸테트라히드로피란-4-올 히드로클로라이드



테트라히드로푸란 (20 ml) 중 1.0 M 리튬 알루미늄 수소화물의 용액에 테트라히드로푸란 (2 ml) 중 4-히드록시테트라-히드로피란-4-카르보닐 (0.50 g, 문헌[Eiden et al., Arch. Pharm., 320, 348, (1987)]에 설명된 바와 같이 제조됨)의 용액을 질소 분위기 하에서 첨가하고, 이 용액을 환류에서 6 시간동안 교반하였다. 물 (1 ml) 및 2N 수산화나트륨 용액 (1 ml)을 신중하게 첨가하고, 생성된 고체를 여과하여 에테르로 세척하였다. 그 여액을 건조시키고 (MgSO₄) 증발시켜 그 잔류물을 에탄올 (3 ml)에 용해시키고, 진한 염산 (0.5 ml)을 첨가하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 에테르로 세척하여 진공하의 40°C에서 건조시켜 표제 화합물 (234 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) 1.45-1.6 (4H, m), 2.78 (2H, q), 3.61 (4H, m), 5.07 (1H, br s), 7.89 (3H, br s).

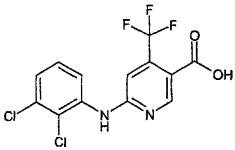
설명 17: 6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴산 메틸 에스테르



메틸-6-클로로-4-(트리플루오로메틸)-니코티네이트 (2.0 g, 8.37 mmol, 플루오로캠사)와 2,3-디클로로아닐린 (4.06 g, 25 mmol)의 혼합물을 130°C에서 18 시간동안 가열하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/z (ESI+): 365, 367 및 369 (이성질체 피크) (MH+).

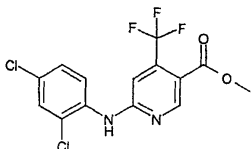
설명 18: 6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴산



EtOH/H₂O (1:1) 20 ml 중 KOH (1.4 g, 25 mmol)의 용액을 설명 17로부터의 조 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류하에 3 시간동안 교반하였다. 이 용액을 진공하에 농축하고, 물로 희석시키고 디에틸 에테르 (3 x 15 ml)로 3회 세척하였다. 37% HCl을 사용하여 수층을 pH 1로 산성화시키면, 표제 화합물이 히드로클로라이드 염으로 침전되어 나오고, 이를 여과하여 진공하에 건조시켰다. 이어서, 이 고체 (2.7 g, 7 mmol)를 PS-다이소프로필에틸아민 (1.80 g, 7 mmol, 부하 3.88 mmol/g, 아르곤넛 테크놀로지스사(Argonaut Technologies)) 존재하에 디클로로메탄 (20 ml) 중에 현탁시키고, 실온에서 30 분동안 교반하였다. 수지의 여과 및 용매의 진공하에서의 증발 후에, 표제 화합물을 백색 고체 (2.45 g)로서 분리하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.17 (s br, 1H); 9.61 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.37 (dd, 1H).
MS m/z (ESI+): 351, 353 및 355 (이성질체 피크) (MH+).

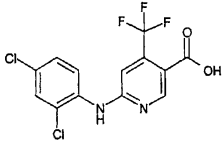
설명 19: 6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴산 메틸 에스테르



메틸-6-클로로-4-(트리플루오로메틸)-니코티네이트 (2.0 g, 8.37 mmol, 플루오로캠사)와 2,4-디클로로아닐린 (4.05 g, 25 mmol)의 혼합물을 130°C에서 15 시간동안 가열하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/z (ESI+): 365, 367 및 369 (이성질체 피크) (MH+).

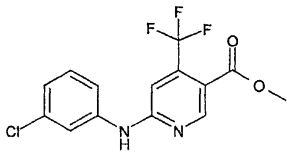
설명 20: 6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴산



표제 화합물을 설명 18과 유사한 방식으로 설명 19의 생성물로부터 제조하고 백색 고체 (2.62 g)로서 단리하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.17 (s br, 1H); 9.61 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.37 (dd, 1H).
MS m/z (ESI+): 351, 353 및 355 (이성질체 피크) (MH+).

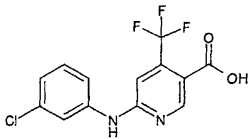
설명 21: 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴산 메틸 에스테르



메틸-6-클로로-4-(트리플루오로메틸)-니코티네이트 (2.5 g, 10.5 mmol)와 3-클로로아닐린 (2.2 ml, 20.1 mmol)의 혼합물을 120°C에서 18 시간동안 가열하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/z (ESI+): 331 (MH+).

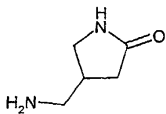
설명 22: 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴산



표제 화합물을 설명 18과 유사한 방식으로 설명 21의 생성물로부터 제조하여 백색 고체 (1.5 g)로서 단리하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.16 (s br, 1H); 10.28 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.06 (ddd, 1H).
MS m/z (ESI+): 317 (MH+).

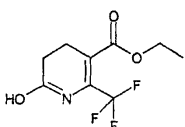
설명 23: 4-아미노메틸-피롤리딘-2-온



나트륨 (0.1 g, 4.34 mmol)을 액체 암모니아 10 ml 중 4-아미노메틸-1-벤질-피롤리딘-2-온 (0.3 g, 1.47 mmol, CAS 등록번호: 97205-34-0)의 용액에 -50°C에서 부분씩 첨가하고, 이 혼합물을 -50°C에서 1 시간동안 교반하였다. EtOH (10 ml)을 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하게 하고 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 표제 화합물 (0.21 g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 상기 언급된 산을 사용한 커플링에 사용하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.28 (dd, 1H); 2.89 (dd, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.18-1.93 (m, 2H); 1.68 (m, 1H).

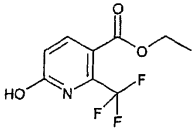
설명 25: 6-히드록시-2-트리플루오로메틸-4,5-디히드로-피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르



톨루엔 (60 ml) 중 에틸 4,4,4-트리플루오로아세트아세테이트(14.7 ml, 0.1 mol, 1.6 당량), 아크릴아미드 (4.5 g, 0.063 mol, 1.0 당량) 및 p-톨루엔술폰산 (0.156 g, 0.82 mmol, 0.013 당량)의 혼합물을 38 시간동안 환류하여 물을 공비제거하였다 (딘-스타크(Dean-Stark) 조건). 이어서, 반응 혼합물을 대기압에서 톨루엔을 서서히 증류시켜 작은 부피로 농축하였다. 톨루엔 (60 ml)을 첨가하고, 다시 톨루엔을 서서히 증류시킴으로써 반응 혼합물을 농축하였다. 이러한 작동을 3회 반복한 후에, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 고체 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액 구배: 헥산/에틸 아세테이트 9:1로부터 헥산/에틸 아세테이트 8:2)로 정제하였다. 표제 화합물을 갈색빛 고체로서 수득하였다 (3.8 g, 수율 = 25%).

LC-MS (ESI+), MH+: 238, 210, 190.

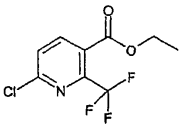
설명 26: 6-히드록시-2-트리플루오로메틸-니코틴산 에틸 에스테르



사염화탄소 15 ml 중의 6-히드록시-2-트리플루오로메틸-4,5-디히드로-피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (설명 25)(4.7 g, 19.8 mmol, 1 당량)와 N-브로모 숙신이미드 (3.51 g, 19.8 mmol, 1 당량)의 용액을 20 시간동안 환류 가열하였다. 생성된 침전물을 여과 제거하고, 그 여액을 감압하에 농축하여 갈색빛 고체를 수득하였고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액 구배: 헥산/에틸 아세테이트 9:1로부터 헥산/에틸 아세테이트 8:2)로 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (4.3 g, 수율 = 92%).

LC-MS (ESI+), MH+: 236.

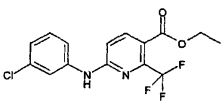
설명 27: 6-클로로-2-트리플루오로메틸-니코틴산 에틸 에스테르



6-히드록시-2-트리플루오로메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (설명 26)(2.6 g, 11.0 mmol, 1.0 당량)과 페닐 디클로로포스페이트 (2.47 ml, 16.5 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 마이크로파 조사하에서 30 분동안 가열하였다 (170°C, 전력 = 70 W). 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 20 분동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액 (50 ml)을 첨가함으로써 pH를 10으로 조정하고, 그 후 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 생성된 고체 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액 구배:헥산으로부터 헥산/에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여 표제 화합물 1.7 g (수율 = 61%)을 수득하였다.

LC-MS (ESI+), MH+: 254 및 256.

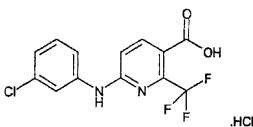
설명 28: 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-트리플루오로메틸-니코틴산 에틸 에스테르



6-클로로-2-트리플루오로메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (설명 27)(1.4 g, 5.53 mmol, 1.0 당량)와 3-클로로 아닐린 (2.91 ml, 27.6 mmol, 5.0 당량)의 혼합물을 160°C에서 52 시간동안 가열하여 흑색 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

LC-MS (ESI+), MH+: 345 및 347.

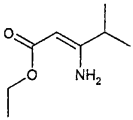
설명 29: 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-트리플루오로메틸-니코틴산 히드로클로라이드



물 (25 ml) 중 KOH (1.18 g) 용액을 에탄올 (25 ml) 중 조질 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-트리플루오로메틸-니코틴산 에틸 에스테르 (설명 28) 혼합물에 첨가하고 8 시간동안 환류하였다. 에탄올을 감압하에 증발시킨 후, 반응 혼합물을 물 (35 ml)로 희석하고, 디에틸 에테르 (200 ml x 5 회)로 반복적으로 세척하였다. 수층을 진한 HCl로 처리하여 pH를 3으로 조정하고, 표제 화합물을 그의 허드로클로라이드 염으로 침전시켜 여과하고 40°C의 오븐에서 건조시켰다 (1.71 g, 설명 28 및 29의 수율 = 87%).

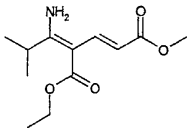
LC-MS (ESI+), MH+: 317 및 319.

설명 30: 3-아미노-4-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르



암모늄 아세테이트 (2.44 g, 31.6 mol, 5 당량)를 메탄올 (10 ml) 중 4-메틸-3-옥소펜탄산 에틸 에스테르 (1.0 g, 6.32 mol, 1 당량)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 고체 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml)으로 분쇄하여 여과 제거하였다. 이어서, 그 여액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (0.85 g, 수율 = 85%).

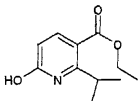
설명 31: 4-(1-아미노-2-메틸-프로필리덴)-펜트-2-엔디오산 5-에틸 에스테르 1-메틸 에스테르



무수 DMSO (20 ml) 중 3-아미노-4-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르 (설명 30)(5.0 g, 31.84 mmol, 1 당량)와 메틸 프로피올레이트 (3.08 ml, 36.8 mmol, 1.15 당량)의 용액을 마이크로파 조사하의 170°C에서 가열하였다 (제1 주기: 20 분, 제2 주기: 10 분). 반응 혼합물을 물 (140 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트 (80 ml)로 2회 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃의 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 황색 고체 9.5 g을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

LC-MS (ESI+), MH+: 242, 196.

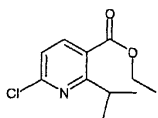
설명 32: 6-히드록시-2-이소프로필-니코틴산 에틸 에스테르



측매량의 나트륨 tert-부톡사이드 (100 mg)를 무수 에탄올 (100 ml) 중 조질 4-(1-아미노-2-메틸-프로필리덴)-펜트-2-엔디오산 5-에틸 에스테르 1-메틸 에스테르 (설명 31)(9.5 g)의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 28 시간동안 환류하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용해시킨 다음, NaHCO₃ (수성) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축하여 적색빛 수지를 수득하였다. 상기 수지를 헥산/디에틸 에테르 1:1로 분쇄하여 표제 화합물을 고체로서 수득하고, 이를 여과하여 오븐에서 건조시켰다 (1.97 g). 모액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 용출액 구매: 헥산/에틸 아세테이트 9:1로부터 헥산/에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여 2차 수득물인 순수한 표제 화합물을 수득하였다 (1.6 g, 설명 31 및 32의 총 수율 = 54%).

LC-MS (ESI+), MH+: 210.

설명 33: 6-클로로-2-이소프로필-니코틴산 에틸 에스테르

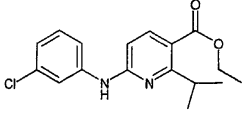


6-히드록시-2-이소프로필-니코틴산 에틸 에스테르 (설명 32)(1.0 g, 4.78 mmol, 1.0 당량)와 페닐 디클로로포스페이트 (1.13 ml, 7.56 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 마이크로파 조사하의 170°C에서 1 분동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙

수 (25 ml)에 붓고, 20 분동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (40 ml)로 희석하였다. 중탄산나트륨의 포화 수용액 (50 ml)을 첨가함으로써 pH를 10으로 조정하고, 그후 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 조질 표제 화합물 1.11 g을 흑색 수지로서 수득하였다 (수율 = 99%).

LC-MS (ESI+), MH⁺: 228 및 230.

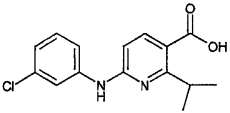
설명 34: 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-이소프로필-니코틴산 에틸 에스테르



6-클로로-2-이소프로필-니코틴산 에틸 에스테르 (설명 33)(1.1 g, 4.84 mmol, 1.0 당량)와 3-클로로아닐린 (1.54 ml, 14.5 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 120°C에서 4 시간동안 가열하여 고체 잔류물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

LC-MS (ESI+), MH⁺: 319 및 321.

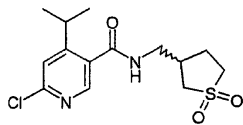
설명 35: 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-이소프로필-니코틴산 히드록로라이드



물 (10 ml) 중 KOH (1.08 g) 용액을 에탄올 (10 ml) 중 조질 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-이소프로필-니코틴산 에틸 에스테르 (설명 34)의 혼합물에 첨가하고 4 시간동안 환류하였다. 감압하에 에탄올을 증발시킨 후에, 반응 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고 디에틸 에테르로 반복적으로 세척하였다 (40 ml x 4 회). 수층을 진한 HCl로 처리하여 pH를 1로 조정하고, 표제 화합물을 그의 히드록로라이드 염으로서 침전시키고, 이를 여과하고 40°C의 오븐에서 건조시켰다 (0.68 g). 수성 모액을 NaCl (고체)로 처리하고 에틸 아세테이트로 반복적으로 추출하고 (30 ml x 3 회), 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 진한 HCl로 처리하고, 침전되어 나온 표제 화합물을 여과하고 오븐에서 건조시켰다 (0.681 g, 설명 34 및 35의 총 수율 = 85%).

LC-MS (ESI+), MH⁺: 291 및 293.

설명 36: 6-클로로-N-(1,1-디옥소-테트라히드로-1^β-티오펜-3-일메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드













디메틸포름아미드 (7 ml) 중 6-클로로-4-이소프로필-니코틴산 (설명 12)(100 mg)의 용액에 N-에틸모르폴린 (0.22 ml), C-(1,1-디옥소-테트라히드로-1^β-티오펜-3-일메틸)-메틸아민 히드록로라이드 (111 mg, 문헌[Argyle et al., J. Chem. Soc., (C), 2156, (1967)] 참조), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (120 mg) 및 1-(3-디메틸아미노-프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (120 mg)를 차례로 첨가하였다. 이 용액을 5 시간동안 교반하고, 밤새 그대로 두었다. 디메틸포름아미드를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트 (20 ml)를 첨가하였다. 이 용액을 5% 중탄산나트륨 용액 (12 ml), 물 (12 ml) 및 염수 (2 x 12 ml)로 순서대로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 표제 화합물 (150 mg)을 수득하였다.

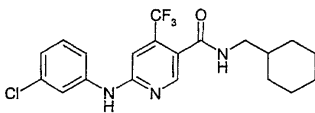
LC/MS t = 2.1 분, [MH⁺] = 331, 분자식 C₁₄H₁₉³⁵CIN₂O₃S와 일치.

아민의 합성이 문헌 또는 상기에 기재된 하기의 아민들을 제외하고는, 실시예에서 사용된 모든 아민은 구입가능하다.

문헌상 공지된 아민

구조식	CAS 등록 번호
	130290-79-8
	45697-13-0
	6053-81-2
	4415-83-2
	89282-70-2
	88277-83-2
	22990-77-8
	97205-34-0
	22356-89-4
	1857-19-8

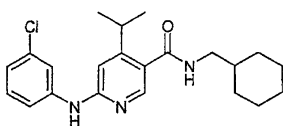
실시예 1: 2-(3-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸피리딘-5-카르복실산 시클로헥실메틸 아마이드



디메틸포름아미드 (5 ml) 중 6-(3-클로로페닐아미노)-4-(트리플루오로메틸)-니코틴산 히드록로라이드 (설명 2)(0.2 g)의 용액에 N-메틸모르폴린 (283 μ l), 4-아미노메틸시클로헥산 (80 μ l), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (104 mg), 1-(3-디메틸아미노-프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (118 mg)를 첨가하였다. 실온에서 6 시간동안 교반한 후에, 디메틸포름아미드를 감압하에서 증발시키고, 디클로로메탄을 첨가하였다. 이 용액을 5% 탄산칼륨 수용액 (5 ml)으로 세척한 다음, 염수 (2 x 3 ml)로 세척하고, 감압하에 증발시켰다. 크로마토그래피로 정제 (실리카겔; 헥산:에틸 아세테이트 8:2)하여 표제 화합물 (35 mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, s) 8.45 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.02 (1H, d), 3.1 (2H, t), 0.85-1.8 (11H, m).
 MS m/z (EI $^+$): 411 및 413 (MH $^+$), 328, 315, 299.
 IR (KBr): 3412 cm $^{-1}$, 3309, 2925, 2852, 1648.

실시예 2: 6-(3-클로로페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필니코틴아미드

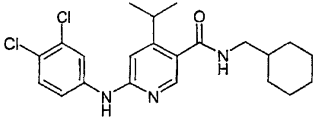


6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 4)(50 mg)와 3-클로로아닐린 (90 μ l)의 혼합물을 마이크로파 조건하의 190 $^{\circ}$ C에서 20 분동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (5 ml)를 첨가하고, 그 용액을 묽은 탄산칼륨 용액 (3 ml) 및 물 (3 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO $_4$), 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산으로 분쇄하여 표제 화합물 (60 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.16 (6H, d), 1.51 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.41(1H, m), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.41 (1H, s).

LC/MS, t = 3.7 분, 분자식 C₂₂H₂₈³⁵ClN₃O와 일치하는 [MH⁺] = 386을 나타내는 분자 이온.

실시예 3: N-시클로헥실메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드

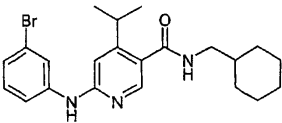


6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 4)(50 mg), 3,4-디클로로아닐린 (알드리치사)(33 mg), 나트륨 t-부톡사이드 (46 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(O) (3.2 mg), 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐 (2.6 mg) 및 디메톡시에탄 (1 ml)의 혼합물을 마이크로파 조건하의 150°C에서 30 분동안 조사하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 에틸 아세테이트 (5 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 물 (3 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 잔류물을 질량에 기초한 자동정제 기술에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.0 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.16 (6H, d), 1.51 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.41(1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, t), 9.62 (1H, s).

LC/MS t = 3.9 분, [MH⁺] 420, 분자식 C₂₂H₂₇³⁵Cl₂N₃O와 일치.

실시예 4: 6-(3-브로모-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드

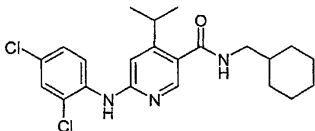


6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 4)(60 mg)와 3-브로모아닐린 (알드리치사)(0.5 ml)의 혼합물을 마이크로파 조건하의 180°C에서 30 분동안 조사하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄에 용해시키고, 10 g의 셉팩(SepPak) 컬럼에 통과시켜 잉여의 3-브로모아닐린을 제거하였다. 9:1 디클로로메탄:에테르의 용출로 조 생성물을 제거하고, 이를 MDAP에 의해 추가 정제하여, 표제 화합물 (13.6 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.17 (6H, d), 1.52 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.42(1H, m), 6.78 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.40 (1H, s).

LC/MS t = 3.95 분, [MH⁺] 430, 분자식 C₂₂H₂₈⁷⁹BrN₃O와 일치.

실시예 5: N-시클로헥실메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드

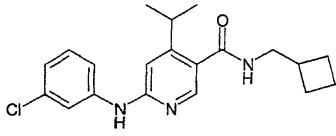


6-클로로-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 4)(50 mg), 2,4-디클로로아닐린 (33 mg), 나트륨 t-부톡사이드 (23 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(O) (1.6 mg), 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐 (1.3 mg) 및 디메톡시에탄 (1 ml)의 혼합물을 환류하에 18 시간동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 에틸 아세테이트 (5 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 물 (3 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켰다. 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 0.8-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.17 (6H, d), 1.50 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.05 (2H, t), 3.38 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.37 (1H, t), 8.93 (1H, br s).

LC/MS t = 3.8 분, [MH⁺] 420, 분자식 C₂₂H₂₇³⁵Cl₂N₃O와 일치.

실시예 6: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드



6-클로로-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 6)(80 mg)와 3-클로로아닐린 (0.5 ml)의 혼합물을 마이크로파 조건하의 180°C에서 30 분동안 조사하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄 (2 ml)으로 희석하고 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 디클로로메탄으로 용출시킨 다음 디클로로메탄/에테르 (5:1)로 용출시킴으로써 잉여의 아닐린을 제거하여 표제 화합물 (38 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, m), 1.74 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.23 (2H, t), 3.40 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.41 (1H, s)

LC/MS t = 3.65 분, [MH⁺] = 358, 분자식 C₂₀H₂₄³⁵ClN₃O와 일치.

표 1

제조 방법 A: 실시예 2에서와 같음, 하기 표에 포함되는 반응 온도 및 시간, 및 임의의 다른 변형법을 이용함.

제조 방법 B: 실시예 3에서와 같음, 하기 표에 나타난 반응 온도 및 시간, 및 임의의 다른 변형법을 이용함.

제조 방법 C: 실시예 6에서와 같음, 하기 표에 나타난 반응 온도 및 시간, 및 임의의 다른 변형법을 이용함.

정제 방법 E: 질량에 기초한 자동정제 기술에 의해 정제함.

정제 방법 F: 조 생성물을 디클로로메탄 (2 ml)으로 희석시키고, 이 용액을 셉-팩(Sep-Pack) 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 이는 먼저 디클로로메탄으로 용출한 다음, 디클로로메탄/에테르 5:1로 용출하여 순수한 생성물을 수득하였다.

표 1-1.

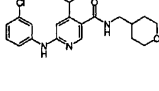
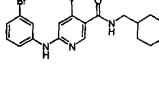
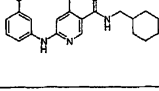
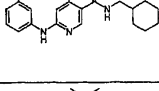
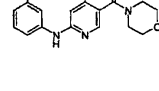
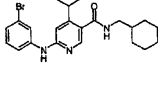
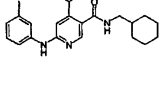
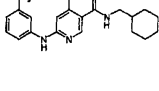
실시예 번호	화학명	구조	1. 제조 방법 A, B 또는 C 2. 반응 온도 (°C), 3. 시간	정제 방법 E 또는 F	1. 체류 시간 (분) 2. [MH] ⁺ 3. 분자식
7	6-(3-클로로-페닐-아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		A 200° 1시간	E	3.1 388 C ₂₁ H ₂₆ ³⁵ ClN ₃ O ₂
8	6-(3-브로모-페닐-아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		A 200° 30분	E	3.1 432 C ₂₁ H ₂₆ ⁷⁹ BrN ₃ O ₂
9	N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-6-(3-메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드		B 150° 30분	E	3.4 382 C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂
10	N-시클로헥실메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		B 150° 30분	E	3.6 370 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O
11	1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-1-모르폴린-4-일-메타논		A 180° 30분	E	3.1 360 C ₁₈ H ₂₂ ³⁵ ClN ₃ O ₂
12	6-(3-브로모-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30분	E	3.95 430 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O
13	N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-6-m-톨릴아미노-니코틴아미드		A 180° (1시간)	E	3.68 366 C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O
14	N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-6-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 1시간	E	3.7 420 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O

표 1-2.

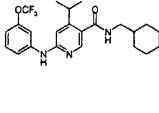
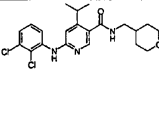
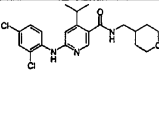
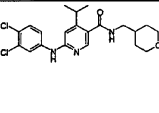
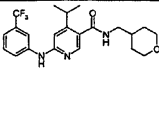
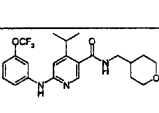
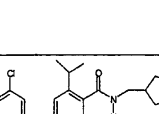
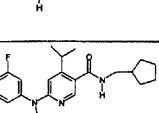
15	N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-6-(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.8 436 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂
16	6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		B 150° 30 분	E	3.34 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
17	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		B 150° 30 분	E	3.39 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
18	6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		B 150° 30 분	E	3.51 422 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
19	4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-6-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 1 시간	E	3.2 422 C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂
20	4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-6-(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.3 438 C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃
21	6-[(3-클로로-페닐)아미노]-N-(시클로펜틸메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.76 372 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ ClO
22	N-시클로펜틸메틸-6-(3-플루오로페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.69 356 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ FO

표 1-3.

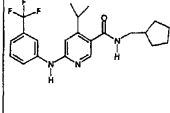
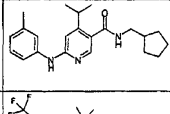
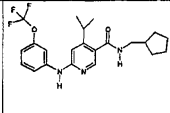
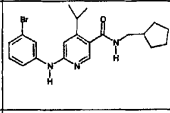
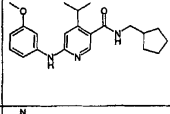
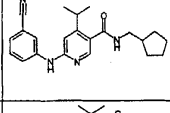
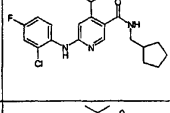
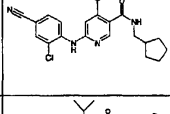
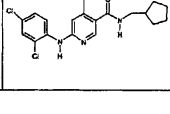
23	N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-6-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.82 406 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ F ₃ O
24	N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-6-m-톨릴아미노-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.52 352 C ₂₂ H ₂₈ ON ₃
25	N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-6-(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.86 422 C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ F ₃
26	6-(3-브로모페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.86 422 C ₂₁ H ₂₆ N ₃ OBr
27	N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-6-(3-메톡시페닐아미노)-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.81 418 C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₂
28	6-(3-시아노-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.55 363 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O
29	6-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.6 391 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ ClFO
30	6-(2-클로로-4-시아노-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.76 398 C ₂₂ H ₂₅ N ₄ ClO
31	N-시클로펜틸메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.70 407 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ Cl ₂ O

표 1-4.

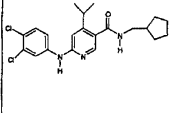
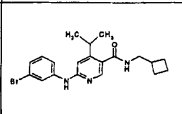
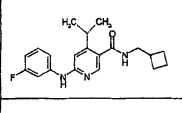
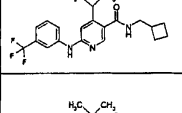
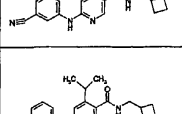
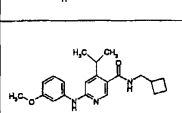

32	N-시클로펜틸메틸-6-(3,4-디클로로페닐)아미노-4-이소프로필-니코틴아미드		A 180° 30 분	E	3.80 407 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ Cl ₂ O
33	6-(3-브로모-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		C 180° 30 분	F	3.70 402 C ₂₀ H ₂₄ ⁷⁹ BrN ₃ O
34	N-시클로부틸메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		C 180°C 30 분	F	3.49 342 C ₂₀ H ₂₄ FN ₃ O
35	N-시클로부틸메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		C 180° 30 분	F	3.53 392 C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O
36	6-(3-시아노-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		C 180° 30 분	F	3.41 349 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O
37	N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-6-m-톨릴아미노-니코틴아미드		C 180° 1시간	F	3.39 338 C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O
38	N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-6-(3-메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드		C 180° 1시간	F	3.30 354 C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂

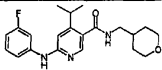
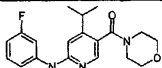
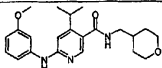
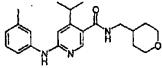
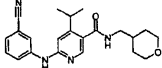
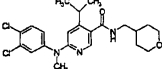
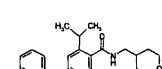
표 2

표 2에서의 실시예 39 내지 45는 실시예 2와 유사한 방식으로 하기 표에 제시된 반응 온도 및 시간을 이용하여 제조하였다. 제4 컬럼에서의 별표는 이용된 제조 방법이 실시예 46에 이용된 것과 동일함을 나타내고, 생성물은 제5 컬럼에 주어진 방법으로 정제되었다.

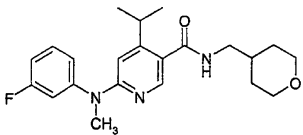
정제 방법 E: 질량에 기초한 자동정제 기술에 의해 정제함.

정제 방법 F: 조 생성물을 디클로로메탄 (2 ml)으로 희석하고, 그 용액을 셉-팩 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 이를 먼저 디클로로메탄으로 용출한 다음, 디클로로메탄/에테르 5:1로 용출하여 순수한 생성물을 수득하였다.

표 2.

실시예 번호	명칭	구조	1. 반응 온도 2. 반응 시간	정제 방법 E 또는 F	1. 체류 시간 (분) 2.[MH ⁺] 3. 분자식
39	6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		200° 1 시간	E	2.9 372 C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₂
40	1-[6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-1-모르폴린-4-일-메타논		180° 30 분	E	2.9 344 C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₂
41	4-이소프로필-6-(3-메톡시-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		180° 2 시간	E	2.7 384 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃
42	4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-6-m-톨릴아미노-니코틴아미드		180° 1 시간	E	2.93 368 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂
43	6-(3-시아노-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		180° 30 분	E	2.8 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
44	6-[(3,4-디클로로-페닐)-메틸-아미노]-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		180°C 2시간*	E	3.51 436 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂
45	6-[(3-브로모-페닐)-메틸-아미노]-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		180°C 2시간*	F	3.31 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ Br N ₃ O ₂

실시예 46: 6-[(3-플루오로-페닐)-메틸-아미노]-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드



디옥산 (1 ml) 중 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(89 mg), 3-플루오로-N-메틸아닐린 (75 mg) 및 메탄술폰산 (72 mg)의 혼합물을 마이크로파상의 180°C에서 2 시간동안 가열하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 중탄산나트륨 용액 (20 ml) 및 물 (2 x 20 ml)로 세척하고, 오일로 증발시켰다. 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 (디클로로메탄 다음 디클로로메탄/메탄올 10:1) 고체를 얻고, 이를 에테르/이소헥산 1:1로 분쇄하여 표제 화합물 (63 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 1.05 (6H, d), 1.15 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.26 (2H, m), 3.34 (1H, m, 광), 3.42 (3H, s), 3.84 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.43 (1H, q), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, t).

LC/MS t = 2.97 분, 분자식 C₂₂H₂₈FN₃O₂와 일치하는 [MH⁺] = 386을 나타내는 분자 이온.

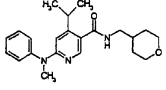
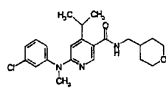
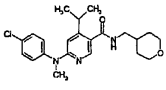
표 3

표 3에서의 모든 실시예는 실시예 46과 동일한 방법으로 하기 표에 제시된 반응 온도 및 시간을 이용하여 제조하였다.

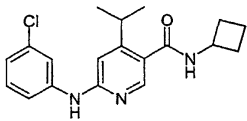
정제 방법 E: 질량에 기초한 자동정제 기술에 의해 정제함.

정제 방법 F: 조 생성물을 디클로로메탄 (2 ml)으로 희석하고, 그 용액을 셉-팩 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 이를 먼저 디클로로메탄으로 용출한 다음, 디클로로메탄/에테르 10:1로 용출하여 순수한 생성물을 수득하였다.

표 3.

실시예 번호	화합물명	화합물 구조	반응 시간	정제, E 또는 F	1. 체류 시간 (분) 2. [MH ⁺] 3. 분자식
47	4-이소프로필-6-(메틸-페닐-아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		1시간	E, 다음 실리카겔 크로마토그래피, CH ₂ Cl ₂ :MeOH, 50:1, 다음 25:1	2.67 368 C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂
48	6-[(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		2시간	E	3.22 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ CIN ₃ O ₂
49	6-[(4-클로로-페닐)-메틸-아미노]-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		2시간	E	3.20 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ CIN ₃ O ₂

실시예 50: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로부틸-4-이소프로필-니코틴아미드



디메틸포름아미드 (2.5 ml) 중 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴산 (설명 13)(48 mg)의 용액에 N-에틸 모르폴린 (69 μl), 시클로부틸아민 (17 μl), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (40 mg) 및 1-(3-디메틸아미노-프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (40 mg)를 차례로 첨가하였다. 이 용액을 3 시간동안 교반하고 밤새 그대로 두었다. 디메틸포름아미드를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트 (8 ml)를 첨가하였다. 이 용액을 5% 중탄산나트륨 용액 (5 ml), 물 (5 ml) 및 염수 (2 x 5 ml)로 차례로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 표제 화합물 (40 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, d), 1.65 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.2 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.35 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.56 (1H, d), 9.42 (1H, s).

LC/MS t = 3.51 분, [MH⁺] 344, 분자식 C₁₉H₂₂³⁵CIN₃O와 일치.

표 4, 5 및 6에서의 화합물은 실시예 50을 제조하는 데 이용된 방법으로 합성되었다.

표 4.

실시예 번호	명칭	구조	1. 체류 시간 (분) 2. [MH ⁺] 3. 분자식
51	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로프로필메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		3.47 344 C ₁₉ H ₂₂ ³⁵ ClN ₃ O
52	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(2-에틸부틸)-4-이소프로필-니코틴아미드		3.8 374 C ₂₁ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O
53	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실-4-이소프로필-니코틴아미드		3.7 372 C ₂₁ H ₂₆ ³⁵ ClN ₃ O
54	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(1-히드록시-시클로헥실메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드		3.46 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
55	1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-1-피페리딘-1-일-메탄논		3.57 358 C ₂₀ H ₂₄ ³⁵ ClN ₃ O

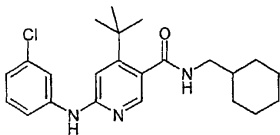
표 5.

실시예 번호	명칭	구조	1. 체류 시간 (분) 2. [MH] ⁺ 3. 분자식
56	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(2,2-디메틸프로필)-4-이소프로필-니코틴아미드		3.6 360 C ₂₀ H ₂₆ ³⁵ CIN ₃ O
57	6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(2-메톡시-에틸)-니코틴아미드		3.0 348 C ₁₈ H ₂₂ ³⁵ CIN ₃ O ₂
58	6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일)-니코틴아미드		3.0 374 C ₂₀ H ₂₄ ³⁵ CIN ₃ O ₂
59	6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-[(R)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메틸]-니코틴아미드		3.30 374 C ₂₀ H ₂₄ ³⁵ CIN ₃ O ₂
60	N-((R)-1-(1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-메타노일)-피롤리딘-3-일)-아세트아미드		2.77 401 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ CIN ₄ O ₂
61	1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-1-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-메탄		3.1 437 C ₂₀ H ₂₅ ³⁵ CIN ₄ O ₃ S
62	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로-1H-티오펜-3-일)-4-이소프로필-니코틴아미드		3.0 408 C ₁₉ H ₂₂ ³⁵ CIN ₃ O ₃ S

표 6.

실시예 번호	명칭	구조	1. 체류 시간 (분) 2. [MH ⁺] 3. 분자식
63	6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-[(S)-1-(테트라히드로-푸란-2-일)메틸]-니코틴아미드		3.30 374 C ₂₀ H ₂₄ ³⁵ ClN ₃ O ₂
64	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-헥사히드로-1H-티오피란-4-일)-4-이소프로필-니코틴아미드		2.9 422 C ₂₀ H ₂₄ ³⁵ ClN ₃ O ₃ S
65	1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논		2.18 373 C ₂₀ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O
66	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-이소프로필-니코틴아미드		2.20 361 C ₁₉ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O
67	N-((S)-1-{1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-메타노일}-피롤리딘-3-일)-아세트아미드		2.77 401 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
68	N-(1-[1-[6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-피리딘-3-일]-메타노일]-피페리딘-4-일)-메탄술폰아미드		2.9 451 C ₂₁ H ₂₇ ³⁵ ClN ₄ O ₃ S

실시예 69: 4-tert-부틸-6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드



디옥산 (0.5 ml) 중 4-tert-부틸-6-클로로-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드 (설명 14)(41 mg), 3-클로로아닐린 (21 μl) 및 메탄술폰산 (17 μl)의 용액을 마이크로파 조건하의 180°C에서 30 분동안 조사하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 (35 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.35 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.03 (2H, t), 6.87 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, t), 8.36 (1H, t), 9.39 (1H, s).

LC/MS t = 4.20 분, 분자식 C₂₃H₃₀³⁵ClN₃O와 일치하는 [MH⁺]

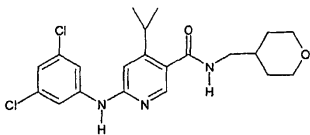
표 7

표 7에서 제조된 화합물은 설명 14 또는 설명 15에서의 중간체로부터 실시예 69와 유사한 방식으로 표 7에 주어진 반응 시간을 이용하여 제조되었다.

표 7.

실시예 번호	명칭	구조	반응 시간 (분)	1. 체류 시간 (분) 2. [MH] ⁺ 3. 분자식
70	4-tert-부틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-니코틴아미드		75	4.35 434 C ₂₃ H ₂₉ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
71	4-tert-부틸-6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		30	3.40 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
72	4-tert-부틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		30	3.21 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
73	4-tert-부틸-6-(2-클로로-3-플루오로페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		30	3.40 420 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
74	4-tert-부틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		60	3.40 436 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂

실시예 75: 6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드



1,4-디옥산 (1 ml) 중 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg), 3,5-디클로로아닐린 (알드리치사, 109 mg), 메탄술폰산 (44 μl)의 혼합물을 마이크로파 조건하의 180°C에서 30 분동안 조사하였다. MDAP를 사용하여 조 혼합물을 정제하여 6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (50 mg)를 수득하였다.

NMR (CDCl₃) δ1.21-1.29 (6H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.71 (2H, d), 1.86-1.99 (1H, m), 3.34-3.49 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 4.03 (2H, d), 6.10 (1H, bs), 6.75 (1H, bs), 7.08 (1H, bs), 7.10-7.16 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 8.26 (1H, s)

표 8

제조 방법 B: 실시예 3의 제법과 같음.

제조 방법 G: 실시예 75의 제법과 같음.

정제 방법 A: 실시예 2에서와 같은 분쇄로 정제함.

정제 방법 E: 질량에 기초한 자기정제 기술에 의해 정제함.

정제 방법 H: 실험 개시 부분에 상세설명된 바이오티지 호리즌 시스템을 이용하여 정제함.

표 8-1.

실시예 번호	화학명	구조	방법	정제 방법	RT (분), (MH ⁺), 일치하는 분자식
76	6-(5-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.13 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl FN ₃ O ₂

표 8-2.

77	6-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.13 406 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ Cl FN ₃ O ₂
78	6-(3-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.62 472 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ Cl F ₃ N ₃ O ₃
79	6-(3-클로로-4-시아노-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.10 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ Cl N ₄ O ₂
80	6-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.20 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N 3O ₂
81	6-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.40 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N 3O ₂
82	6-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.41 468 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ Br ³⁵ ClN ₃ O ₂

표 8-3.

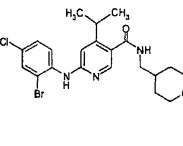
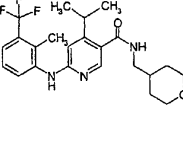
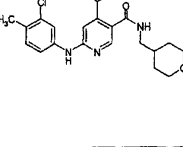
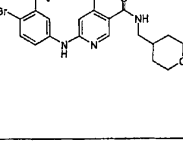
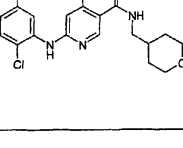
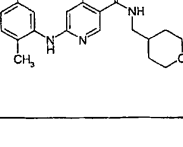
83	6-(2-브로모-4-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.39 468 $C_{21}H_{25}^{79}Br$ $^{35}ClN_3O_2$
84	4-이소프로필-6-(2-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.09 436 $C_{23}H_{28}F_3N$ $3O_2$
85	6-(3-클로로-4-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	H	3.24 402 $C_{22}H_{28}^{35}Cl$ N_3O_2
86	6-(4-브로모-3-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	A	2.48 446 $C_{22}H_{28}^{79}Br$ N_3O_2
87	6-(2,5-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.28 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl$ $2N_3O_2$
88	4-이소프로필-6-(2-메틸-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.23 436 $C_{23}H_{28}F_3N$ $3O_2$

표 8-4.

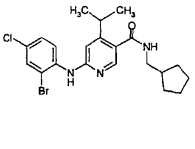
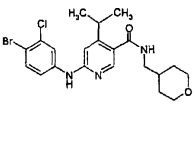
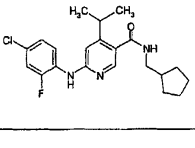
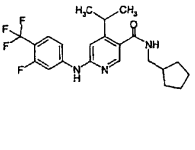
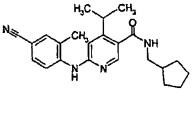
89	6-(2-브로모-4-클로로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G	E	3.97 452 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ Br ³⁵ ClN ₃ O
90	6-(4-브로모-3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	H	3.48 466 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ Br ³⁵ ClN ₃ O ₂
91	6-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G	E	3.7 390 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ Cl FN ₃ O
92	N-시클로펜틸메틸-6-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G	H	3.8 424 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O
93	6-(4-시아노-2-메틸-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		B	H	3.43 377 C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O

표 9

표 9에서의 모든 화합물은 실시예 75에서와 같이 제조하고 하기 표에 주어진 기술로 정제하였다.

정제 방법 E: 질량에 기초한 자기정제 기술에 의해 정제함.

정제 방법 H: 실험 개시 부분에 상세설명된 바이오티지 호리즌 시스템을 이용하여 정제함.

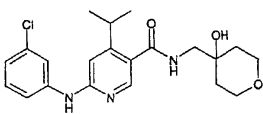
표 9-1.

실시예 번호	명칭	구조	정제 방법	RT (분), (MH ⁺), 일치하는 분자식
94	6-(3-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		E	3.05 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
95	6-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		E	3.40 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
96	6-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		E	3.29 447 C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂
97	6-(4-시아노-2-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		E	2.92 397 C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂
98	6-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		H	2.83 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
99	6-(5-클로로-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		E	3.02 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
100	6-(3-플루오로-4-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		H	3.03 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂

표 9-2.

101	6-(3,4-디메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		H	2.85 382 C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂
102	6-(3-브로모-4-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		H	3.32 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O ₂

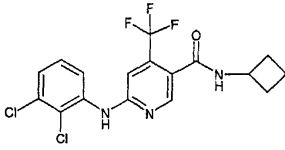
실시예 103: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(4-히드록시-테트라히드로-피란-4-일메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드



이 화합물을 설명 16으로부터 실시예 50을 제조하는 데 이용된 동일한 방법으로 제조하였다.

LC/MS t = 2.89 분, [MH⁺] 404, C₂₁H₂₆³⁵ClN₃O₃

실시예 104: 6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-N-(시클로부틸)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드

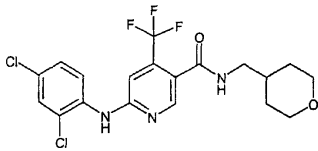


N-메틸모르폴린 (48 μ l, 0.43 mmol), 시클로부틸아민 (13 mg, 0.18 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (30 mg, 0.22 mmol), 1-(3-디메틸아미노-프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (32 mg, 0.17 mmol)를 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸 니코틴산 (설명 18)(50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 6 시간동안 교반한 후에, 디메틸포름아미드를 감압하에 증발시키고, 디클로로메탄을 첨가하였다. 이 용액을 NaHCO₃ 5% 수용액 (5 ml), 물 (10 ml), 다음 염수 (2 x 3 ml)로 세척하고, 감압하에 증발시켰다. 조 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (46 mg, 수율 = 81 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.27 (s br, 1H); 8.66 (d br, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.90 (dd, 1H); 7.42-7.31 (m, 3H); 4.30 (m, 1H); 2.21 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.66 (m, 2H).
MS m/z (EI+); TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA: 403 (M⁺), 375, 332.

MS m/z(EI+); TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA: 403(M+), 375, 332.

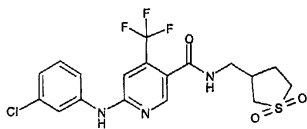
실시예 105: 6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드



1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (33 mg, 0.24 mmol), 테트라히드로피란-4-일메틸아민 (17 mg, 0.14 mmol) 및 PS-카르보다이미드 (218 mg, 0.28 mmol, 부하 1.31 mmol/g, 아르코넛 테크놀로지스사)를 디클로로메탄 3 ml 중 6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸 니코틴산 (설명 20)(75 mg, 0.21 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 밤새 케도 진탕한 후에, 수지를 여과하고, 디클로로메탄으로 반복 세척하고; 그 여액을 NaHCO₃ 5% 수용액으로 처리하였다. 유기층을 상 분리기 카트리지(Phase Separator cartridge)를 통해 분리하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 고체 잔류물을 아세토니트릴로 분쇄하고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (44 mg, 수율 = 46 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.18 (s, 1H); 8.48 (t br, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.10 (dd, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.60 (d br, 2H); 1.18 (m, 2H).
MS m/z (EI+); TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA: 447 (M⁺), 412, 333, 314.

실시예 106: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로티오펜-3일메틸)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드



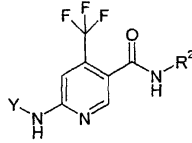
PS-카르보다이미드 (1.6 g, 2 mmol, 부하 1.31 mmol/g, 아르코넛 테크놀로지스사) 및 1-히드록시-벤조트리아졸 (0.2 g, 1.5 mmol)을 무수 디클로로메탄 (15 ml) 중 6-(3-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸 니코틴산 (설명 22)(0.35 g, 1 mmol)의 용액에 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수지를 여과하고, 디클로로메탄으로 반복적으로 세척하고, 이어서 용매를 감압하에 제거하였다. 고체 잔류물을 무수 테트라히드로푸란 (3.5 ml)에 용해시키고, PS-디이소프로필에틸아민 (300 mg, 1.16 mmol, 부하 3.88 mmol/g, 아르코넛 테크놀로지스사), (1,1-디옥소-테트라히드로티오펜-3-일)메틸아민 (0.185 g, 1 mmol) 및 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트 (72 μ l, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 밀봉 튜브에서 마이크로파 조사하에 40 분동안 140°C (전력 = 25 내지 30W)에서 가열한 다음, 수지를 여과하고, THF (15 ml) 및 디클로로메탄 (15 ml)으로 세척하고, 그 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, K₂CO₃ 10% 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 실리카겔상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (개시 용출액: DCM, 최종 용출액: DCM/MeOH 98:2) 표제 화합물을 수득하였다 (210 mg, 수율 = 47%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.37 (d br, 1H); 7.36 (t br, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 6.98 (d br, 1H); 3.60-3.39 (m, 2H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.02 (ddd, 1H); 2.90-2.70 (m, 2H); 2.38-2.26 (m, 1H); 2.09-1.87 (m, 1H).
MS m/z (EI+); TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA: 447 (M⁺); 299; 236.

표 10

표 10에 설명된 실시예 107 내지 172의 화합물은 실시예 104 (방법 A), 실시예 105 (방법 B) 및 실시예 106 (방법 C)에 설명된 바와 같이 제조하였다. 이용된 방법은 3번째 컬럼에 나타난다.

표 10-1.



실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및 (또는) MS
107	N-시클로헥실메틸-6-페닐아미노-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR (용매) ppm 및 (또는) MS ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250 °C: 378 (MH+).
108	N-시클로헥실메틸-6-페닐아미노-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250 °C: 364 (MH+).
109	N-시클로부틸메틸-6-페닐아미노-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250 °C: 350 (MH+).
110	N-시클로부틸-6-(3-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.87 (s, 1H); 8.66 (d br, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.02 (dd, 1H); 4.31 (m, 1H); 2.22 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.67 (m, 2H). ESI Pos: AQA; 분무기 3 kV; 공급원 20 V; 탐침 250°C: 370 (MH+).
111	N-(테트라하드로피란-4-일메틸)-6-(3-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 414 (MH+).
112	N-시클로부틸메틸-6-(3-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 383 (MH+).
113	N-이소부틸-6-(3-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 372 (MH+).

표 10-2.















실시예 번호	화합명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
114	N-시클로헥실메틸-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 398 (MH+).
115	N-시클로프로필메틸-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 370 (MH+).
116	N-시클로헥실메틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 456 (MH+).
117	N-시클로헥실메틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 470 (MH+).
118	N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 458 (MH+).
119	N-시클로부틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 414 (MH+).
120	N-시클로부틸메틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 427 (MH+).

표 10-3.















실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
121	N-[이소부틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드]	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 415 (MH+).
122	N-시클로헥실메틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 442 (MH+).
123	N-시클로프로필메틸-6-(3-브로모-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 414 (MH+).
124	N-시클로부틸메틸-6-(2-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 368 (MH+).
125	N-시클로헥실메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 410 (MH+).
126	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 398 (MH+).
127	N-시클로부틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 354 (MH+).

표 10-4.















실시예 번호	화합명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
128	N-시클로헥실메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 396 (MH+).
129	N-시클로부틸메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 367 (MH+).
130	N-시클로헥실메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 382 (MH+).
131	N-이소부틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 356 (MH+).
132	N-시클로프로필메틸-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 354 (MH+).
133	N-(1,1-디옥소-테트라히드로-피오벤-3-일메틸)-6-(3-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	C			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 432 (MH+).
134	N-시클로부틸메틸-6-(4-플루오로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탈착 250°C: 368 (MH+).

표 10-5.















실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
135	N-(테트라히드로피린-4-일페틸)-6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 448 (MH+).
136	N-시클로헥실메틸-6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 446 (MH+).
137	N-시클로헥실메틸-6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 460 (MH+).
138	N-시클로헥실메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 447 (MH+).
139	N-시클로헥실메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 460 (MH+).
140	N-시클로부틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 404 (MH+).
141	N-시클로헥실메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탑칩 250°C: 432 (MH+).

표 10-6.

























실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
142	N-시클로부틸메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탈침 250°C: 418 (MH+).
143	N-이소부틸-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탈침 250°C: 406 (MH+).
144	N-시클로프로판메틸-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탈침 250°C: 404 (MH+).
145	N-(1,1-디옥소-케트라히드로-티오벤-3-일메틸)-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	C			¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 8.38 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.41 (t br, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 3.60-3.39 (m, 2H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.01 (ddd, 1H); 2.90-2.72 (m, 2H); 2.38-2.26 (m, 1H); 2.09-1.87 (m, 1H). EI+: TSQ 700; 온도원 180°C; 70 V; 200 uA: 481 (M ⁺); 446; 333; 270.
146	N-시클로헥실메틸-6-(3,5-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탈침 250°C: 446 (MH+).
147	N-(케트라히드로피린-4-일메틸)-6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탈침 250°C: 448 (MH+).

표 10-7.

실시예 번호	화합명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
148	N-시클로부틸-6-(3,5-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 404 (MH+).
149	N-시클로헥실메틸-6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 432 (MH+).
150	N-시클로부틸메틸-6-(3,5-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 418 (MH+).
151	N-이소부틸-6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 406 (MH+).
152	N-시클로프로필메틸-6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 404 (MH+).
153	N-이소부틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.98 (s br, 1H); 8.47 (t br, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.55 (s, 2H); 7.17 (s, 1H); 3.05 (dd, 2H); 1.80 (m, 1H); 0.90 (d, 6H). ESI Pos: AQA: 분무기 3 kV; 공급원 20 V; 탐침 250°C: 406(MH+).

8-10. 표















실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
154	N-시클로부틸-6-(3,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 404 (MH+).
155	N-(테트라히드로피린-4-일케틸)-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 448 (MH+).
156	N-시클로펜틸메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 432 (MH+).
157	N-시클로부틸메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 418 (MH+).
158	N-시클로프로판메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 404 (MH+).
159	N-시클로헥실메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C; 446 (MH+).
160	N-시클로부틸메틸-6-(2-플루오로-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 8.942 (s, 1H); 8.422 (br, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.27 (d br, 1H); 3.23 (dd, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.04-1.91 (m, 2H); 1.89-1.64 (m, 4H). EI+: TSQ 700; 풍급원 180°C; 70 V; 200 uA; 401(M ⁺) 366, 333, 317.

표 10-9.

실시예 번호	화합명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
161	N-시클로헥실메틸-6-(2-플루오로-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.42 (s, 1H); 8.47 (t br, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.27 (d br, 1H); 3.14 (dd, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.29-1.15 (m, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺); 346; 333; 317.
162	N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-6-(2-플루오로-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.44 (s, 1H); 8.50 (t br, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.29 (d br, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.11 (dd, 2H); 1.74 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.19 (m, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 431 (M ⁺); 346; 333; 317.
163	N-시클로부틸메틸-6-(2-플루오로-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.13 (s, 1H); 8.39 (t br, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.22 (dd, 2H); 2.55-2.42 (m, 1H); 2.04-1.63 (m, 6H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 401 (M ⁺); 366; 317; 298; 254.
164	N-시클로헥실메틸-6-(2-플루오로-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.13 (s, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.13 (dd, 2H); 2.07 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.30-1.15 (m, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺); 380; 346; 317; 298; 254.

표 10-10.









실시예 번호	화합명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
165	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(2-클로로-4-플루오로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.14 (s, 1H), 8.45 (t br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.24 (dt, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (dd, 2H), 3.10 (dd, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.18 (m, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 431.1(M ⁺), 346, 333, 317.
166	N-시클로부틸메틸-6-(2,4-디플루오로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.28 (s, 1H), 8.39 (t br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (t br, 1H), 3.24 (dd, 2H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.04-1.63 (m, 6H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 385 (M ⁺); 366; 317; 301.
167	N-시클로헥실메틸-6-(2,4-디플루오로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.29 (s, 1H), 8.45 (t br, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (t br, 1H), 3.13 (dd, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.75-1.42 (m, 6H), 1.30-1.16 (m, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 399 (M ⁺); 380; 330; 317; 301; 298.
168	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(2-메톡시-5-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AOA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 달집 280°C; 445 (MH ⁺).

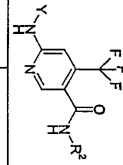
표 10-11.

실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
169	N-시클로부틸메틸-6-(2-메톡시-5-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 달침 250°C; 415 (MH+).
170	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(2-히드록시-5-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 달침 250°C; 430 (MH+).
171	N-시클로헥실메틸-6-(2-메틸-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.89 (s br, 1H); 8.36 (t br, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 3.04 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.76-1.39 (m, 6H); 1.29-1.05 (m, 3H); 0.99-0.83 (m, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 425 (M ⁺); 410; 342; 329; 313.
172	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(2-메틸-4-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.91 (s br, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.09 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.82-1.65 (m, 1H); 1.58 (d br, 2H); 1.18 (dq, 2H). EI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 427 (M ⁺); 412; 313.

표 11

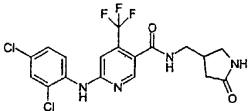
표 11에 기재된 실시예 173 내지 177의 화합물은 실시예 104 (방법 A), 실시예 105 (방법 B) 및 실시예 106 (방법 C)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 이용된 방법은 3번씩 조절에 나타난다.

표 11.



실시예 번호	화합명	방법	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
173	N-(테트라하이드로피란-4-일페틸)-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR (용매): 분무기 3.5kV, 스카머 30V; 탐침 250°C: 380 (MH+).
174	N-(시클로프로필페틸)-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV, 스카머 30V; 탐침 250°C: 336 (MH+).
175	N-(시클로헥실페틸)-6-(3,5-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV, 스카머 30V; 탐침 250°C: 460 (MH+).
176	N-(테트라하이드로피란-4-일페틸)-6-(2-메틸-5-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 8.899 (s br, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.10 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.83-1.68 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.27-1.10 (m, 2H). EI+: TSO 700; 공극원 180°C; 70 V; 200 V; 427 (M ⁺); 412; 313.
177	N-(시클로부틸페틸)-6-(2-히드록시-5-클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV, 스카머 30V; 탐침 250°C: 400 (MH+).

실시예 196: N-(5-옥소-피롤리딘-3-일페틸)-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드



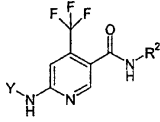
PS-카르보디이미드 (0.305 g, 0.4 mmol, 부하 1.31 mmol/g, ex 아르코넛 테크놀로지스사) 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (0.046 g, 0.34 mmol)을 무수 디클로로메탄 (5 ml) 중 6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-(트리플루오로메틸)-니코틴산 (실명 20)(0.08 g, 0.22 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수지를 여과하고, 디클로로메탄으로 반복 세척하고, 이어서 용매를 진공하에 제거하였다. 고체 잔류물을 무수 N-메틸피롤리돈 (1 ml)에 용해시키고, 4-아미노메틸-피롤리딘-2-온 (23 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 용액을 밀봉 튜브에서 마이크로파 조사하에 30 분동안 140°C (전력 = 50W)에서 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, K₂CO₃ 10% 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 시메트리 (Symmetry) C₁₈ 컬럼상의 정제용 HPLC를 통해, 물/TFA 각각 99.9:0.1 (A) 및 CH₃CN/TFA 각각 99.9:0.1 (B)의 용매계를 5% B (3 분); 5% B → 95% B (11 분); 95% B (1 분); 95% B → 5% B (2 분)의 구배로 이용하는 구배 용출에 의해 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 그의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하고, 이를 디클로로메탄에 현탁시키고 0.5 N NaOH로 처리하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다 (42 mg, 수율 = 47%).

ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탐침 250°C: 447(MH+).

표 12

표 12에 기재된 실시예 178 내지 201의 화합물은 실시예 104 (방법 A), 실시예 105 (방법 B) 및 실시예 106 (방법 C)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 이용된 방법은 3번째 컬럼에 나타난다.

표 12-1.



실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS
178	N-(3-클로로헥실)에틸-6-페닐아미노-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 392 (MH+).
179	N-(3-클로로부틸-6-페닐아미노-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 336 (MH+).
180	N-(3-이소부틸-6-페닐아미노-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 338 (MH+).
181	N-(3-디메틸아미노-2,2-디에틸-프로펠)-6-(3-클로로-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 429 (MH+).
182	N-(3-히드록시-2,2-디에틸프로펠)-6-(3-클로로-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 402 (MH+).
183	N-(2-메톡시-2-에틸-프로펠)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 402 (MH+).
184	N-(1,4]디옥산-2-일)에틸-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQ4; 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐침 250°C: 416 (MH+).

표 12-2.















실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS
185	N-(피페리딘-2-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 427 (MH+).
186	N-(1-벤질-5-옥소-피롤리딘-3-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 503 (MH+).
187	N-(5-옥소-피롤리딘-3-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 413 (MH+).
188	N-메틸카르바모일메틸-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 387 (MH+).
189	N-(1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 427 (MH+).
190	N-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 455 (MH+).
191	N-(2,2-디메틸-1,3,1,3-디옥솔란-4-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA: 분무기 3.5kV; 스카미 30V; 탐질 250°C: 430 (MH+).

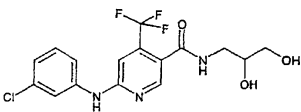
표 12-3.

실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS
192	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(2-플루오로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS ESI Pos: AQA, 분무기 3.5kV; 스카너 30V; 탈침 250°C: 398 (MH ⁺).
193	N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-6-(4-플루오로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA, 분무기 3.5kV; 스카너 30V; 탈침 250°C: 398 (MH ⁺).
194	N-(3-디메틸아미노-2-2-디메틸프로판)-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA, 분무기 3.5kV; 스카너 30V; 탈침 250°C: 463 (MH ⁺).
195	N-(1,4-디옥산-2-일메틸)-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA, 분무기 3.5kV; 스카너 30V; 탈침 250°C: 450 (MH ⁺).
196-완전 기체를 위해 상기 참조	N-(5-옥소-피롤리딘-3-일메틸)-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA, 분무기 3.5kV; 스카너 30V; 탈침 250°C: 447 (MH ⁺).
197	N-메틸카르바모일메틸-6-(2,4-디클로로페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	D			ESI Pos: AQA, 분무기 3.5kV; 스카너 30V; 탈침 250°C: 421 (MH ⁺).

표 12-4.

실시예 번호	화학명	방법	Y	R ²	¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS
198	N-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			¹ H NMR(용매) ppm 및(또는) MS ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탐침 250°C; 464 (MH+).
199	N-(4-트리플루오로메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	B			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탐침 250°C; 460 (MH+).
200	N-(4-트리플루오로메틸-6-(2-일메틸)-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			ESI+: TSQ 700; 공급원 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺).
201	N-(4-트리플루오로메틸-6-(2-일메틸)-5-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드	A			ESI Pos: AQA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탐침 250°C; 431 (MH+).

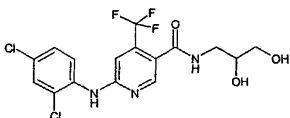
실시예 202: N-(2,3-디히드록시-프로필)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드



N-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-6-(3-클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드 (실시예 191)(30 mg, 0.07 mmol)를 테트라히드로푸란 (4 ml)에 용해시키고, Et₂O/HCl (3 ml) 존재하에 밤새 주위 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (27 mg, 수율 = 99%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.90 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.41 (t br, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.50 (ddd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.03 (ddd, 1H); 3.65-3.30 (m, 7H); 3.14 (ddd, 1H).
MS m/z (ESI+): AQA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탐침 250°C: 390 (MH+).

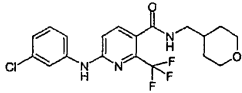
실시예 203: N-(2,3-디히드록시-프로필)-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드



N-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸)-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-트리플루오로메틸-니코틴아미드 (실시예 199)(40 mg, 0.09 mmol)로부터 출발하여 실시예 202에 기재된 바와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하고, 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 수율 = 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (s br, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.11 (t br, 1H); 7.05 (s, 1H); 3.89 (s br, 1H); 3.77 (s br, 1H); 3.59-3.47 (m, 3H); 3.42 (ddd, 1H).
MS m/z (ESI+): AQA; 분무기 3.5kV; 스카머 30V; 탐침 250°C: 424 (MH+).

실시예 204: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-2- 트리플루오로메틸-니코틴아미드



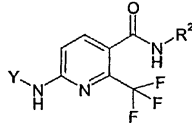
N-메틸 모르폴린 (0.14 ml, 1.27 mmol, 2.5 당량), 1-히드록시-벤조트리아졸 (110 mg, 0.76 mmol, 1.5 당량), N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (120 mg, 0.61 mmol, 1.2 당량) 및 테트라히드로피란-4-일메틸 아민 (77 mg, 0.66 mmol, 1.3 당량)을 무수 DCM (12 ml) 중 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-트리플루오로메틸-니코틴산 히드록로라이드 (180 mg, 0.51 mmol, 1.0 당량)의 용액에 순서대로 첨가하고, 주위 온도에서 12 시간동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하고, 포화 수용액 NaHCO₃ (20 ml x 2 회) 및 염수 (25 ml)로 차례로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축하여 흑색 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카겔, 용출액 구배: 헥산/에틸 아세테이트 1:9부터 순수한 에틸 아세테이트까지). 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (130 mg, 수율 = 61%).

EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 413 (M+); 315; 299.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.48(t br, 1H); 8.02(dd, 1H); 7.72(d, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.31(dd, 1H); 7.09(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.89(m, 2H); 3.27(m, 2H); 3.09(dd, 2H); 1.75(m, 1H); 1.60(m, 2H); 1.20(m, 2H).

표 13

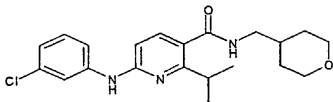
표 13에 기재된 실시예 205 내지 209의 화합물은 적절한 출발 물질로부터 설명 25 내지 29에 기재된 중간체와 유사한 방식으로 제조된 유사한 중간체를 통해 실시예 204에 기재된 바와 같이 제조되었다.

표 13.



실시예 번호	화학명	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
205	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-2-트리플루오로메틸-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 411(M+.), 315, 299. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.38(t br, 1H); 8.01(dd, 1H); 7.72(d, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.32(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.05(dd, 2H); 1.77-1.57(m, 5H); 1.57-1.41(m, 1H); 1.30-1.10(m, 3H); 1.02-0.83(m, 2H).
206	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-2-트리플루오로메틸-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 383 (M+.); 315; 299. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.40(t br, 1H); 8.00(dd, 1H); 7.71(d, 1H); 7.50(dd, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.21(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.00(m, 2H); 1.95-1.68(m, 4H).
207	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-2-트리플루오로메틸-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 397 (M+.); 315; 299. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.42(t br, 1H); 8.02(dd, 1H); 7.71(d, 1H); 7.52(dd, 1H); 7.33(dd, 1H); 7.09(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.14(dd, 2H); 2.08(m, 1H); 1.76-1.43(m, 6H); 1.32-1.16(m, 2H).

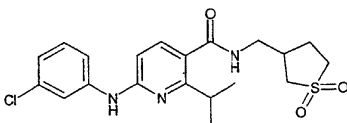
실시예 208: 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드



N-메틸 모르폴린 (0.14 ml, 1.27 mmol, 2.5 당량), 1-히드록시-벤조트리아졸 (100 mg, 0.74 mmol, 1.5 당량), N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (115 mg, 0.6 mmol, 1.2 당량)를 무수 DCM (5 ml) 중 6-(3-클로로-페닐아미노)-2-이소프로필-니코틴산 히드록로라이드 (설명 35)(0.16 g, 0.49 mmol, 1.0 당량)의 용액에 차례로 첨가하였다. 1 시간동안 실온에서 교반한 후에, 테트라히드로피란-4-일메틸 아민 (77 mg, 0.66 mmol, 1.3 당량)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)에 용해시키고, NaHCO₃ 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축하여 고체를 얻고, 이를 헥산/디에틸 에테르 9:1로 분쇄하고 여과하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (170 mg, 수율 = 89%).

EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 387(M+.), 289, 273, 243.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.39(s, 1H); 8.29(dd, 1H); 8.21(t br, 1H); 7.50(d, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.65(d, 1H); 3.86(m, 2H); 3.45(m, 1H); 3.27(m, 2H); 3.10(dd, 2H); 1.76(m, 1H); 1.60(m, 2H); 1.22(d, 6H); 1.29-1.12(m, 2H).

실시예 209: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로티오펜-3-일메틸)-2-이소프로필-니코틴아미드



6-(3-클로로-페닐아미노)-2-이소프로필-니코틴산 히드록로라이드 (설명 35)(166 mg, 0.5 mmol, 1.0 당량), 1-히드록시-벤조트리아졸 (100 mg, 0.74 mmol, 1.5 당량), PS-디시클로헥실카르보다이미드 (760 mg, 1.0 mmol, 2.0 당량, 부하 = 1.31 mmol/g) 및 PS-디이소프로필에틸아민 (154 mg, 0.6 mmol, 1.2 당량, 부하 = 3.88 mmol/g)의 혼합물을 실

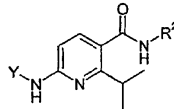
온에서 밤새 교반하였다. 수지를 여과하고, DCM 및 테트라히드로푸란 (30 ml)으로 세척하고, 그 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 무수 THF 2.5 ml에 용해시키고, 그후 C-(1,1-디옥소-테트라히드로-7⁶-티오펜-3-일메틸 아민 (108 mg, 0.72 mmol, 1.44 당량) 및 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 헥사플루오로포스페이트 (53 μ l)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조사하의 140°C에서 20 분동안 가열하고, 용매를 진공하에 제거하고, 그 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 ml) 및 5% Na₂CO₃ (수성)(20 ml)에 용해시켰다. 그후, 유기 상을 염수 (20 ml)로 세척하고 진공하에 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다 (실리카겔, 용출액: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0.3). 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (140 mg, 수율 = 66%).

EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 421 (M+); 273.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.41(s, 1H); 8.36(t br, 1H); 8.28(dd, 1H); 7.55(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.67(d, 1H); 3.49-3.15(m, 5H); 3.07(m, 1H); 2.85(dd, 1H); 2.63(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.86(m, 1H); 1.09(d, 6H).

표 14

적절한 출발 물질로부터 설명 30 내지 35에 기재된 중간체와 유사한 방식으로 제조된 유사 중간체를 통해 실시예 208 및 209에 기재된 바와 같이 표 14에 기재된 모든 실시예를 제조하였다. 특히, 실시예 210 내지 214 및 216 내지 218의 화합물은 실시예 208에 기재된 바와 동일한 실험 절차에 따라 제조되는 반면, 실시예 215 및 219의 화합물은 실시예 210에 기재된 바와 동일한 실험 절차따라 제조되었다.

표 14-1.



실시예 번호	화학명	Y	R ²	¹ H NMR (용매) ppm 및(또는) MS
210	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-2-이소프로필-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 371(M+), 289, 273. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.38(s, 1H); 8.29(dd, 1H); 8.19(t br, 1H); 7.48(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.66(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.13(dd, 2H); 2.16-2.04(m, 1H); 1.76-1.42(m, 6H); 1.32-1.19(m, 2H); 1.22(d, 6H).

표 14-2.









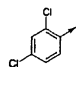
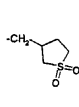








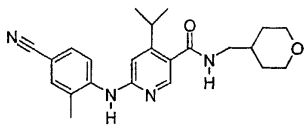
211	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-2-이소프로필-니코틴아미드			<p>EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 385(M+.), 289, 273. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.37(s, 1H); 8.28(dd, 1H); 8.14(t br, 1H); 7.49(d, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.90(dd, 1H); 6.65(d, 1H); 3.45(m, 1H); 3.05(dd, 2H); 1.76-1.56(m, 4H); 1.57-1.43(m, 1H); 1.22(d, 6H); 1.22-1.10(m, 4H); 0.94(m, 2H).</p>
212	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-2-이소프로필-니코틴아미드			<p>EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 391 (M+.); 356; 322; 307. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.52(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.15(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.47(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.86(d, 1H); 3.39(m, 1H); 3.23(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.06-1.63(m, 6H); 1.13(d, 6H).</p>
213	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-2-이소프로필-니코틴아미드			<p>EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 405 (M+.); 370; 307; 288. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.19(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.48(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 3.39(m, 1H); 3.13(dd, 2H); 2.11(m, 1H); 1.75-1.41(m, 6H); 1.23(m, 2H); 1.14(d, 6H).</p>
214	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-2-이소프로필-니코틴아미드			<p>EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 421 (M+.); 386; 307; 288; 271. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.20(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.51(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 3.85(m, 2H); 3.39(m, 1H); 3.26(m, 2H); 3.10(dd, 2H); 1.75(m, 1H); 1.60(m, 2H); 1.28-1.07(m, 2H); 1.13(d, 6H).</p>

표 14-3.

215	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로티오펜-3-일메틸)-2-이소프로필-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 455 (M+), 420, 307. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.14(d, 1H); 7.51(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.32(d, 1H); 6.78(d, 1H); 3.40-3.10(m, 5H); 3.04(m, 1H); 2.80(dd, 1H); 2.63(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.09(d, 6H).
216	6-(3-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-2-이소프로필-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 341 (M+); 257. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.15(t br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.46(d, 1H); 7.34-7.21(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.65(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.23(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.07-1.64(m, 6H); 1.21(d, 6H).
217	6-(3-플루오로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-2-이소프로필-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 355 (M+); 273; 257; 227. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.19(t br, 1H); 8.01(ddd, 1H); 7.47(d, 1H); 7.34-7.22(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.66(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.14(dd, 2H); 2.11(m, 1H); 1.76-1.43(m, 6H); 1.25(m, 2H); 1.22(d, 6H).
218	6-(3-플루오로-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-2-이소프로필-니코틴아미드			EI; TSQ 700; 공급원 180 C; 70 V; 200 uA: 371 (M+); 273; 257; 227. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.39(s, 1H); 8.20(t br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.50(d, 1H); 7.34-7.20(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.66(d, 1H); 3.84(m, 2H); 3.45(m, 1H); 3.36-3.00(m, 2H); 3.11(dd, 2H); 1.76(m, 1H); 1.61(m, 2H); 1.33-1.04(m, 2H); 1.21(d, 6H).
219	6-(3-플루오로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로티오펜-3-일메틸)-2-이소프로필-니코틴아미드			ESI POS, 분무기 3,5 KV / 공급원: 30V / 탐침: 250 C: 406 (MH+). ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.44(s, 1H); 8.36(t br, 1H); 8.00(ddd, 1H); 7.55(d, 1H); 7.35-7.22(m, 2H); 6.68(m, 1H); 6.67(d, 1H); 3.35-3.14(m, 5H); 3.07(m, 1H); 2.85(dd, 1H); 2.64(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.86(m, 1H); 1.22(d, 6H).

실시예 220: 6-(4-시아노-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드

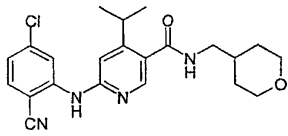


1,4-디옥산 (1 ml) 중 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg), 4-아미노-3-메틸 벤조니트릴 (2 당량), 탄산세슘 (168 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃)(3.4 mg), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (크산트포스(Xantphos))(2.3 mg)의 혼합물을 마이크로파 조건하의 150°C 에서 30 분동안 조사하였다. 추가량의 탄산세슘 (168 mg), Pd₂(dba)₃ (3.4 mg) 및 크산트포스 (2.3 mg)를 첨가하고, 이 혼합물을 다시 150°C의 마이크로파 조건에 30 분동안 적용하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 그 혼합물을 물로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 건조시키고 (황산나트륨), 용매를 감압하에 제거하였다. MDAP를 사용하여 잔류물을 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다.

NMR (MeOD) δ 1.25(6H, d), 1.29-1.43(2H, m), 1.70(2H, d), 1.81-1.93(1H, m), 2.3393H, s), 3.21-3.50 (5H, m), 3.98 (2H, dd), 7.01 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.55 (1H, bs), 8.02 (1H, d), 8.09 (1H, s)

LC/MS, t = 2.89 분, 분자식 C₂₃H₂₈N₄O₂와 일치하는 [MH⁺] = 393을 나타내는 분자 이온.

실시예 221: 6-(5-클로로-2-시아노-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드

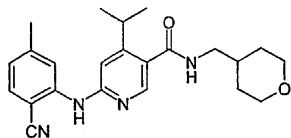


6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드(설명 8)(100 mg), 2-아미노-4-클로로벤조니트릴 (61 mg), 탄산세슘 (154 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (3.2 mg), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸 크산텐(크산트포스)(2.2 mg) 및 디옥산 (1 ml)의 혼합물을 질소하에서 24 시간동안 환류하에 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 불용성 물질을 여과하여 에틸 아세테이트로 세척하였다. 그 여액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄한 다음 메탄올로부터 재결정화함으로써 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (53 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 1.2-1.3 (2H, m), 1.21 (6H, d), 1.62 (2H, d), 1.77 (1H, m), 3.15 (2H, t), 3.29 (2H, t), 3.33 (1H, m), 3.86 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.46 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.79 (1H, t), 9.00 (1H, s), 9.74 (1H, s).

LC/MS t = 2.3 분, 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂와 일치하는 [MH⁺] 413.

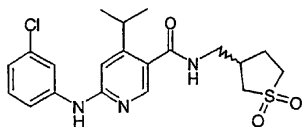
실시예 222: 6-(2-시아노-5-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드



실시예 221과 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg) 및 2-아미노-4-메틸벤조니트릴 (44.5 mg)로부터 표제 화합물 (38 mg)을 수득하였다.

LC/MS t = 1.9 분, 분자식 C₂₃H₂₈N₄O₂와 일치하는 [MH⁺] 393.

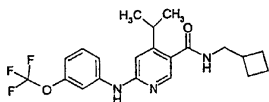
실시예 223: 6-(3-클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로-1 β -티오펜-3-일메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드



실시예 50에 기재된 바와 유사한 방식으로, 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴산 (설명 13)(30 mg) 및 C-(1,1-디옥소-테트라히드로-1 β -티오펜-3-일)-메틸아민 히드로클로라이드 (문헌[Argyle et al, J Chem Soc(C), 1967, 2156])(23 mg)로부터 표제 화합물 (32 mg)을 수득하였다.

LC/MS t = 3.0 분, C₂₀H₂₄³⁵ClN₃O₃S와 일치하는 [MH⁺] 422.

실시예 224: N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-6-(3-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-니코틴아미드



실시예 6과 유사한 방식으로, 6-클로로-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 6)(80 mg) 및 3-트리플루오로메톡시아닐린 (0.5 ml)으로부터 표제 화합물 (41 mg)을 수득하였다.

LC/MS, t = 3.73 분, 분자식 C₂₁H₂₄F₃N₃O₂와 일치하는 [MH⁺] = 408을 나타내는 분자 이온.

표 15

실시에 225 내지 233을 컬럼 4에 기재된 방법으로 제조하고 컬럼 5에 기재된 절차로 정제하였다.

제조 방법 G: 실시에 75의 제법과 같음.

제조 방법 J: 실시에 46의 제법과 같음.

정제 방법 E: 질량에 기초한 자동정제 기술.

정제 방법 H: 바이오티지 호리즌.

표 15-1.

실시에 번호	화합물 명칭	화합물 구조	제조 방법	정제 방법	1. 계류 시간 (분) 2. [MH ⁺] 3. 분자식
225	6-(2,3-디플루오로-4-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라하드로-피란-4-일메틸)-나코틴아미드		G	E	2.82 분 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
226	6-(3,5-메스-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라하드로-피란-4-일메틸)-나코틴아미드		G	E	3.60 분 490 C ₂₃ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₂
227	6-(2,4-디플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라하드로-피란-4-일메틸)-나코틴아미드		G	E	2.70 분 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
228	6-(3-에틸닐-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라하드로-피란-4-일메틸)-나코틴아미드		G	E	2.88 분 378 C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂
229	6-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-나코틴아미드		G	E	3.82 424 C ₂₇ H ₂₆ F ₄ N ₃ O

표 15-2.

230	6-(3-시아노-4-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드		J	H	2.90 393 C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
231	6-(3-시아노-4-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드		J	조생성물의 에틸 아세테이트 분쇄	2.80 397 C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂
232	6-(3-브로모-4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드		J	조생성물의 에테르 분쇄	3.60 516 C ₂₂ H ₂₅ ⁷⁹ Br ⁷⁹ F ₃ N ₄ O ₃
233	6-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		J	H	3.58 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ¹⁹ F ₃ N ₃ O

표 16

표 16에서의 실시예 234 내지 279를 컬럼 4에 기재된 방법 및 반응 시간으로 제조하고 컬럼 5에 기재된 절차로 정제하였다.

방법 G: 실시예들을 실시예 75와 같이 제조함.

방법 K: 실시예들을 실시예 221과 같이 제조함.

정제 방법 E: 질량에 기초한 자동정제 기술.

정제 방법 H: 바이오티지 호리즌.

정제 방법 L: 반응물을 증발시키고 1:1 DCM/MeOH 중에 용해시키고 여과하고 증발시키고, 그 잔류물을 MeOH로 분쇄함.

표 16-1.

실시예 번호	명칭	구조	방법/ 반응 시간	정제 방법	RT (분), (MH+) 일치하는 분자식
234	6-(5-브로모-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30 분	E	3.0 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁸ BrN ₃ O ₂
235	6-(2-브로모-5-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 1시간	E	3.0 450 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₂
236	6-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30 분	E	3.2 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
237	6-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 1시간	E	3.4 456 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClF ₃ N ₃ O ₂

표 16-2.

238	6-(2-브로모-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 1시간	E	3.4 500 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₃ O ₂
239	6-(3-브로모-4-시아노-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.10 459 C ₂₂ H ₂₆ ⁸¹ BrN ₄ O ₂
240	6-(2-브로모-4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.40 518 C ₂₂ H ₂₈ ⁸¹ BrF ₃ N ₃ O ₃
241	6-(3-클로로-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	2.29 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
242	6-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.06 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂

표 16-3.

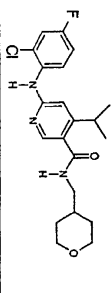
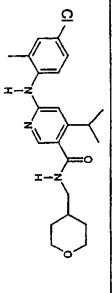
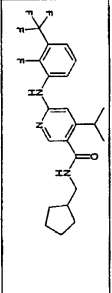
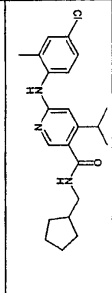
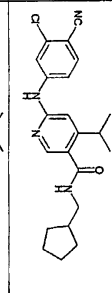
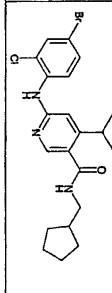
243	6-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	2.86 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
244	6-(4-클로로-2-에틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	2.90 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
245	6-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	3.72 424 C ₂₂ H ₂₈ F ₄ N ₃ O
246	6-(2-에틸-4-클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	3.50 386 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O
247	6-(3-클로로-4-시아노-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	3.68 397 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ CN ₃ O
248	6-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-N-시클로헥실메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	E	3.91 450 C ₂₁ H ₂₈ ⁷⁹ Br ³⁵ CN ₃ O

표 16-4.

249	N-시클로부틸메틸-6-(2,4-디플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	F	3.24 360 C ₂₀ H ₂₃ F ₂ N ₃ O
250	N-시클로부틸메틸-6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	F	3.75 392 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
251	N-시클로부틸메틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	1:1 DCM 에테르로의 분쇄에 의해 조생성물을 정제함	3.89 392 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
252	N-시클로부틸메틸-6-(2,3-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.68 392 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
253	6-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	F	3.37 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClF ₂ N ₃ O

표 16-5.

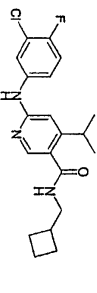
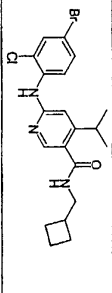
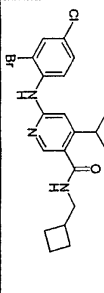
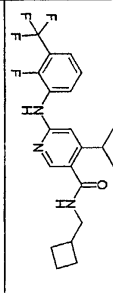
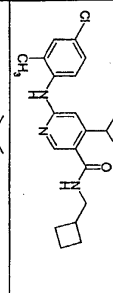
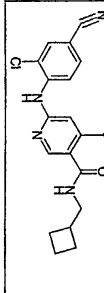
254	6-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.63 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
255	6-(4-브로모-2-클로로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.81 436 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ B ₁ ³⁵ ClN ₃ O
256	6-(2-브로모-4-클로로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.75 436 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ B ₁ ³⁵ ClN ₃ O
257	N-시클로부틸메틸-6-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-니코틴아미드)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.64 410 C ₂₁ H ₂₃ F ₄ N ₃ O
258	6-(4-클로로-2-메틸-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.35 372 C ₂₁ H ₂₆ ³⁵ ClN ₃ O
259	6-(2-클로로-4-시아노-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		K 3시간	L	3.41 383 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O

표 16-6.

260	6-(4-시아노-2-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		K 4시간	L	3.32 367 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O
261	6-(4-시아노-2-메틸-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		K 4시간	L	3.24 363 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O
262	6-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		K 4시간	E	3.86 426 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClF ₃ N ₃ O
263	N-시클로부틸메틸-6-(3,5-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	4.01 392 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
264	N-시클로부틸메틸-6-(2,5-디클로로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.78 392 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
265	N-시클로부틸메틸-6-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.57 380 C ₂₀ H ₂₃ F ₂ N ₃ O

표 16-7.

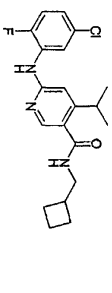
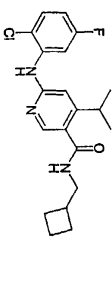
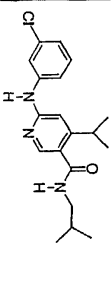
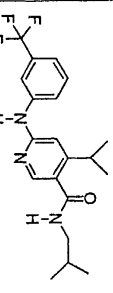
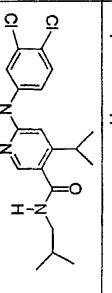
266	6-(6-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.62 376 C ₂₀ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O
267	6-(2-클로로-5-플루오로-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.56 376 C ₂₀ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O
268	6-(3-클로로-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	3.28 346 C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ O
269	N-이소부틸-4-이소프로필-6-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-니코틴아미드		G 30분	H	3.53 380 C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₃ O
270	6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	3.72 380 C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O

표 16-8.

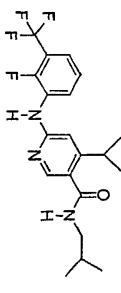
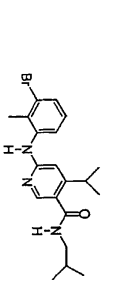
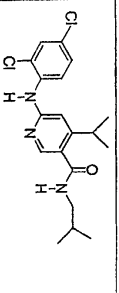
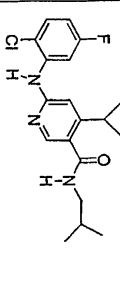
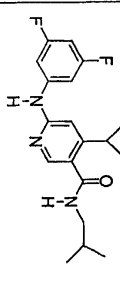
271	6-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-나코틴아미드		G 30분	H	3.37 398 C ₂₀ H ₂₃ F ₄ N ₃ O
272	6-(3-브로모-2-에틸-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-나코틴아미드		G 30분	H	3.44 406 C ₂₀ H ₂₆ ⁸¹ BrN ₃ O
273	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-나코틴아미드		G 30분	H	3.70 380 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O
274	6-(2-클로로-5-플루오로-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-나코틴아미드		G 30분	H	3.60 364 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ ClF ₂ N ₃ O
275	6-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-나코틴아미드		G 30분	H	3.56 348 C ₁₉ H ₂₃ F ₂ N ₃ O

표 16-9.

276	6-(6-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	360 364 C ₁₉ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O
277	6-(3-브로모-페닐아미노)-N-이소부틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분	H	363 392 C ₁₉ H ₂₄ ⁸¹ BrN ₃ O
278	6-(2,4-디클로로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로-1H-티오센-3-일메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분 선명 38로부터	E	32 456 C ₂₀ H ₂₅ ³⁵ C ₂ N ₃ O ₃ S
279	6-(4-브로모-3-플루오로-페닐아미노)-N-(1,1-디옥소-테트라히드로-1H-티오센-3-일메틸)-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30분 선명 38로부터	E	32 484 C ₂₀ H ₂₅ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₃ S

표 17

표 17에서의 실시예를 컬럼 4에 기재된 방법 및 반응 시간으로 제조하고 컬럼 5에 기재된 절차로 정제하였다.

방법 G: 실시예들을 실시예 75와 같이 제조함.

방법 K: 실시예들을 실시예 221과 같이 제조함.

정제 방법 E: 질량에 기초한 자동정제 기술.

정제 방법 H: 바이오티지 호리즌.

표 17-1.

실시예 번호	명칭	구조	방법/ 반응 시간	제조 방법	RT (분), (MH+) 일치하는 분자식
280	6-(2-클로로-5-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 1시간	E	3.1 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
281	6-(2-클로로-5-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.0 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
282	6-(2-플루오로-5-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	2.8 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
283	6-(5-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 1시간	E	2.7 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂

표 17-2.

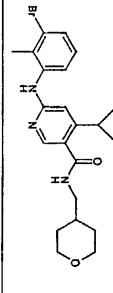
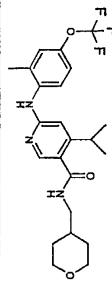
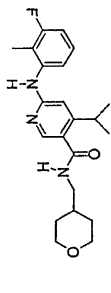
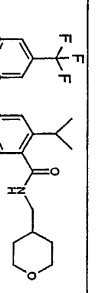
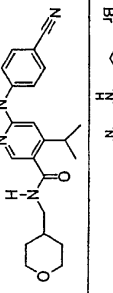
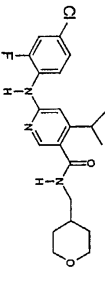
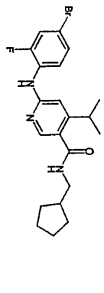
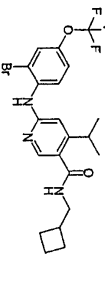
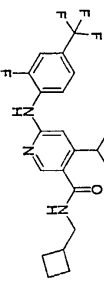
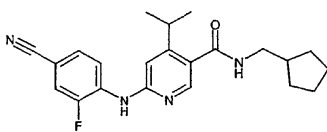
284	6-(3-브로모-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피린-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	2.98 448 C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₂
285	4-이소프로필-6-(2-메틸-4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피린-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.14 452 C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃
286	6-(3-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피린-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	2.70 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
287	6-(3-브로모-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피린-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.59 501 C ₂₂ H ₂₅ ⁸¹ BrF ₃ N ₃ O ₂
288	6-(4-시아노-2-메틸아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로-피린-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30분	E	3.60 490 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂

표 17-3.

289	6-(4-클로로-2-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G 30 분	E	2.72 379 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
290	6-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 30 분	E	3.75 434 C ₂₁ H ₂₆ ⁷⁹ BrFN ₃ O
291	6-(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-시클로부틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드		G 1시간	H	3.84 486 C ₂₁ H ₂₃ ⁷⁹ BrF ₃ N ₃ O
292	N-시클로부틸메틸-6-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-니코틴아미드		K 8시간	E	3.71 410 C ₂₁ H ₂₃ F ₄ N ₃ O

실시예 293: 6-(4-시아노-2-플루오로-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드

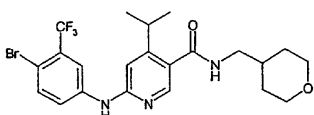


실시예 221과 유사한 방식으로, 6-클로로-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 (설명 10) 및 4-시아노-2-플루오로-아닐린으로부터 제조하여 표제 화합물 (16 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, d), 1.23 (2H, m), 1.51-1.68 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.17 (2H, s), 4.11 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.72 (1H, t), 9.37 (1H, s).

LC/MS t = 3.4 분, [MH⁺] 381, 분자식 C₂₂H₂₅FN₄O와 일치.

실시예 294: 6-(4-브로모-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

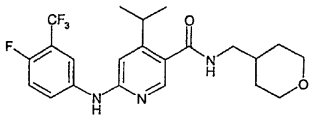


1,4-디옥산 (1 ml) 중 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg), 4-브로모-3-트리플루오로메틸 (랑캐스터사, 162 mg), 메탄술폰산 (44 μ l)의 혼합물을 180°C의 마이크로파 조건하에서 30 분동안 조사하였다. 1,4-디옥산을 감압하에 제거한 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml) 및 염수(2 ml)에 분배하고, 수층을 분리하였다. 유기층을 감압하에 증발시키고, 바이오티지 호리즌 시스템을 이용하여 잔류물을 정제하였다. 정제로 표제 화합물을 백색 고체 (47mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.16-1.23 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.38-8.42 (2H, m), 9.70 (1H, s).

LC/MS t = 3.5 분, [MH⁺] 500, 분자식 C₂₂H₂₅⁷⁹BrF₃N₃O₂와 일치.

실시예 295: 6-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

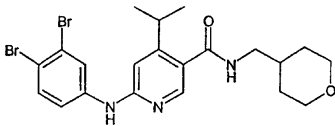


실시예 294와 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8) 및 4-플루오로-3-트리플루오로메틸아닐린 (랑캐스터사, 120 mg)으로부터 제조하였다. 에테르로의 분쇄로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (121 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.09-1.24 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, t), 9.60 (1H, s).

LC/MS t = 3.3 분, [MH⁺] 440, 분자식 C₂₂H₂₅F₄N₃O₂와 일치.

실시예 296: 6-(3,4-디브로모-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

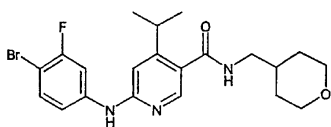


실시예 294와 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8) 및 3,4-디브로모아닐린 (169 mg)으로부터 제조하였다. 바이오티지 호리즌 시스템을 이용하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (76 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.09-1.23 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.38 (2H, t), 9.52 (1H, s).

LC/MS t = 3.5 분, [MH⁺] 510, 분자식 C₂₁H₂₅⁷⁹Br₂N₃O₂와 일치.

실시예 297: 6-(4-브로모-3-플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

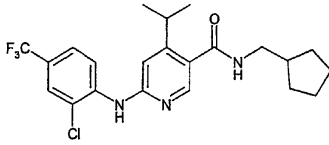


실시예 294와 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8) 및 4-브로모-3-플루오로-아닐린 (128 mg)으로부터 제조하였다. 에테르로의 분쇄로 표제 화합물을 백색 고체 (88 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.15-1.25 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, t), 9.64 (1H, s).

LC/MS t = 3.3 분, $[MH^+]$ 450, 분자식 $C_{21}H_{25}F^{79}BrN_3O_2$ 와 일치

실시예 298: 6-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드

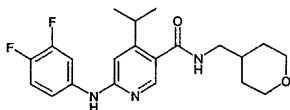


실시예 294와 유사한 방식으로, 6-클로로-N-시클로펜틸메틸-4-이소프로필-니코틴아미드 및 2-클로로-4-트리플루오로메틸아닐린으로부터 제조하여 표제 화합물 (30 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.18 (8H, m), 1.50-1.68 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.37 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.80 (1H, s).

LC/MS t = 4.0 분, $[MH^+]$ 440, 분자식 $C_{22}H_{25}^{35}ClF_3N_3O$ 와 일치.

실시예 299: 6-(3,4-디플루오로-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

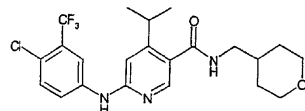


1,4-디옥산 (1 ml) 중 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg), 3,4-디플루오로아닐린 (랑캐스터사, 87 mg), 메탄술폰산 (44 μ l)의 혼합물을 180°C의 마이크로파 조건하에 30 분동안 조사하였다. 고체를 메탄올에 용해시킨 다음 감압하에 증발시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml) 및 염수 (2 ml)에 분배하면, 고체가 계면에 잔류하였다. 고체를 여과 제거하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세척하여 표제 화합물 (43 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.16-1.25 (8H, d,m), 1.60-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.85 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.37 (1H, q), 7.97 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.45 (1H, t), 9.80 (1H, s).

LC/MS t = 3.0 분, $[MH^+]$ 390, 분자식 $C_{21}H_{25}F_2N_3O_2$ 와 일치.

실시예 300: 6-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

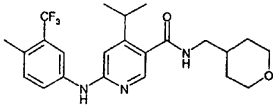


실시예 291과 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg) 및 4-클로로-3-트리플루오로메틸-아닐린 (랑캐스터사, 131 mg)으로부터 제조하였다. 에테르로의 분쇄로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (79 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.16-1.24 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, t), 9.70 (1H, s).

LC/MS t = 3.5 분, $[MH^+]$ 456, 분자식 $C_{22}H_{25}^{35}ClF_3N_3O_2$ 와 일치.

실시예 301: 6-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

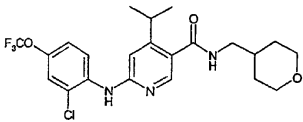


실시예 291과 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg) 및 4-메틸-3-트리플루오로메틸아닐린 (랑캐스터사, 118 mg)으로부터 제조하였다. 에테르의 분쇄로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (105 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.15-1.24 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.76 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, t), 9.45 (1H, s).

LC/MS t = 3.2 분, [MH⁺] 436, 분자식 C₂₃H₂₈F₃N₃O₂와 일치.

실시예 302: 6-(2-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

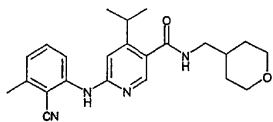


실시예 291과 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg) 및 2-클로로-4-트리플루오로메톡시아닐린 (아크로스사(Acros), 142 mg)으로부터 제조하였다. 실험의 개시 부분에 상세 설명된 바이오티지 호리즌 시스템을 이용하고 에테르의 분쇄로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (20 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.16-1.23 (8H, d,m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.84 (2H, d), 7.09 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.38 (1H, t), 8.66 (1H, s).

LC/MS t = 3.4 분, [MH⁺] 472, 분자식 C₂₂H₂₅³⁵ClF₃N₃O₃와 일치.

실시예 303: 6-(2-시아노-3-메틸-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

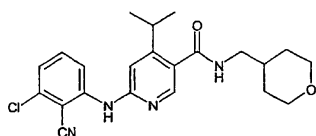


실시예 221과 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg) 및 2-시아노-3-메틸아닐린 (플루카사(Fluka), 44 mg)로부터 제조하여 표제 화합물 (60 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.16-1.23 (8H, d,m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.84 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.39 (1H, t), 9.13 (1H, s).

LC/MS t = 2.7 분, [MH⁺] 393, 분자식 C₂₃H₂₈N₄O₂와 일치.

실시예 304: 6-(3-클로로-2-시아노-페닐아미노)-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드



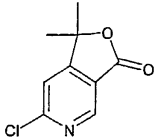
실시에 221과 유사한 방식으로, 6-클로로-4-이소프로필-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드 (설명 8)(100 mg) 및 3-클로로-2-시아노아닐린 (랑캐스터사, 51 mg)으로부터 제조하여 표제 화합물 (64 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.17-1.23 (8H, d,m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.85 (2H, d), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.42 (1H, t), 9.41 (1H, s).

LC/MS t = 2.8 분, [MH⁺] 413, 분자식 C₂₂H₂₅³⁵CIN₄O₂와 일치.

실시에 305: 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-(1-히드록시-메틸-에틸)-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드

1) 6-클로로-1,1-디메틸-1H-푸로[3,4-c]피리딘-3-온

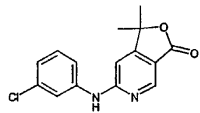


테트라히드로피란 (90 ml) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (알드리치사, 13.44 g)의 용액에 hexan (알드리치사, 80 ml) 중 1.6M 부틸 리튬을 질소하의 -55°C에서 적가하였다. 30 분 후에, 테트라히드로피란 (40 ml) 중 6-클로로니코틴산 (알드리치사, 5 g) 용액을 적가하고, 이 용액을 -71°C에서 2 시간동안 교반하였다. 상기 용액을 아세톤 (23 ml)으로 처리한 다음 실온으로 가온하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 (100 ml)에 용해시키고, 진한 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화하였다. 침전된 백색 고체를 여과 제거하고 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 (4.42 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.65 (6H, s), 8.11 (1H, s), 8.91 (1H, s)

LC/MS t = 2.0 분, [MH⁺] 198, 분자식 C₉H₈³⁵CINO₂와 일치.

2) 6-(3-클로로-페닐아미노)-1,1-디메틸-1H-푸로[3,4-c]피리딘-3-온

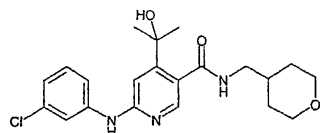


1,4-디옥산 (1 ml) 중 6-클로로-1,1-디메틸-1H-푸로[3,4-c]피리딘-3-온 (100 mg), 3-클로로아닐린 (랑캐스터사, 318 mg), 메탄술폰산 (65 μl)의 혼합물을 180°C의 마이크로파 조건하에서 30 분동안 조사하였다. 고체를 메탄올에 용해시킨 다음, 감압하에 증발시키고, 그 잔류물을 에틸 아세테이트 (5 ml) 및 물 (2 ml)에 분배하고, 수층을 분리하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 에테르의 분쇄로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (30 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ 1.61 (6H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.93 (1H, t), 8.69 (1H, s), 9.96 (1H, s).

LC/MS t = 3.3 분, [MH⁺] 289, 분자식 C₁₅H₁₃³⁵CIN₂O₂와 일치.

3) 6-(3-클로로-페닐아미노)-4-(1-히드록시-메틸-에틸)-N-(테트라히드로피란-4-일메틸)-니코틴아미드



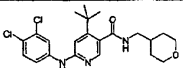
무수 디클로로메탄 (2 ml) 중 4-아미노메틸테트라히드로피란 (콤비-블록스, 인크사(Combi-Blocks, Inc), 60 mg)의 용액에 hexan (알드리치사, 280 μl) 중 2.0M 트리메틸알루미늄을 질소하에 적가하고, 이 용액을 15 분동안 교반하였다. 그후, 무수 디클로로메탄 (2 ml) 중 6-(3-클로로-페닐아미노)-1,1-디메틸-1H-푸로[3,4-c]피리딘-3-온 (70 mg) 용액을 첨가하고, 그 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (3 ml) 중, 4-아미노메틸테트라히드로피란 (80 mg) 및 hexan (380 μl) 중의 2.0M 트리메틸알루미늄의 추가 부분을 첨가하고, 그 혼합물을 48 시간동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 ml) 및 물 (5 ml)에 분배하고, 수층을 분리하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 실험의 개시 부분에 상세설명된 바이오티지 호리즌 시스템을 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체 (40 mg)로서 수득하였다.

NMR (DMSO-d6) δ1.18-1.23 (2H, m), 1.47 (6H, s), 1.62-1.65 (2H, d), 1.80 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.85 (2H, d), 6.06 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.48 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.67 (1H, t), 9.53 (1H, s).

LC/MS t = 3.0 분, [MH⁺] 404, 분자식 C₂₁H₂₆³⁵CIN₃O₃과 일치.

실시예 306

하기 화합물을 설명 15의 중간체로부터 실시예 75에서와 같이 제조하였다.

명칭	구조	방법	정제 방법	RT (분), (MH ⁺) 일치하는 분자식
4-tert-부틸-6-(3,4-디클로로-페닐아미노)-N-테트라히드로-피란-4-일메틸)-니코틴아미드		G	E	3.6 436 C ₂₂ H ₂₇ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₂

본 발명의 화합물을 포함하는 제약 용도를 위한 제제는 다양한 형태로 제조할 수 있으며, 다수의 부형제를 사용할 수 있다. 상기 제제의 예는 하기에 나타내었다.

실시예 307: 흡입용 제제

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체 (1 mg 내지 100 mg)를 계량된 투여 흡입기로부터 에어로졸화시켜 1회 사용시 마다 원하는 양의 약물을 전달하도록 하였다.

실시예 308: 정제 제제

정제/성분	정제 1개 당
1. 활성 성분 (화학식 (I)의 화합물 또는 제약상 허용되는 유도체)	40 mg
2. 옥수수 전분	20 mg
3. 알긴산	20 mg
4. 나트륨 알기네이트	20 mg
5. Mg 스테아레이트	1.3 mg

정제 제제에 대한 절차:

성분 1, 2, 3 및 4를 적합한 혼합기/배합기에서 블렌딩하였다. 각각의 성분을 첨가한 후에, 덩어리를 습윤 과립으로 전환시키는 경도가 될 때까지 충분한 양의 물을 부분으로 나누어 조심스럽게 혼합하면서 블렌드에 첨가하였다. 8번 메쉬(2.38 mm) 스크린을 이용하는 진동 과립기를 통해 습윤 덩어리를 통과시켜 이것을 과립으로 전환시켰다. 이어서, 습윤 과립을 140°F(60°C)의 오븐에서 건조될 때까지 건조시켰다. 건조 과립을 5번 성분으로 윤회시키고, 윤회시킨 과립을 적합한 타정기 상에서 압착하였다.

실시예 309: 비경구용 제제

적절량의 화학식 (I)의 화합물을 폴리에틸렌 글리콜 중에 가열하면서 용해시킴으로써 비경구 투여용 제약 조성물을 제조하였다. 이어서, 이 용액을 주사용 물 (유립 약전; 100 ml까지)로 희석하였다. 이어서, 상기 용액을 0.22 마이크론 막 필터를 통해 여과하여 멸균하고, 멸균 용기에 밀봉하였다.

본 발명이 본원에 상기 기재된 모든 특정 조합 및 바람직한 균을 포함함을 이해할 것이다.

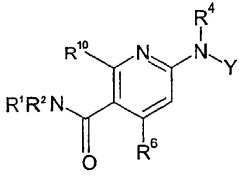
상기 설명 및 청구항이 부분을 이루는 본 출원은 임의의 이후 출원에 관련하여 우선권에 대한 근거로 사용될 수 있다. 이러한 이후 출원의 청구항은 본원에 기재된 임의의 특징 또는 특징의 조합과 연관될 수 있다. 이들은 생성물, 조성물, 방법, 또는 용도 청구항 형태를 취할 수 있고, 제한 없이 하기 청구항을 그예로서 포함할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체.

<화학식 I>



상기 식 중,

Y는 비치환 또는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고;

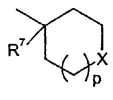
R¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (식 중, m은 0 또는 1임)이거나; 또는

R¹과 R²는 이들이 부착된 N과 함께 임의 치환되는 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R³은 비치환 또는 치환될 수 있는, 4-원 내지 8-원 비방향족 헤테로시클릴 기, C₃₋₈시클로알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₃₋₈시클로알케닐, C₂₋₁₀알키닐 또는 C₃₋₈시클로알키닐, 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬, COCH₃, 또는 SO₂Me로부터 선택되고;

R⁵는  (식 중, p는 0, 1 또는 2이고, X는 CH₂, O 또는 S임)이고;

R⁶은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R¹⁰은 수소이거나, 또는 R¹⁰은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R⁶은 수소이고;

R⁷은 OH, C₁₋₆알콕시, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ 또는 SO_qR⁹이고;

R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

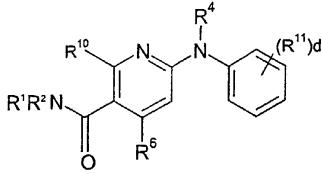
R⁹는 C₁₋₆알킬이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체.

<화학식 Ia>



R¹은 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R²는 (CH₂)_mR³ (식 중, m은 0 또는 1임)이거나; 또는

R¹과 R²는 이들이 부착된 N과 함께, 비치환되거나 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, 술포닐, 메틸술포닐, NR^{8a}R^{8b}, CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ 및 NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있는, 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라히드로피리디닐, 아자핀, 옥사핀, 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐 및 아자티아시클로옥타닐로부터 선택되는 비방향족 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R³은 비치환되거나 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, 술포닐, 메틸술포닐, NR^{8a}R^{8b}, CH₂페닐, NHCOCH₃, (=O), CONHCH₃ 및 NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있는, 2- 또는 3-아제티디닐, 옥세타닐, 티옥세타닐, 티옥세타닐-s-옥시드, 티옥세타닐-s,s-디옥시드, 디옥살라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오펜-s,s-디옥시드, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-s,s-디옥시드, 테트라히드로피리디닐, 디옥사닐, 테트라히드로-티오피란-1,1-디옥시드, 아자핀, 옥사핀, 아자시클로옥타닐, 아자옥사시클로옥타닐, 아자티아시클로옥타닐, 옥사시클로옥타닐, 티아시클로옥타닐, C₃₋₈시클로알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₃₋₈시클로알케닐, C₂₋₁₀알키닐 또는 C₃₋₈시클로알키닐, 또는 R⁵이고;

R⁴는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 할로치환된 C₁₋₆알킬, COCH₃, 또는 SO₂Me로부터 선택되고;

R⁵는 (식 중, p는 0, 1 또는 2이고, X는 CH₂, O 또는 S임)이고;

R⁶은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R¹⁰은 수소이거나, 또는 R¹⁰은 비치환 또는 치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 클로로이고, R⁶은 수소이고;

R⁷은 OH, C₁₋₆알콕시, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ 또는 SO₂R⁹이고;

R^{8a}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R^{8b}는 H 또는 C₁₋₆알킬이고;

R⁹는 C₁₋₆알킬이고;

R¹¹은 C₁₋₆알킬, 할로치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 할로, C₁₋₆알킬술포닐기, -CONH₂, -NHCOCH₃, -COOH, 할로치환된 C₁₋₆알콕시, SO₂NR^{8a}R^{8b} 또는 C₁₋₆알키닐이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

d는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 수소인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 C₁₋₆알킬 또는 수소인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 t-부틸, 이소프로필 또는 CF₃인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 그의 제약 담체 또는 희석제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 8.

치료상 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 칸나비노이드 2 수용체의 활성화에 의해 매개되는 증상을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 증상이 면역 질환, 염증 질환, 통증, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 골관절염 또는 골다공증인 치료 방법.

요약

본 발명은 신규 피리딘 유도체, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 칸나비노이드 수용체의 활성을 증가 또는 감소 시킴으로써 직접 또는 간접적으로 발병되는 질환, 특히 통증 치료에 있어서의 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

색인어

피리딘 유도체, C B2 수용체, 칸나비노이드