



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0049961
(43) 공개일자 2014년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/53 (2006.01) C07D 251/54 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7016890
(22) 출원일자(국제) 2011년11월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/062386
(87) 국제공개번호 WO 2012/074999
국제공개일자 2012년06월07일
(30) 우선권주장
61/417,777 2010년11월29일 미국(US)
61/494,268 2011년06월07일 미국(US)

(71) 출원인
갈레온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 19044 펜실베이니아주 호르삼 위트머 로드 213
(72) 발명자
닥스, 스콧 엘.
미합중국, 19350 펜실베이니아주, 랜드엔버그, 쿠아
일 드라이브 3
우드워드, 리차드
미합중국, 19460 펜실베이니아주, 포에닉스빌, 웰쉬
밸리 로드 2032
뎡, 신
미합중국, 19002 펜실베이니아주, 암브릴, 웨렌 로
드 821
(74) 대리인
특허법인이름

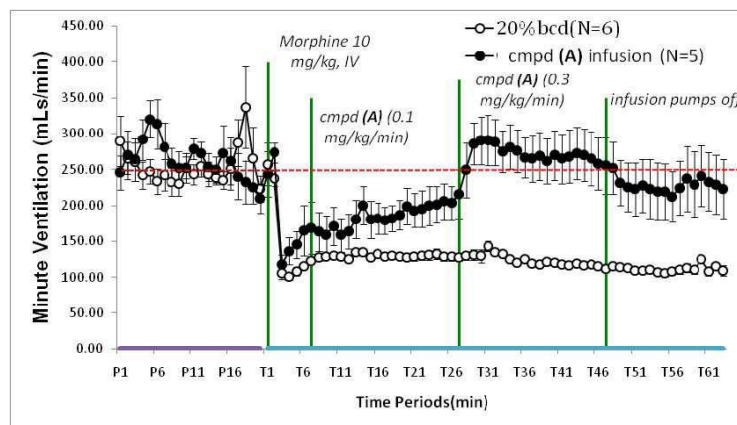
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 호흡 조절 장애 또는 질병의 치료를 위한 호흡 자극제로서의 신규 화합물

(57) 요약

본 발명은 필요로 하는 대상의 호흡 조절 질병 또는 장애를 치료하는 데 유용한 조성물을 포함한다. 본 발명은 또한 필요로 하는 대상의 호흡 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 포함하는데, 그 방법은 대상에게 치료적 유효량의 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 것으로 이루어진다. 본 발명은 또한 필요로 하는 대상의 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 호흡 리듬을 안정화시키는 방법을 포함하며, 그 방법은 대상에게 치료적 유효량의 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 것으로 이루어진다.

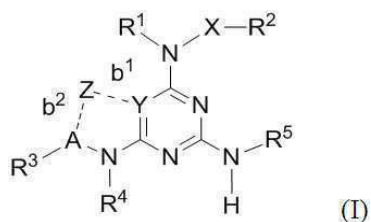
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

적어도 하나의 다음 식 (I)의 화합물 또는 그것의 염을 포함하는 조성물:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 또는 아릴이며;

R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

X는 결합, O 또는 NR^4 이며;

Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 또는 치환된 알케닐인 것인 조성물.

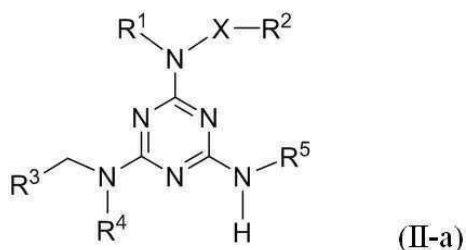
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 또는 아릴인 것인 조성물.

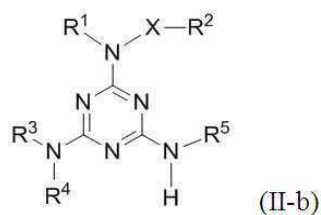
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

(i) Y는 N이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 H이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, A는 CH이고, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (II-a)의 화합물 또는 그것의 염이다:



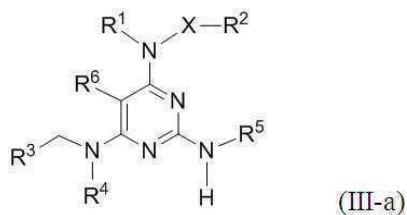
(ii) Y는 N이고, 결합 b^1 은 없으며, Z도 없고, 결합 b^2 는 없으며, A는 결합이고, 본 발명의 화합물은 다음 식 (II-b)의 1,3,5-트리아진 또는 그것의 염이다:



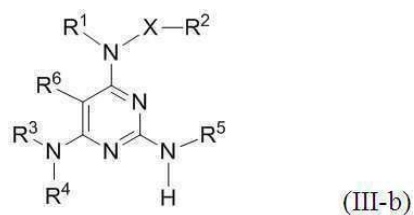
청구항 5

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

(i) Y는 CR⁶이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 H이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (III-a)의 화합물 또는 그것의 염이다:

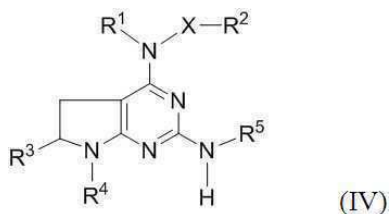


(ii) Y는 CR⁶이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 없고, 결합 b^2 는 없으며, A는 결합이고, 본 발명의 화합물은 식 (III-b)의 피리미딘 또는 그것의 염이다:



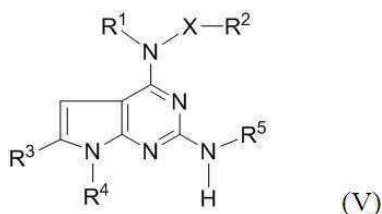
청구항 6

제1항에 있어서, 상기 Y는 C이고, 결합 b^1 은 단일 결합이며, Z는 CH₂이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, A는 CH이고, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (IV)의 화합물 또는 그것의 염인 것인 조성물:



청구항 7

제1항에 있어서, 상기 Y는 C이고, 결합 b^1 은 단일 결합이며, Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이며, A는 C이고, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (V)의 화합물 또는 그것의 염인 것인 조성물:



청구항 8

제4항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

- N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((XX),
 N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((XXII),
 N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((XXV),
 N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((XXVII),
 N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((XXIX),
 N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민((XXXI),
 N-(비스-4,6-(시클로프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민((XXXIII),
 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민((XXXV),
 N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드 (XL),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-히드록실아민((XLI),
 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민((XLIII),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민((XLV),
 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민((XLVII),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민((XLVIII),
 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민((LIII),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민((LV),
 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민((LVII),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민((LXIV),
 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민((LXVIII),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-히드록실아민((LXX),
 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N²,N⁴-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민((LXXII),

N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-히드록실아민((LXXVI),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-히드록실아민((LXXXII),
 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N₂,N₄-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민((LXXXIV),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민((XCI),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민((XCVI),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민((C),
 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((CII
 I),
 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히
 드록실아민((CV),
 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아
 민((CVII),
 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((CIX),
 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((CXI),
 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((CXIII),
 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민((CXV),
 N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-
 N,0-디메틸히드록실아민((CXVII),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진(XLVI),
 N-(4,6-비스-프로필아미노[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진(XLIX),
 그것들의 염 및 혼합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 염은 수소 황산염 또는 염산염인 것인 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 N-(2,6-비스-프로필아미노-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드
 록실아민 또는 그것의 염인 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 염은 수소 황산염 또는 염산염인 것인 조성물.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVI),
 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVIII),
 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXI),
 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXVI),
 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLIX),
 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII),

8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLV),
그것들의 염 및 혼합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 염은 수소 황산염 또는 염산염인 것인 조성물.

청구항 14

제7항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물:

N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O,N-디메틸-히드록실아민((CXLII),

N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민((CLVIII),

N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((CLX),

N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O,N-디메틸-히드록실아민((CLXII),

N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((CLXIV),

N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLV),

N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLVIII),

N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLV),

그것들의 염 및 혼합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 염은 수소 황산염 또는 염산염인 것인 조성물.

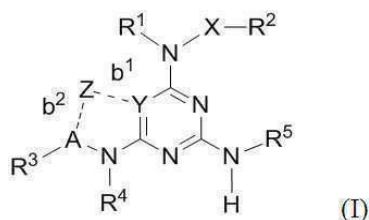
청구항 16

제1항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 17

대상에서 필요로 하는 호흡 조절 장애 또는 질병을 방지 또는 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 상기 대상에게 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체와 적어도 하나의 다음 식 (I)의 화합물 또는 그것의 염을 포함하는 약제학적 제형(formulation)을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실,

또는 아릴이며;

R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

X는 결합, O 또는 NR^4 이며;

Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 호흡 조절 장애 또는 질병은 호흡 저하, 수면 무호흡, 신생아 무호흡, 비만성-저환기 증후군, 원발성 폐포 저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 탄산과잉증 및 만성 폐색성 폐질환(COPD)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때 상기 호흡 저하는 마취약, 진정제, 항불안제, 최면제, 알코올 또는 마약에 의해 유발되는 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 대상에게는 추가로 상기 호흡 장애 또는 질병을 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가의 화합물을 포함하는 조성물이 투여되는 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 화합물은 아세타졸라미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸 프록세테론, 세로토닌 작용성 조절제, 카나비노이드 및 암파킨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 제형은 상기 대상에게 대한 인공 환기 장치 또는 포지티브 기도 압력 장치의 사용과 함께 투여되는 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 22

제17항에 있어서, 상기 대상은 포유류인 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 포유류는 사람인 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 24

제17항에 있어서, 상기 제형은 상기 대상에게 흡입, 국소, 경구, 볼, 직장, 질, 근육 내, 피하, 경피, 척추강 내 또는 정맥 내 경로에 의해 투여되는 것인 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료 방법.

청구항 25

제17항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 호흡 조절 장애

또는 질병의 방지 또는 치료 방법:

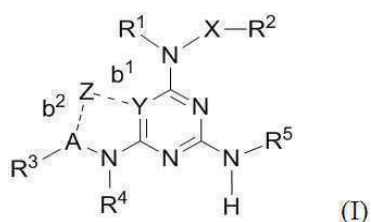
N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(비스-4,6-(시클로프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민((XXXIII),
 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민((XXXV),
 N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드 (XL),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-히드록실아민,
 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민,
 6-(메톡시(메틸)아미노)-N₂-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민,
 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민,
 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민,
 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-히드록실아민,
 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N²,N⁴-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-히드록실아민,
 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N₂,N₄-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민,
 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,

4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-
 N,0-디메틸히드록실아민,
 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진,
 N-(4,6-비스-프로필아미노[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진,
 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올,
 N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민,
 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민,
 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진,
 N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진,
 N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진,
 그것들의 염 및 혼합물.

청구항 26

대상에서 필요로 하는 호홉 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법으로서,

상기 방법은 상기 대상에게 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체와 적어도 하나의 다음 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 제형을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 것인 호홉 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는

군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 또는 아릴이며;

R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

X는 결합, O 또는 NR^4 이며;

Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 탈안정화는 호흡 저하, 수면 무호흡, 신생아 무호흡, 비만성-저환기 증후군, 원발성 폐포 저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 탄산과잉증 및 만성 폐색성 폐질환(COPD)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 호흡 조절 장애 또는 질병과 관련되고, 이때 상기 호흡 저하는 마취약, 진정제, 항불안제, 최면제, 알코올 또는 마약에 의해 유발되는 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 대상에게는 추가로 상기 호흡 장애 또는 질병을 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가의 화합물을 포함하는 조성물이 투여되는 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 화합물은 아세타졸라미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸 프로게스테론, 세로토닌 작용성 조절제, 카나비노이드 및 암파킨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 제형은 상기 대상에게 대한 인공 환기 장치 또는 포지티브 기도 압력 장치의 사용과 함께 투여되는 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 대상은 포유류인 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 포유류는 사람인 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 제형은 상기 대상에게 흡입, 국소, 경구, 볼, 직장, 질, 근육 내, 피하, 경피, 척추강 내 또는 정맥 내 경로에 의해 투여되는 것인 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 안정화시키는 방법.

청구항 34

제26항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 호홉 리듬의 탈 안정화를 방지하거나 상기 호홉 리듬을 안정화시키는 방법:

N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(비스-4,6-(시클로프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민(XXXIII),
 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민(XXXV),
 N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미(XL),
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-히드록실아민,
 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민,
 6-(메톡시(메틸)아미노)-N₂-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민,
 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민,
 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민,
 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-히드록실아민,
 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N²,N⁴-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-히드록실아민,
 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N₂,N₄-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민,
 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,

4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-
 N,0-디메틸히드록실아민,
 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민,
 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진,
 N-(4,6-비스-프로필아미노[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진,
 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘,
 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올,
 N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민,
 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0,N-디메틸-히드록실아민,
 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민,
 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진,
 N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진,
 N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진,
 그것들의 염 및 혼합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 호흡 조절 장애 또는 질병의 치료를 위한 호흡 자극제로서의 신규 화합에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0003] 본 출원은 2010년 11월 29일에 출원된 미국 임시 특허 출원 번호 61/417,777호와, 2011년 6월 7일에 출원된 61/494,268호에 대해 35U.S.C § 119(e)에 따라 우선권을 주장하며, 상기 출원의 내용은 본원에 참조로 통합된다.

배경기술

[0004] 정상적인 호흡 조절은 혈액, 조직 및 뇌 중의 이산화탄소, pH 및 산소의 수준과 같은 화학적 자극에 대한 신체 의 해석과 반응을 포함하는 복잡한 과정이다. 호흡 조절은 또한 각성상태(즉 환자가 깨어있는지 잠들어있는지의 여부)에 의해 영향을 받는다. 뇌수질 내에는, 호흡에 영향을 미치는 다양한 신호를 해석하고 호흡 동작을 수행 하는 근육에 명령을 내리는 호흡 조절 중추가 있다. 핵심 근육 군은 복부, 횡경막, 인두 및 흉곽에 위치하고 있 다. 이어 중추 및 말초에 위치한 센서들이 인풋을 뇌의 중추 호흡 조절 영역에 보내고, 그곳에서 변화하는 산소

요구에 대한 반응이 가능해진다.

[0005] 정상적인 호흡 리듬은 기본적으로 이산화탄소 수준(CO_2)의 변화에 대한 신체의 신속한 반응에 의해 유지된다. 증가된 CO_2 수준은 신체에 호흡 속도와 깊이를 증가시키도록 신호를 보내고, 그 결과 산소 수준은 높아지고 계속해서 CO_2 수준은 더 낮아진다. 역으로, 낮은 CO_2 수준은 호흡에 대한 자극이 없기 때문에 무호흡(숨 쉬지 않음) 기간을 초래할 수 있다. 이것이 사람이 과호흡할 때 나타나는 현상이다.

[0006] 뇌의 역할에 더불어, 호흡 조절은 말초 및 중추의 화학적 수용체 둘 다로부터의 피드백의 결과지만, 각각의 경우 정확한 기여도에 대해서는 알려진 바 없다.

[0007] 정상적인 호흡 리듬의 상실이 질병의 일차 또는 이차 특징인 질병들이 많이 있다. 호흡 리듬 조절의 일차 상실이 특징인 질병의 실례는 무호흡(중추성, 혼합 또는 폐색성; 호흡이 반복적으로 10 내지 60초 동안 멈추는 경우) 및 선천성 중추 수면 무호흡(저환기) 증후군이 있다. 호흡 리듬의 이차 상실은 만성 심-폐 질병(예컨대 심부전, 만성 기관지염, 기종, 및 압박성 호흡 부전), 과체중(예컨대 비만-저환기 증후군), 특정 약물(예컨대 마취약, 진정제, 항불안제, 최면제, 알코올 및 마약성 진통제) 및/또는 신경계에 영향을 미치는 요인들(예컨대 뇌졸중, 종양, 외상, 방사선 손상, 및 ALS)에 의해 기인하는 것 같다. 신체가 저수준의 산소에 만성적으로 노출되는 만성 폐색성 폐질환에서, 신체는 신장 중재된 중탄산염 보유에 의해 더 낮은 pH로 적응되며, 그것은 CO_2/pH 호흡 자극을 부분적으로 중화하는 효과를 나타낸다. 그러므로 환자는 덜 민감한 산소-기저 시스템에 의존해야만 한다.

[0008] 특히 수면 중에 정상적인 호흡 리듬의 상실은 보편적인 상태이다. 수면 무호흡은 호흡이 전혀 없거나 부분적인 호흡 주기가 빈번하게 일어나는 것을 특징으로 한다. 이들 무호흡에 기여하는 핵심 요인들로는 CO_2 수용체 민감성의 감소, 저산소 환기 반응 민감성의 감소(예컨대 저산소 수준에 대한 반응의 감소) 및 "각성"의 상실이다. 정상적인 호흡 리듬은 무호흡 사건에 의해 방해받거나 저산소증(및 관련된 산화 스트레스)을 유발하고, 궁극적으로 심각한 심혈관 결과(고혈압, 뇌졸중, 심장 마비)를 유발한다. 코골이는 수면 무호흡과 조합되는 것이 일부 특징이다. 상부 기도 근육은 그것의 톤을 잃어 코골이와 관련된 소리를 유발할 뿐 아니라 비효율적인 기류를 형성하여 저산소증을 유발할 수 있다.

[0009] 포유류가 호흡하는 능력, 및 활용할 수 있는 산소의 양과 신체의 요구에 따라 호흡을 변형하는 능력은 생존에 필수적이다. 호흡이 일차 또는 이차 원인을 특징으로 하거나, 그것에 기인하여 손상되는 상태는 다양하게 존재한다. 미국의 경우 절충된 호흡 조절이 존재하는 질환에 걸린 개인은 수면 무호흡(1500 내지 2천만 명); 비만-저환기 증후군(500 내지 1천만 명); 만성 심장 질병(5백만 명); 만성 폐색성 폐질환(COPD)/만성 기관지염(천만 명); 약물-유도성 저환기증(2 내지 5백만 명); 및 인공호흡기 떼기(5십만 명만 명); 있는 것으로 추정된다.

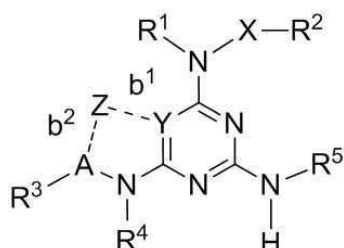
[0010] 따라서 CO_2 및/또는 산소의 변화에 대한 반응으로, 최소한의 부작용을 나타내면서 신체의 정상적인 호흡 조절 시스템의 전부 또는 일부를 회복시키는 데 사용될 수 있는 신규한 화학적 화합물이 필요하다. 그런 화합물은 호흡 조절 방향의 발생빈도나 심각성을 감소시키는 데 유익할 것이다. 본 발명은 그런 필요성을 제공하고 충족시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

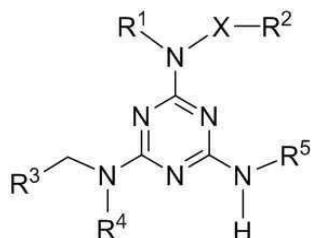
[0011] 본 발명은 다음 식 (I)의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 염을 포함하는 조성물을 포함한다:

[0012] 식 (I)



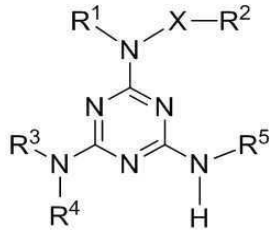
[0013]

- [0014] 상기 식에서,
- [0015] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;
- [0016] R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 또는 아릴이며;
- [0017] R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;
- [0018] R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;
- [0019] R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;
- [0020] X는 결합, O 또는 NR^4 이며;
- [0021] Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, (ii) Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.
- [0022] 한 구체예에서, R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 또는 치환된 알케닐이다. 다른 구체예에서, R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 또는 아실이다.
- [0023] 한 구체예에서, 식 (I)의 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: (i) Y는 N이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 H이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, A는 CH이고, 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (II-a)의 화합물 또는 그것의 염이고:
- [0024] 식 (II-a)



- [0025]
- [0026] (ii) Y는 N이고, 결합 b^1 은 없으며, Z도 없고, 결합 b^2 는 없고, A는 결합이며, 본 발명의 화합물은 다음 식 (II-b)의 1,3,5-트리아진 또는 그것의 염이고:

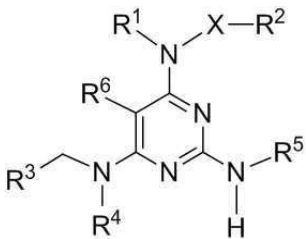
[0027] 식 (II-b)



[0028]

[0029] 한 구체예에서, 식 (I)의 적어도 하나의 화합물은 다음 (i)과 (ii)로 이루어지는 군으로부터 선택된다: (i) Y는 CR⁶이고, 결합 b¹은 없으며, Z는 H이고, 결합 b²는 단일 결합이며, A는 CH이고, 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (III-a) 또는 그것의 염인 화합물:

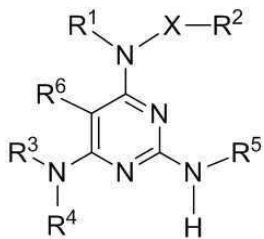
[0030] 식 (III-a)



[0031]

[0032] (ii) Y는 CR⁶이고, 결합 b¹은 없으며, Z는 없고, 결합 b²도 없고, A는 결합이며, 본 발명의 화합물은 다음 식 (III-b)의 피리미딘 또는 그것의 염인 화합물:

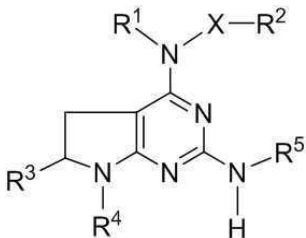
[0033] 식 (III-b)



[0034]

[0035] 한 구체예에서, Y는 C이고, 결합 b¹은 단일 결합이며, Z는 CH₂이고, 결합 b²는 단일 결합이며, A는 CH이고, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (IV)의 화합물 또는 그것의 염이다:

[0036] 식 (IV)



[0037]

[0038] 한 구체예에서, Y는 C이고, 결합 b¹은 단일 결합이며, Z는 CH이고, 결합 b²는 이중 결합이며, A는 C이고, 상기 적어도 하나의 화합물은 다음 식 (V)의 화합물 또는 그것의 염이다:

R1N(XR2)c1nc2c(c1)cnc2N(R4)R3

[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

- 16 -

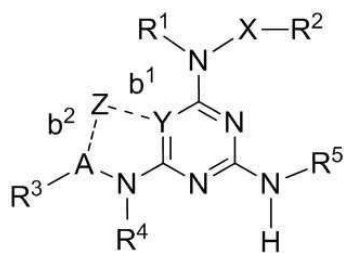
[3.2.1] 옥탄-3-올(CLV), 그것들의 염 및 혼합물. 다른 구체예에서, 염은 수소 황산염이거나 염산염이다.

[0044] 한 구체예에서, 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O,N-디메틸-히드록실아민(CXLI), N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CLVIII), N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민(CLX), N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O,N-디메틸-히드록실아민(CLXII), N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민(CLXIV), N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVI), N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVIII), N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXX), 그것들의 염 및 혼합물. 다른 구체예에서, 염은 수소 황산염이거나 염산염이다.

[0045] 한 구체예에서, 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다.

[0046] 본 발명은 또한 호흡 조절 장애 또는 질병의 방지 또는 치료가 필요한 대상에게서 호흡 조절 장애 또는 질병을 방지 또는 치료하는 방법을 포함한다. 그 방법은 대상에게 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체와 적어도 하나의 다음 식 (I)의 화합물 또는 그것의 염을 포함하고 있는 약제학적 제형의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다:

[0047] 식 (I)



[0048]

[0049] 상기 식에서,

[0050] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

[0051] R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 또는 아릴이며;

[0052] R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

[0053] R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

[0054] R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

[0055] X는 결합, O 또는 NR^4 이며;

[0056] Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결

합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.

[0057] 한 구체예에서, 호흡 조절 장애 또는 질병은 호흡 저하, 수면 무호흡, 신생아 무호흡, 비만성-저환기 증후군, 원발성 폐포 저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 탄산과잉증 및 만성 폐색성 폐질환(COPD)으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때 호흡 저하는 마취약, 진정제, 항불안제, 최면제, 알코올 또는 마약에 의해 유발된다. 다른 구체예에서, 대상에게는 추가로 상기 호흡 장애 또는 질병을 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하는 조성물이 투여된다. 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 추가 화합물은 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸 프로게스테론, 세로토닌 작용성 조절제, 카나비노이드 및 암파킨으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, 상기 제형은 환자에게 인공 환기 장치 또는 포지티브 기도 압력 장치와 함께 사용되면서 투여된다. 또 다른 구체예에서, 대상은 포유류이다. 또 다른 구체예에서, 포유류는 사람이다. 또 다른 구체예에서, 상기 제형은 대상에게 흡입, 국소, 경구, 볼, 질, 근육 내, 피하, 경피, 척추강 내 또는 정맥 내 경로에 의해 투여된다.

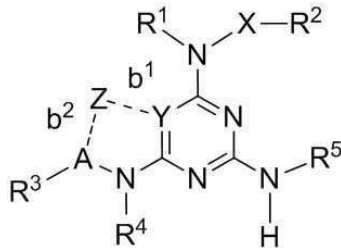
[0058] 한 구체예에서, 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-히드록실아민, 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민, 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민, 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-히드록실아민, 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-히드록실아민, 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민, 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민, 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올, N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로

[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민,

N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, 그것들의 염 및 혼합물.

[0059] 본 발명은 또한 호홉 리드의 탈안정화를 방지하거나 상기 호홉 리드를 안정화시킬 필요가 있는 대상에서 호홉 리드의 탈안정화를 방지하거나 상기 호홉 리드를 안정화시키는 방법을 포함한다. 그 방법은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체와 다음 식 (I)의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 염을 포함하는 약제학적 제형의 유효량을 그런 대상에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0060] 식 (I)



[0061]

[0062] 상기 식에서,

[0063] R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R¹ 및 R²는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

[0064] R³은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, -NR¹R², -C(O)OR¹, 아실, 또는 아릴이며;

[0065] R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

[0066] R⁵는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, -OR¹, -NR¹R², -C(O)OR¹, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R³과 R⁵는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

[0067] R⁶은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

[0068] X는 결합, 0 또는 NR^4 이며;

[0069] Y는 N, CR⁶ 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR⁶라면 그때에 결합 b¹은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b²는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b²도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b¹은 단일 결합이고 (i) Z는 CH₂이며, 결합 b²는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결합 b²는 이중 결합이고, A는 C이다.

[0070] 한 구체예에서, 탈안정화는 호흡 저하, 수면 무호흡, 신생아 무호흡, 비만성 저환기 증후군, 원발성 폐포 저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 탄산과잉증 및 만성 폐색성 폐질환(COPD)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 호흡 조절 장애 또는 질병과 관련되고, 이때 호흡 저하는 마취약, 진정제, 항불안제, 최면제, 알코올 또는 마약에 의해 유발된다. 다른 구체예에서, 대상에게는 추가로 상기 호흡 장애 또는 질병을 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하는 조성물이 투여된다. 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 추가 화합물은 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸 프로게스테론, 세로토닌 작용성 조절제, 카나비노이드

및 암파킨으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, 제형은 대상에 대해 인공 환기 장치 또는 포지티브 기도 압력 장치의 사용과 함께 투여된다. 또 다른 구체예에서, 대상은 포유류이다. 또 다른 구체예에서, 포유류는 사람이다. 또 다른 구체예에서, 제형은 대상에게 흡입, 국소, 경구, 볼, 질, 근육 내, 피하, 경피, 척추강 내 또는 정맥 내 경로에 의해 투여된다. 또 다른 구체예에서, 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-히드록실아민, 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민, 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민, 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-히드록실아민, 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-히드록실아민, 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민, 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민, 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진, N-(4,6-비스-프로필아미노[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올, N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, 그것들의 염 및 혼합물.

과제의 해결 수단

[0071]

본 발명은 한 측면으로는, 발명의 화합물이 호흡 자극제이고 호흡 조절 장애 또는 질병의 치료에 유용하다는 예

상 밖의 발견에 관한 것이다.

- [0072] 정의
- [0073] 본원에서 사용되는 다음의 용어들은 각각 본 단원에서 그것과 관련되어 있는 의미를 가진다.
- [0074] 다른 언급이 없는 한, 본원에서 사용된 모든 기계적이고 과학적인 용어는 일반적으로 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상적인 기술을 가진 사람이 통상적으로 이해하는 것과 같은 의미를 가진다. 일반적으로 본원에서, 그리고 동물 약리학, 조제 과학, 분리 과학 및 유기 화학의 실험실 과정에서 사용된 명명법은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있는 것이고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [0075] 본원에서 사용되는 하나를 지칭하는 단어들은 그 항목의 문법적 대상이 되는 하나 또는 그 이상(즉 적어도 하나)을 나타낸다. 예를 들면 "요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 해당 기술분야에서 통상적인 기술 수준의 사람에 의해 이해될 것이고 그것이 사용되는 문맥상 어느 정도는 달라질 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 양, 일시적인 시간 등과 같은 측정가능한 값을 언급하는 경우에는 용어 "약"은 특정된 값으로부터 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$, 보다 바람직하게는 $\pm 5\%$, 보다 바람직하게는 $\pm 1\%$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.1\%$ 의 편차를 포함하는 것을 의미하고, 그런 편차는 개시된 방법을 수행하는 데 적절하다.
- [0077] 본원에서 사용되는 "대상"은 사람이나 사람이 아닌 포유류일 수 있다. 사람이 아닌 포유류로는 예를 들면 가축 및 애완동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 쥐과 포유류를 포함한다. 바람직하게는 대상은 사람이다.
- [0078] 비제한적인 구체예에서, 혈액 가스 측정을 보고하기 위해 사용된 다음의 전문용어는 당업자에게 잘 알려져 있고 해당 기술분야에서처럼 규정될 수 있다: 분당 환기량(MV)은 단위 시간당 호흡 부피의 척도이고, 본원에서는 mL/분으로 표시된다; pCO_2 는 mmHg(수은의 밀리미터)로 측정되는 (동맥) 혈중의 이산화탄소(가스)의 분압이다; pO_2 는 mmHg(수은의 밀리미터)로 측정되는 (동맥) 혈중의 산소(가스)의 분압이다; saO_2 는 산소에 의해 차지된 혈류 중의 헤모글로빈 결합 부위의 백분율과 상관관계가 있는 산소 포화도(용존 산소 가스)의 백분율이다; 호흡 말기의 CO_2 는 비색정량, 카프노메트리(capnometry), 또는 카프노그래피(capnography) 기법을 사용하여 측정되는 내쉬는 이산화탄소 가스의 척도이다.
- [0079] 본원에서 사용되는 용어 ED_{50} 은 그 제형이 투여된 대상의 50%에서 주어진 효과를 나타내는 제형의 유효량을 나타낸다.
- [0080] 본원에서 사용되는 "질병"은 동물이 항상성을 유지할 수 없는 동물의 건강상태이고, 이때 만약 질병이 개선되지 않는다면 동물의 건강은 계속 악화된다.
- [0081] 본원에서 사용된 동물의 "장애"는 동물이 항상성을 유지할 수는 있지만 동물의 건강 상태가 그 장애가 없을 때와 비교하여 더 바람직한 것이 아닌 상태이다. 그러나 치료하지 않은 상태로 방치한다고 해서 장애는 반드시 동물의 건강 상태의 추가적인 악화를 야기하지는 않는다.
- [0082] 본원에서 사용되는 화합물의 "유효량", "치료적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 그 화합물이 투여되는 대상에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 화합물의 양이다. 본원에서 사용되는 "치료"는 환자 또는 대상이 경험하는 증상들의 빈도수의 감소를 의미하거나, 또는 그런 증상이 경험되는 심각성을 감소하기 위해 제형 또는 화합물을 투여하는 것을 의미한다.
- [0083] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은 본 발명 내에서 유용한 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않는 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 말하고, 그것은 상대적으로 비-독성이다. 즉 그 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않으면서 또는 그것이 함유되어 있는 조성물의 다른 어떤 성분들과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 대상에게 투여될 수 있다.
- [0084] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 비-독성 산 및 염기, 이를테면 무기산, 무기 염기, 유기산, 유기 염기, 용매 화합물, 수화물, 및 그것들의 포접 화합물로부터 제조되는 투여된 화합물의 염을 말한다.
- [0085] 본원에서 사용되는 "조성물" 또는 "약제학적 조성물"은 약제학적으로 허용되는 담체와 본 발명 내에서 유용한 적어도 하나의 화합물의 혼합물을 말한다. 약제학적 조성물은 대상에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다.

- [0086] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 그것이 의도된 기능을 수행할 수 있도록 본 발명 내에서 유용한 화합물을 대상 내에서 또는 대상에 대해 운반 또는 수송하는 데 포함된 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 농축제, 용매 또는 캡슐화제 물질을 의미한다. 전형적으로 그런 구성물은 한 기관, 또는 신체의 일부로부터 다른 기관, 또는 신체의 부분으로 운반되거나 수송된다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분들, 이를테면 본 발명 내에서 유용한 화합물과 부합해야 하는 관점에서 "허용되는" 것이라야 하고 대상에게 손상을 주어서는 안 된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇 가지 실례로는 다음과 같다: 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 슈크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스, 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 기름, 면실유, 해바라기 오일, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레레이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; 표면활성제; 알긴산; 발열물질이 없는 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 기타 약제학적 제형에 사용된 비-독성의 부합성 물질. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 또한 본 발명 내에서 유용한 화합물의 활성에 부합하고, 대상에 대해 생리적으로 허용되는 어떠한 코팅 및 모든 코팅, 향균성 및 항진균성 제제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충되는 활성 화합물은 또한 조성물에 혼합될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 담체"는 추가로 본 발명 내에서 유용한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용된 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가의 성분들은 해당 기술분야에 잘 알려져 있고, 예컨대 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA))에 설명되어 있다.
- [0087] 본원에서 사용되는 "질병 또는 장애를 치료하는"은 대상이 경험하는 질병 또는 장애의 증상이 나타나는 빈도수를 감소시키는 것을 의미한다. 질병 및 장애는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0088] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 결합"은 첫 번째 분자가 우선적으로 두 번째 분자(예컨대 특별한 수용체 또는 효소)에 결합하지만, 반드시 두 번째 분자와만 결합하는 것은 아닌 것을 의미한다.
- [0089] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 부분으로서, 다른 언급이 없는 한, 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지된 탄화수소를 의미하고(즉 C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소 원자를 의미한다), 직쇄, 분지된 사슬, 또는 고리형 치환기를 포함한다. 실례를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 및 시클로프로필메틸이 있다. 가장 바람직한 것은 (C₁-C₆)알킬, 예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 및 시클로프로필메틸이 있다.
- [0090] 본원에서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 그 자체로서 또는 다른 치환체의 부분으로서 다른 언급이 없는 한, 표시된 탄소 원자 수를 가지는 고리형 사슬 탄화수소를 의미하며(즉 C₃-C₆은 3 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 고리 기를 포함하는 고리형 기를 의미한다), 직쇄, 분지된 사슬, 또는 고리형 치환기를 포함한다. 실례를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 있다. 가장 바람직한 것은 (C₃-C₆)시클로알킬, 예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 있다.
- [0091] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여, 다른 언급이 없는 한 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 안정한 단일-불포화 또는 이중-불포화 직쇄 또는 분지된 탄화수소 기를 의미한다. 실례를 들면 비닐, 프로페닐(또는 알릴), 크로틸, 이소펜테닐, 부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 1,4-펜타디에닐, 및 고급 상동체 및 이성질체가 있다. 알케닐을 대표하는 기능성 기는 -CH₂-CH=CH₂로 표시된다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되고, 다른 언급이 없는 한 삼중 탄소-탄소 결합을 가지며, 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 안정한 직쇄 또는 분지된 사슬 탄화수소 기를 의미한다. 예를 들면 에티닐 및 프로피닐이 있고, 고급 상동체 및 이성질체도 있다.
- [0093] 본원에서 사용되는 용어 "치환된 알킬", "치환된 시클로알킬", "치환된 알케닐" 또는 "치환된 알키닐"은 할로젠, -OH, 알콕시, 테트라히드로-2-H-피라닐, -NH₂, -N(CH₃)₂, (1-메틸-이미다졸-2-일), 피리딘-2-일, 피리딘

-3-일, 피리딘-4-일, $-C(=O)OH$, 트리플루오로메틸, $-C\equiv N$, $-C(=O)O(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(=O)N((C_1-C_4)알킬)_2$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, 및 $-NO_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 치환체에 의해 치환된, 바람직하게는 할로젠, $-OH$, 알콕시, $-NH_2$, 트리플루오로메틸, $-N(CH_3)_2$, 및 $-C(=O)OH$ 로부터 선택된, 보다 바람직하게는 할로젠, 알콕시 및 $-OH$ 로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체를 포함하는, 상기에서 규정된 바와 같은 알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알킬닐을 의미한다. 치환된 알킬의 실례로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 2,2-디플루오로프로필, 2-카르복시시클로헥틸 및 3-클로로프로필이 있다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 단독으로 또는 다른 용어들과 함께 사용되며, 다른 언급이 없는 한, 하나의 산소 원자를 경유하여 분자의 나머지에 연결되는, 상기에서 규정된 바와 같은 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 알킬 기를 의미하며, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시(이소프로폭시) 및 고급 상동체 및 이성질체가 있다. 바람직한 것은 (C_1-C_3) 알콕시, 예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 에톡시 및 메톡시이다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 단독으로 또는 다른 치환체의 부분으로서, 다른 언급이 없는 한, 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는 플루오르, 염소, 또는 브롬, 보다 바람직하게는 플루오르, 또는 염소를 의미한다.

[0096] 다른 언급이 없는 한, 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로서 또는 다른 용어와 함께 표시된 수의 탄소 원자와 O, N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자로 이루어지는 안정한 직쇄 또는 분지된 알킬기를 말하고, 이때 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 쿼터나이징(quaternizing)될 수 있다. 헤테로원자(들)은 헤테로아릴기의 어느 위치에나 있을 수 있는데, 이를테면 헤테로알킬기의 나머지와 그것이 부착되는 단편 사이뿐 아니라, 헤테로알킬기의 가장 먼 탄소 원자에 부착될 수도 있다. 예를 들면 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ 가 있다. 2개까지의 헤테로원자가 연속적으로 있을 수 있는데, 예를 들면 다음과 같다: $-CH_2-NH-OCH_3$, 또는 $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$.

[0097] 다른 언급이 없는 한, 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐"은 그 자체로서 또는 다른 용어와 함께 표시된 수의 탄소 원자와 O, N, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지된 단일 불포화 또는 이중-불포화 탄화수소 기를 의미하며, 이때 질소와 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 쿼터나이징될 수 있다. 두 개까지의 헤테로원자가 연속적으로 위치할 수 있다. 예를 들면 $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-OH$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, 및 $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$ 가 있다.

[0098] 본원에서 사용되는 용어 "방향족"은 하나 또는 그 이상의 다중-불포화 고리를 가지고 있고 방향족 특성을 가지는, 즉 $(4n+2)$ 국부화된 π (파이) 전자(이때 n 은 정수임)를 가지는 탄소고리 또는 헤테로고리를 말한다.

[0099] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되고, 다른 언급이 없는 한, 하나 또는 그 이상의 고리(전형적으로는 하나, 둘 또는 세 개의 고리)를 함유하고, 이때 이런 고리는 예컨대 비페닐과 같이 펜던트 방식으로 함께 부착될 수 있으며, 나프탈렌과 같이 융합될 수 있는 탄소고리형 방향족 시스템을 의미한다. 실례를 들면 페닐, 안트라실, 및 나프틸이 있다. 바람직한 것은 페닐과 나프틸이고, 가장 바람직한 것은 페닐이다.

[0100] 본원에서 사용되는 용어 "아릴- (C_1-C_3) 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 알킬렌 사슬이 아릴기에 부착되어 있는 기능성 기를 의미하고, 예를 들면 $-CH_2CH_2$ -페닐 또는 $-CH_2$ -페닐(벤질)이 있다. 바람직한 것은 아릴- CH_2 - 및 아릴- $CH(CH_3)$ -이다. 용어 "치환된 아릴- (C_1-C_3) 알킬"은 아릴기가 치환되어 있는 아릴- (C_1-C_3) 알킬 기능기를 의미한다. 바람직한 것은 치환된 아릴- (CH_2) -이다. 유사하게 용어 "헤테로아릴- (C_1-C_3) 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 알킬렌 사슬이 헤테로 아릴기에 부착되어 있는 기능기, 예를 들면 $-CH_2-CH_2$ -피리딜을 의미한다. 바람직한 것은 헤테로아릴- (CH_2) -이다. 용어 "치환된 헤테로아릴- (C_1-C_3) 알킬"은 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴- (C_1-C_3) 알킬 기능성 기를 의미한다. 바람직한 것은 치환된 헤테로아릴- (CH_2) -이다.

[0101] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로고리" 또는 "헤테로고리의" 또는 "헤테로고리형"은 그 자체로 또는 다른 치환체

의 부분으로서, 다른 언급이 없는 한, 탄소 원자와 N, O, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 이루어진 미치환 또는 치환된 안정한 단일- 또는 다중-고리형 헤테로고리형 고리 시스템을 의미하며, 이때 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 쿼터나이징될 수 있다. 헤테로고리 시스템은 다른 언급이 없는 한, 안정한 구조를 제공하는 어떠한 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로고리는 본질상 방향족이거나 비-방향족일 수 있다. 한 구체예에서, 헤테로고리는 헤테로아릴이다.

[0102] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족 특성을 가지는 헤테로고리를 말한다. 다중고리형 헤테로아릴은 부분적으로 포화된 하나 또는 그 이상의 고리를 포함할 수 있다. 실례로는 테트라히드로퀴놀린과 2,3-디히드로벤조푸릴이 있다.

[0103] 비-방향족 헤테로고리의 실례로는 단일고리 기, 예를 들어 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 디옥솔란, 솔폴란, 2,3-디히드로푸란, 2,5-디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티오판, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 1,4-디히드로피리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오 모르폴린, 피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 호모피페라진, 호모피페리딘, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌옥사이드가 있다.

[0104] 헤테로아릴기의 실례로는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 2- 및 4-피리미디닐), 피리다지닐, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이 있다.

[0105] 다중고리형 헤테로고리의 실례로는 인돌릴(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-인돌릴), 인돌리닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 1- 및 5-이소퀴놀릴), 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴놀살리닐(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 2- 및 5-퀴놀살리닐), 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 1,5-나프티리디닐, 벤조푸릴(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-벤조푸릴), 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,2-벤조이소옥사졸릴, 벤조티에닐(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-벤조티에닐), 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴(예컨대 그것들에 한정되는 것은 아니지만 2-벤조티아졸릴 및 5-벤조티아졸릴), 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티오크산티닐, 카바졸릴, 카볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐, 및 퀴놀리지디닐이 있다.

[0106] 상기 언급된 헤테로고리성 및 헤테로아릴 부분의 목록은 설명을 위한 것으로 제한하려는 의도는 없다.

[0107] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 한 원자 또는 원자 기가 다른 기에 부착된 치환체로서 대체된 수소를 가지는 것을 의미한다.

[0108] 아릴, 아릴-(C₁-C₃)알킬 및 헤테로고리형 기의 경우, 이들 기의 고리에 적용되는 용어 "치환된"은 어떠한 수준의 치환, 즉 단일-, 이중-, 삼중-, 사중-, 또는 5중-치환을 나타내고, 이때 그런 치환은 허용된다. 치환체는 독립적으로 선택되며, 치환은 화학적으로 접근가능한 위치라면 어느 곳에서나 이루어질 수 있다. 한 구체예에서, 치환체는 1 내지 4개 사이로 달라진다. 다른 구체예에서, 치환체는 1 내지 3개 사이로 달라진다. 또 다른 구체예에서, 치환체는 1과 2 사이로 달라진다. 또 다른 구체예에서, 치환체는 독립적으로 C₁₋₆알킬, -OH, C₁₋₆알콕시, 할로, 아미노, 아세트아미도 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본원에서 사용되는 것처럼 치환체는 알킬 또는 알콕시기이고, 탄소 사슬은 분지되거나, 직쇄 또는 고리형일 수 있으며, 직쇄인 것이 바람직하다.

[0109] 본원에서 사용되는 용어 "AcOH"는 아세트산을 나타내고; 용어 "nBuOH"는 n-부탄올을 나타내며; 용어 "CH₂Cl₂"는 디클로로메탄(또한 메틸렌 2염산염으로도 언급됨)을 나타내고; 용어 "DMSO"는 디메틸설폭시드를 나타내며; 용어 "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 나타내고; 용어 "EtOH"는 에탄올을 나타내며; 용어 "HCl"은 염산 또는 염산염을 나타내고; 용어 "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피를 나타내며; 용어 "H₂SO₄"는 황산을 나타내고; 용어 "LCMS"는 액체 크로마토그래피-질량 분광분석을 나타내며; 용어 "MS"는 질량 분광분석을 나타내고; 용어 "MeOH"는 메탄올을 나타내며; 용어 "NaCl"은 염화 나트륨을 나타내고; 용어 "NaHCO₃"는 중탄산 나트륨을 나타내며; 용어 "NaOH"는 수산화 나트륨을 나타내고; 용어 "Na₂SO₄"는 황산 나트륨을 나타내며; 용어 "mpk"는 mg/kg을 나타내고; 용어 "NMR"은 핵자기 공명을 나타내며; 용어 "PE" 또는 "pet 에테르"는 석유 에테르를 나타내고; 용어 "POCl₃"는 인 산염화물을 나타내며; 용어 "ppm"은 백만분율을 나타내고; 용어 "xphos"는 2-디시클로헥실포스

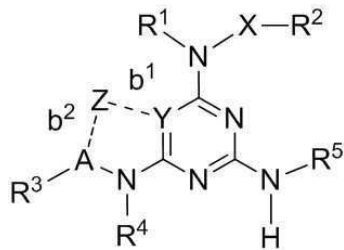
피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐을 나타내며; 용어 "dba"는 트랜스, 트랜스-디벤질리덴아세톤을 나타낸다.

[0110] 용어 "교육용 재료"는 본원에서 사용될 때 키트 안의 본 발명의 조성물 및/또는 화합물의 유용성을 전달하기 위해 사용될 수 있는 공보물, 기록, 도표, 또는 어떠한 다른 표현 매체를 포함한다. 키트의 교육용 재료는 예를 들면 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 함유하고 있는 용기에 첨부되거나 또는 화합물 및/또는 조성물을 함유하는 용기와 함께 배송될 수 있다. 또는 달리 교육용 재료는 받는 사람이 교육용 재료와 화합물을 협력적으로 사용하는 목적과 함께 용기와는 별도로 배송될 수 있다. 교육용 재료의 전달은 예를 들면 키트의 유용성을 알리는 공보 또는 다른 표현 매체의 물리적 전달에 의해 이루어지거나, 또는 전자 전송에 의해, 예를 들면 컴퓨터에 의해, 예컨대 전자 메일에 의해 이루어지거나 웹 사이트로부터 다운로드받을 수 있다.

[0111] 본 발명의 화합물

[0112] 본 발명은 다음 식 (I)의 화합물 또는 그것의 염을 포함한다:

[0113] 식 (I)



[0114]
[0115] 상기 식에서,

[0116] R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

[0117] R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 또는 아릴이며;

[0118] R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

[0119] R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

[0120] R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

[0121] X는 결합, O 또는 NR^4 이며;

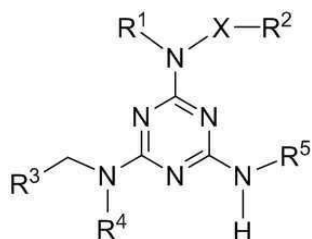
[0122] Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.

[0123] 한 구체예에서, R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 또는 치환된 알케닐이다. 다른 구체예에서, R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 아실, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알

킬이다.

[0124] 한 구체예에서, Y는 N이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 H이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, A는 CH이고, 발명의 화합물은 다음 식 (II-a)의 1,3,5-트리아진 또는 그것의 염이다:

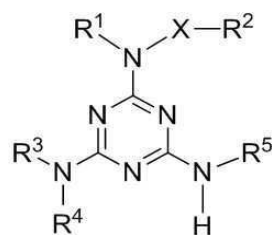
[0125] 식 (II-a)



[0126]

[0127] 한 구체예에서, Y는 N이고, 결합 b^1 은 없으며, Z도 없고, 결합 b^2 는 없으며, A는 결합이고, 본 발명의 화합물은 다음 식 (II-b)의 1,3,5-트리아진 또는 그것의 염이다:

[0128] 식 (II-b)



[0129]

[0130] 한 구체예에서, Y는 CR^6 이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 H이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, A는 CH이고, 본 발명의 화합물은 다음 식 (III-a)의 피리미딘 또는 그것의 염이다:

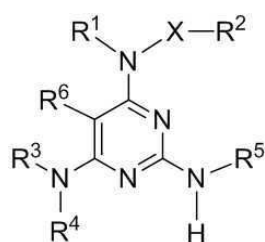
[0131] 식 (III-a)



[0132]

[0133] 한 구체예에서, Y는 CR^6 이고, 결합 b^1 은 없으며, Z는 없고, 결합 b^2 도 없고, A는 결합이며, 본 발명의 화합물은 다음 식 (III-b)의 피리미딘 또는 그것의 염이다:

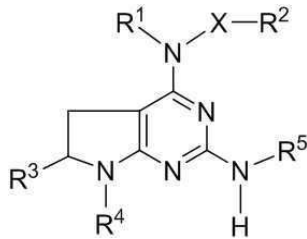
[0134] 식 (III-b)



[0135]

[0136] 한 구체예에서, Y는 C이고, 결합 b^1 은 단일 결합이며, Z는 CH_2 이고, 결합 b^2 는 단일 결합이며, A는 CH이고, 본 발명의 화합물은 다음 식 (IV)의 피롤리디노피리미딘 또는 그것의 염이다:

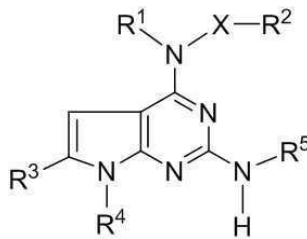
[0137] 식 (IV)



[0138]

[0139] 한 구체예에서, Y는 C이고, 결합 b^1 은 단일 결합이며, Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이며, A는 C이고, 본 발명의 화합물은 다음 식 (V)의 피롤로피리미딘 또는 그것의 염이다:

[0140] 식 (V)



[0141]

[0142] 한 구체예에서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로파온아미드, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-히드록실아민, 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민, 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민, 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-히드록실아민, 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-히드록실아민, 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민, 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나테카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민, 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노

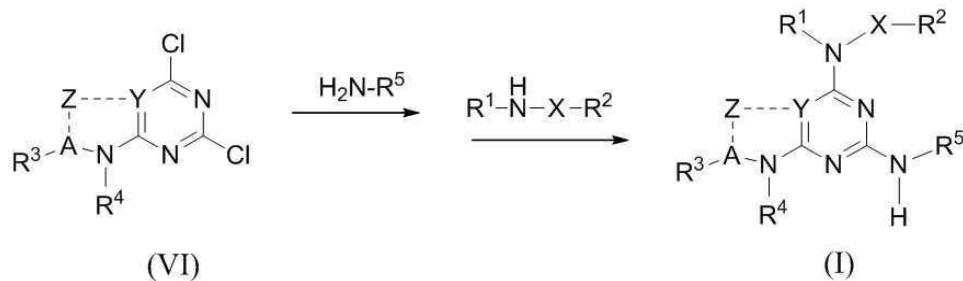
-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올, N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-0-메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, 그것들의 염 및 혼합물.

[0143] 발명의 화합물의 제조

[0144] 본 발명의 화합물은 아래에서 설명되는 합성 반응식에 예시된 일반적인 방법론을 따라 제조될 수 있다. 본원에서 기술된 시약 및 조건은 본 발명의 화합물의 제조를 가능하게 하기 위해 변형될 수 있고, 그런 변형은 당업자들에게 알려져 있다. 본원에 포함된 반응식은 예시를 위해 의도된 것으로 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 당업자가 사용할 수 있는 화학 및 방법론을 제한하지 않는다.

[0145] 한 측면으로 식 (I)의 화합물은 (i) 일차 아민, (ii) N-알콕시-N-알킬아민 또는 (iii) 적절하게 치환된 히드라진(H_2N-NHR^2 또는 $R^1HN-NHR^2$)을, 아래의 반응식 1에 예시되어 있는 것과 같이, 적당하게 염소처리된 중간체(VI)에 연속적으로 첨가함으로써 제조될 수 있다.

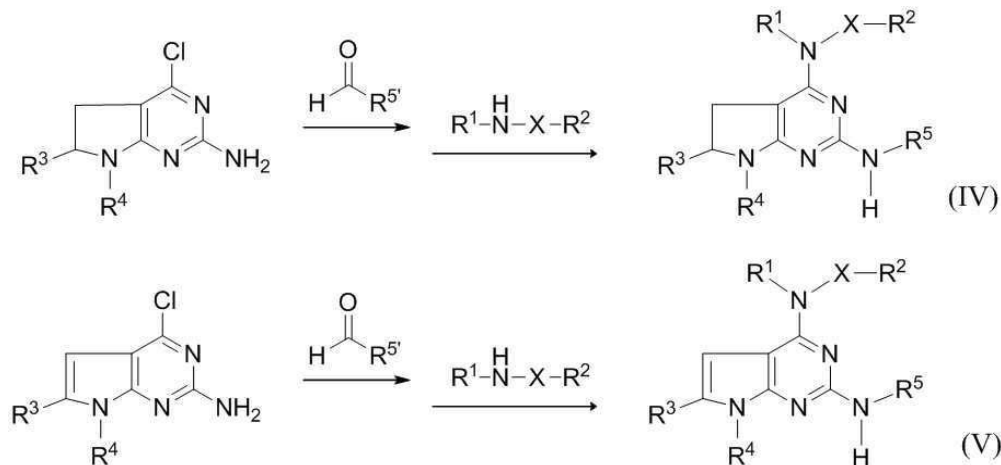
[0146] 반응식 1



[0147]

[0148] 다른 측면으로, 식 (IV) 또는 (V)의 화합물은 적절하게 염소처리된 아미노-피롤리디노-피리미딘 또는 아미노-피롤로-피리미딘을 각각 환원성 알킬화함으로써 제조될 수 있다(반응식 2):

[0149] 반응식 2



[0150]

[0151] 또 다른 측면으로, 식 (II)의 트리아진 화합물은 일차 아민과 (i) N-알콕시-N-알킬아민, (ii) 히드라진 H_2N-

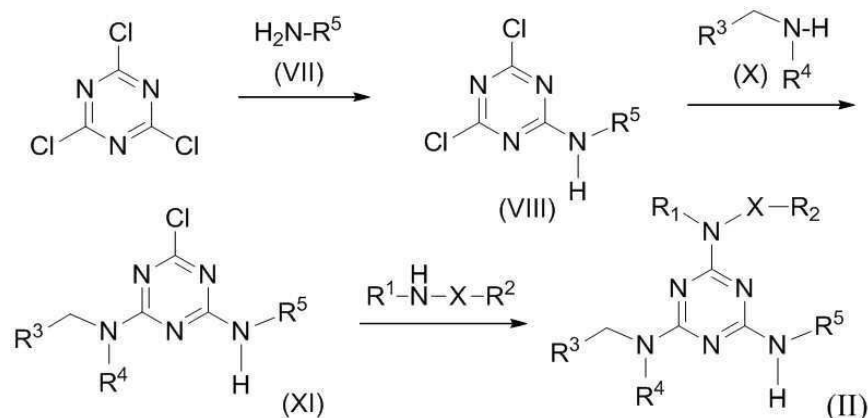
NHR^2 , 또는 (iii) 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 를 적절하게 염소처리된 트리아진에 연속적으로 첨가함으로써 제조될 수 있다. 적절한 조건 하에서 반응은 하나 또는 두 개의 아민 치환체가 트리아진 고리에 첨가되는 것을 가능하게 한다. 또는 달리 먼저 N-알콕시-N-알킬아민, 히드라진 $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$, 또는 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 는 트리아진에 첨가된 후에 아민이 첨가될 수도 있다.

[0152] 비제한적인 실례에서, 무기 또는 유기 염기를 함유하고 있는 적절한 비양성자성 또는 양성자성 용매에 들어있는 2,4,6-트리클로로트리아진의 용액에 일차 아민(VII)의 용액이 첨가되고, 그 반응이 주변 온도에서 진행되도록 허용되거나 가열되어 모노-아민 부가물(VIII) 또는 비스-아민 부가물(IX)이 분리된다.

[0153] 계속되는 반응에서, 모노-아민 부가물(VIII)은 다른 일차 아민 또는 이차 아민(X)와 반응하여 대칭적이지 않은 모노클로로-비스-아미노-트리아진 부가물(XI)이 형성된다. 계속되는 반응에서, 모노클로로-비스-아미노-트리아진 부가물(XI)은 (i) N-알콕시-N-알킬아민, (ii) 히드라진 $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$ 또는 (iii) 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 와, 무기 또는 유기 염기가 들어있는 적절한 비양성자성 또는 양성자성 용매에서 반응하여 식 (II)의 원하는 화합물이 생성된다(반응식 3).

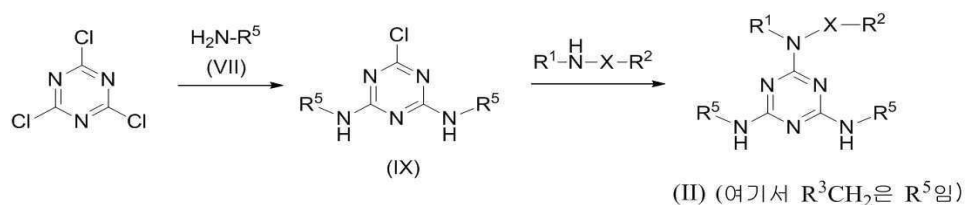
[0154] 또는 달리, 계속되는 반응에서, 비스-아민 부가물(IX)은 (i) N-알콕시-N-알킬아민, (ii) 히드라진 $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$ 또는 (iii) 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 와 무기 또는 유기 염기가 들어있는 적절한 비양성자성 또는 양성자성 용매에서 반응하여 식 (II)의 원하는 화합물이 생성되는데, 이때 R^3CH_2 는 R^5 이다(반응식 4).

[0155] 반응식 3



[0156]

[0157] 반응식 4



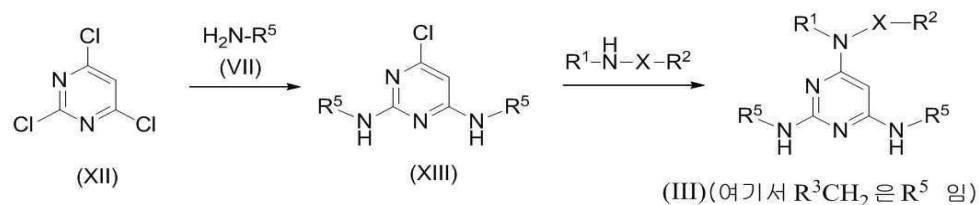
[0158]

[0159] 또 다른 측면으로, 식 (III)의 피리미딘 화합물은 일차 아민과 (i) N-알콕시-N-알킬아민, (ii) 히드라진 $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$ 또는 (iii) 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 를 적절하게 염소처리된 피리미딘에 연속적으로 첨가함으로써 제조될 수 있다.

[0160] 비제한적인 실례에서, 무기 또는 유기 염기를 함유하고 있는 적절한 비양성자성 또는 양성자성 용매 중의 2,4,6-트리클로로피리미딘(XII) 용액에 일차 아민(VII)이 첨가되고, 그 반응은 주변 온도에서 반응이 진행되도록 허용되거나 가열되어 비스-아민 부가물(XIII)이 생성된다. 계속되는 반응에서, 비스-아민 부가물(XIII)은 (i) N-알콕시-N-알킬아민, (ii) 히드라진 $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$ 또는 (iii) 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 와, 무기 또는 유기 염기를 함유하고 있는 적절한 비양성자성 또는 양성자성 용매 중에서 반응하여 식 (III)의 원하는 화합물이 생성된다(반

응식 5).

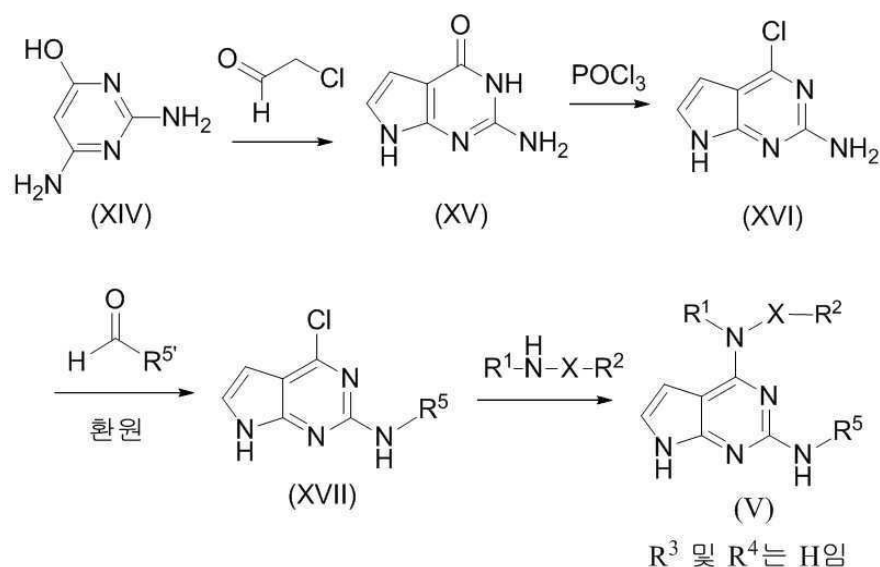
반응식 5



또 다른 측면으로, 식 (IV)의 피롤리디노-피리미딘 또는 식 (V)의 피롤로-피리미딘 화합물은 각각 적절하게 염소처리된 아미노피롤리디노피리미딘 또는 아미노피롤로피리미딘 중간체로부터 제조될 수 있다.

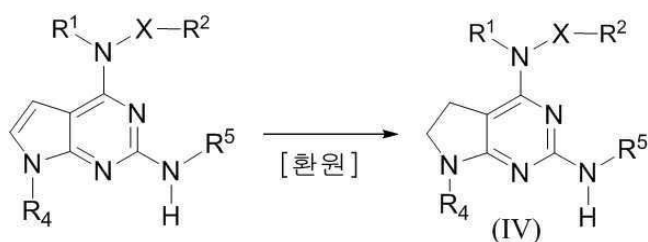
비제한적인 실례에서, 2-클로로아세트알데하이드는 극양성자성 용매 중의 2,6-디아미노-4-히드록시-1,3-피리미딘(XIV)의 용액에 첨가되어 주변 온도에서 또는 가열하에 고리형 부가물(XV)이 생성된다. 이것을 계속해서 염소처리제, 예컨대 그것에 한정되는 것은 아니지만 인 산염화물로 처리하면 클로로 중간체(XVI)가 생성된다. 중간체(XVI)는 양성자성 용매 중에서 환원제, 예컨대 보로하이드라이드(비제한적인 실례에서는 시아노보로하이드라이드)의 존재 하에, 주변 온도에서 또는 가열된 온도에서 알데하이드와의 환원성 알킬화에 의해 아미노 치환된 부가물(XVII)이 생성된다. 계속되는 반응에서, 아미노 치환된 부가물(XVII)은 무기 또는 유기 염기를 함유하고 있는 적절한 비양성자성 또는 양성자성 용매 중에서 (i) N-알콕시-N-알킬아민, (ii) 히드라진 $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$ 또는 (iii) 히드라진 $\text{R}^1\text{HN-NHR}^2$ 와 반응하여 식 (V)의 원하는 화합물이 생성되고, 이때 R^3 과 R^4 는 H이다(반응식 6).

반응식 6



비제한적인 실례에서, 식 (IV)의 피롤리디노피리미딘 화합물은 환원을 경유하여 상응하는 피롤로피리미딘 유사체로부터 제조될 수 있다(반응식 7).

반응식 7

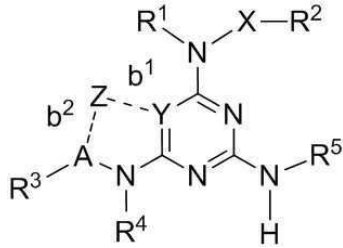


요

- [0171] 본원에 기술된 화합물들은 산과 염을 형성할 수 있고, 그런 염은 본 발명에 포함된다. 한 구체예에서, 염은 약제학적으로 허용되는 염이다. 용어 "염"은 본 발명의 방법 내에서 유용한 유리 산의 부가 염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제 용도에서 활용될 수 있는 범위 내에 있는 독성 프로필을 가지는 염을 말한다. 약제학적으로 허용할 수 없는 염은 그럼에도 불구하고 예컨대 본 발명의 방법 내에서 유용한 화합물의 합성, 정제 또는 제형에 활용될 수 있는 고결정성과 같은 특성을 가질 수 있다.
- [0172] 적당한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산으로부터 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 실례로는 황산염, 수소 황산염, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산, 및 인산(인산 수소 및 인산 2수소를 포함함)이 있다. 적절한 유기산은 지방족 산, 고리형 지방족 산, 방향족 산, 아르지방족 산, 헤테로고리형 산, 유기산의 카르복실산 및 술폰산 부류로부터 선택될 수 있으며, 그것들의 실례로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 술파닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산, β -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산이 있다.
- [0173] 본 발명의 화합물의 적절한 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 예를 들면 금속성 염, 이를테면 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 전이 금속 염, 예컨대 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염이다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 또한 염기성 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 만들어진 유기 염을 포함한다. 이들 염은 모두 예를 들면 적절한 산 또는 염기를 화합물과 반응시킴으로써 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다.
- [0174] 조합 치료
- [0175] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 장애를 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가의 화합물과 함께 본 발명의 방법에 유용하게 사용된다. 이들 추가 화합물은 본 발명의 화합물 또는 다른 화합물, 예컨대 호흡 장애의 증상을 치료, 방지, 또는 감소시키는 것으로 알려져 있는 상업적으로 활용할 수 있는 화합물을 포함할 수 있다. 구체예에서, 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 염과 호흡 장애를 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가 화합물과의 조합은 장애를 나타내는 호흡의 치료에, 그리고 수면-관련된 호흡 장애의 치료에 추가적인 상호보완적인 또는 상승 효과를 나타낸다.
- [0176] 비제한적인 실례에서, 본 발명의 화합물 또는 그것의 염은 다음 약물 중 하나 또는 그 이상과 함께 사용될 수 있다: 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 세로토닌 작동성 조절제, 카나비노이드(예컨대 드로나비놀, 이것에 한정되는 것은 아님), 및 암파킨(ampakine)으로 알려져 있는 화합물들. 암파킨의 비제한적인 실례는 다음과 같다: 피롤리딘 유도체 라세탐 약물, 예컨대 피라세탐 및 아니라세탐; 벤조일피페리딘 및 벤조일피롤리딘 구조의 일정 범위를 포함하는 약물의 "CX-" 시리즈, 예컨대 CX-516(6-(피페리딘-1-일-카르보닐)퀴놀살린), CX-546(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-7-일-(1-피페리딜)-메타논), CX-614(2H,3H,6aH-피롤리디노(2,1-3',2')-1,3-옥사지노(6',5'-5,4)벤조(e)1,4-디옥산-10-온), CX-691(2,1,3-벤조옥사디아졸-6-일-피페리딘-1-일-메타논), CX-717, CX-701, CX-1739, CX-1763, 및 CX-1837; 벤조티아지드 유도체, 예컨대 시클로티아지드 및 IDRA-21(7-클로로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-1,2,4-벤조티아디아진 1,1-디옥사이드); 비아틸프로필술폰아미드, 예컨대 LY-392,098, LY-404,187(N-[2-(4'-시아노비페닐-4-일)프로필]프로판-2-술폰아미드), LY-451,646 및 LY-503,430(4'-{(1S)-1-플루오로-2-[(이소프로필술폰닐)아미노]-1-메틸에틸}-N-메틸비페닐-4-카르복시아미드).
- [0177] 상승 효과는 예를 들면 적당한 방법, 예컨대 Sigmoid- E_{max} 방정식(Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), Loewe 가성성 방정식(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326) 및 중간값 효과 방정식(Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55)을 사용하여 계산될 수 있다. 상기에서 언급된 각각의 방정식은 약물 조합의 효과를 평가하는 것을 보조하기 위해 상응하는 도표를 작성하기 위해 실험 데이터에 적용될 수 있다. 상기에서 언급된 방정식과 관련된 상응하는 도표는 각각 농도-효과 곡선, 아이소볼로그래ם(isobologram) 곡선 및 조합 지수 곡선이다.
- [0178] 발명의 방법
- [0179] 한 측면으로, 본 발명은 그럴 필요가 있는 대상의 호흡 조절 장애 또는 질병을 방지 또는 치료하기 위한 방법을 포함한다. 그 방법은 최소한의 약제학적으로 허용되는 담체와 적어도 하나의 다음 식 (I)의 화합물 또는 그것의

염을 포함하는 약제학적 제형의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다:

식 (I)



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 조합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이가 라디칼을 형성하고;

R^3 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 또는 아릴이며;

R^4 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, $-OR^1$, $-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리형, 또는 치환된 헤테로고리형이거나; 또는 R^3 과 R^5 는 조합하여 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 이루어지는 군으로부터 선택된 이가 라디칼을 형성하며;

R^6 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

X는 결합, O 또는 NR^4 이며;

Y는 N, CR^6 또는 C이고, 이때 만약 Y가 N 또는 CR^6 라면 그때에 결합 b^1 은 없고: (i) Z는 H이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는 (ii) Z는 없고, 결합 b^2 도 없으며, A는 단일 결합이고; 만약 Y가 C라면, 그때에 결합 b^1 은 단일 결합이고 (i) Z는 CH_2 이며, 결합 b^2 는 단일 결합이고, A는 CH이거나, 또는 (ii) Z는 CH이고, 결합 b^2 는 이중 결합이고, A는 C이다.

다른 측면으로, 본 발명은 그럴 필요가 있는 대상에서 호흡 리듬의 탈안정화를 방지하거나 호흡 리듬을 안정화시키는 방법을 포함한다. 그 방법은 최소한의 약제학적으로 허용되는 담체와 적어도 하나의 식 (I)의 화합물 또는 그것의 염을 포함하는 약제학적 제형의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명의 제형을 투여하는 것은 대상의 호흡 리듬을 안정화시킨다. 다른 구체예에서, 본 발명의 제형을 투여하는 것은 대상의 분당 환기량을 증가시킨다.

한 구체예에서, 탈안정화는 호흡 조절 장애 또는 질병과 관련된다.

한 구체예에서, 호흡 장애 또는 질병은 마약-유도성 호흡 저하, 마취제-유도성 호흡 저하, 진정제-유도성 호흡 저하, 항불안제-유도성 호흡 저하, 최면제-유도성 호흡 저하, 알코올-유도성 호흡 저하, 진통제-유도성 호흡 저하, 수면 무호흡, 신생아 무호흡, 비만성 저환기 증후군, 원발성 폐포 저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 탄산과잉증 및 만성 폐색성 폐질환(COPD)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 호흡 저하는 마취제, 진정제, 최면제, 알코올 또는 마약에 의해 유발된다.

한 구체예에서, 대상에게는 추가로 호흡 장애 또는 질병을 치료하기에 유용한 적어도 하나의 추가 화합물이 투

여된다. 다른 구체예에서, 적어도 하나의 추가 화합물은 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 세로토닌 작동성 조절제, 카나비노이드, 및 암파킨으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, 제형은 인공 환기 장치 또는 포지티브 기도 압력 장치를 사용할 때 함께 대상에게 투여된다. 한 구체예에서, 제형은 대상에게 흡입, 국소, 경구, 볼, 직장, 질, 근육 내, 피하, 경피, 척추강 내 또는 정맥 내 경로에 의해 투여된다. 다른 구체예에서, 대상은 포유류, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 마우스, 쥐, 흰담비, 기니아 피그, 원숭이, 개, 고양이, 말, 소, 돼지 및 다른 가축이다.

[0195]

한 구체예에서, 대상은 사람이다. 다른 구체예에서 식 (I)의 적어도 하나의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민, O-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민, 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민, 6-[1,2]옥사지닌-2-일-N,N'-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민, O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-히드록실아민, 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-0-이소프로필-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민, 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-에틸-N-메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민, 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민, 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진, N-(4,6-비스-프로필아미노[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸히드라진, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘, 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올, N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민, N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-

7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진, 그것들의 염 및 혼합물.

- [0196] 약제학적 조성물 및 제형
- [0197] 본 발명은 또한 본 발명의 방법을 실시하기 위해 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 염의 약제학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다.
- [0198] 그런 약제학적 조성물은 대상에게 투여하기에 적당한 형태로 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 염으로 이루어지거나, 약제학적 조성물은 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그것의 염과 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 하나 또는 그 이상의 추가의 성분들, 또는 이것들 중 일부의 조합을 포함할 수 있다. 본 발명의 적어도 하나의 화합물은 생리적으로 허용되는 염의 형태로, 예컨대 해당 기술분야에 잘 알려져 있는 바와 같이, 생리적으로 허용되는 양이온 또는 음이온과 조합하여 약제학적 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0199] 한 구체예에서, 본 발명의 방법을 실시하기에 유용한 약제학적 조성물은 1ng/kg/일 내지 100mg/kg/일의 용량을 전달하기 위해 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명을 실시하기에 유용한 약제학적 조성물은 1ng/kg/일 내지 500mg/kg/일의 용량을 전달하기 위해 투여될 수 있다.
- [0200] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 활성 성분, 약제학적으로 허용되는 담체, 및 어떠한 추가 성분의 상대적인 양은 치료될 대상의 정체성, 크기, 및 상태에 따라 달라질 것이고, 또한 투여될 조성물의 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 예를 들면 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 방법에 유용한 약제학적 조성물은 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 패, 비강 내, 볼, 눈, 척추 강내, 정맥내 또는 다른 투여 경로에 대해 적절하게 개발될 수 있다. 본 발명의 방법 내에서 유용한 조성물은 직접 뇌, 뇌간, 또는 포유류의 중추신경계의 어떠한 다른 부위에 직접 투여될 수 있다. 고려되는 다른 제형으로는 사출된 나노입자, 리포솜성 제제, 활성 성분을 함유하고 있는 재봉인된 적혈구, 및 면역학적 기초 제형이 있다. 투여 경로(들)는 숙련자들에게 쉽게 드러날 것이고, 치료하고자 하는 질병의 유형 및 심각성, 치료되는 수의과 또는 사람 환자의 유형 및 연령 등을 포함한 여러 요인들에 따라 좌우될 것이다.
- [0202] 본원에 기술된 약제학적 조성물의 제형은 약물학 분야에서 공지되어 있는 또는 나중에 개발된 어떠한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 그런 제조 방법은 담체 또는 하나 또는 그 이상의 다른 부속 성분들과 활성 성분을 결합시키는 단계를 포함하며, 그런 다음 필요하다면, 또는 바람직하게는 그 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형하거나 포장하는 것을 포함한다.
- [0203] 본원에서 사용되는 "단위 용량"은 예정된 양의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상에게 투여되어야 할 활성 성분의 투여량과 같거나, 또는 그런 투여량의 편리한 분획, 예를 들면 그런 투여량의 1/2 또는 1/3 등이다. 단위 투여 형태는 하루 1회 투약이거나 또는 하루에 여러 번(예컨대 하루에 약 1 내지 4 또는 그 이상의 횟수) 투약하기 위한 것일 수 있다. 하루에 여러 번 투약하게 될 때, 단위 투여 형태는 각각의 투약에 대해 같거나 다를 수 있다.
- [0204] 본원에 제공된 약제학적 조성물의 설명이 기본적으로는 사람에게 투여하는 데 윤리적으로 문제되지 않을 적절한 약제학적 조성물에 대해 지시되어 있긴 하지만, 숙련자들은 그런 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게도 투여하기에 적당한 것으로 이해할 것이다. 다양한 동물에게 투여하기에 적당한 조성물이 되도록 사람에게 투여하기에 적당한 약제학적 조성물을 변형하는 것은 잘 인지되며, 통상적인 기술의 수의과 약리학자는 단순하고 통상적인 실험만으로도 그런 변형을 디자인하고 수행할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물이 투여되는 대상은 그것에 한정되는 것은 아니지만 사람 및 다른 영장류, 포유류, 이를테면 상업적으로 관련된 포유류, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이, 및 개를 포함하는 것으로 고려된다.
- [0205] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 사용하여 제형화된다. 한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 적어도 하나의 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 유용한 약제학적으로 허용되는 담체는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 글리세롤, 물, 식염수, 에탄올 및 다른 약제학적으로 허용되는 염 용액, 예컨대 포스포이트 및 유기산의 염을 포함한다. 이들 및 다른 약제학적으로 허용되는 담체의 실례는 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey))에 기술되어 있다.
- [0206] 담체는 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그것들의 적당한 혼합물 및 식물성 기름을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제를

사용함으로써 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우에 등장성 제제, 예를 들면 당, 염화나트륨, 또는 다가 알코올, 예를 들면 만니톨 및 소르비톨을 조성물 중에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함시킴으로써 이루어질 수 있다. 한 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 DMSO 단독이 아니다.

[0207] 제형은 종래의 부형제, 즉 해당 기술분야에 공지되어 있는 경구, 비경구, 코, 흡입, 정맥 내, 피하, 경피 작용, 또는 어떠한 다른 적당한 투여 방식에 적당한 약제학적으로 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질과 혼합된 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 멸균될 수 있고, 필요에 따라 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압 완충제에 영향을 미치기 위한 염, 착색제, 풍미제 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 그것들은 또한 필요에 따라 다른 활성 제제, 예컨대 다른 진통제와 조합될 수 있다. 본원에서 사용되는 "추가 성분들"은 그것들에 한정되는 것은 아니지만 약제학적 담체로서 사용될 수 있는 하나 또는 그 이상의 성분들을 포함한다.

[0208] 본 발명의 조성물은 조성물의 총 중량의 약 0.005% 내지 2.0%의 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 주변 환경의 오염물에 노출되는 경우 부패를 방지하기 위해 사용된다. 본 발명에 따라 유용한 보존제의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 벤질 알코올, 소르브산, 파라벤, 이미두레아(imidurea) 및 그것들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것들이 있다. 특히 바람직한 보존제는 약 0.5% 내지 2.0%의 벤질 알코올과 0.05% 내지 0.5%의 소르브산의 조합이다.

[0209] 조성물은 바람직하게는 화합물의 분해를 억제하는 항산화제와 킬레이트화제를 포함한다. 일부 화합물에 대해 바람직한 항산화제는 BHT, BHA, 알파-토코페롤 및 아스코르브산이고, 바람직한 범위는 총 조성물 중량의 약 0.01% 내지 0.3%이고, 보다 바람직한 범위는 0.03% 내지 0.1%이다. 바람직하게는 킬레이트화제는 조성물의 총 중량에 대해 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 양으로 존재한다. 특히 바람직한 킬레이트화제는 에데테이트 염(예컨대 디나트륨 에데테이트)과 시트르산으로, 조성물의 총 중량의 약 0.01 중량% 내지 0.20 중량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 조성물의 총 중량의 0.02 중량% 내지 0.10 중량% 범위이다. 킬레이트화제는 제형의 저장수명에 해로울 수 있는 조성물 중의 금속 이온을 킬레이트화하는 데 유용하다. 일부 화합물에 대해 각각 BHT와 디나트륨 에데테이트가 특히 바람직한 항산화제 및 킬레이트화제인 한편으로, 당업자들에게 공지되어 있는 바와 같이 다른 적당하고 동등한 항산화제 및 킬레이트화제로 대체될 수 있다.

[0210] 액체 현탁액은 수성 또는 유성 비히클 중의 활성 성분의 현탁을 이루기 위해 종래 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 수성 비히클로는 예를 들면 물과 등장성 식염수가 있다. 유성 비히클로는 예를 들면 아몬드유, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 올리브유, 참기름, 또는 코코넛유, 분획화된 식물성 기름, 및 광물유, 예컨대 액체 파라핀이 있다. 액체 현탁액은 추가로 하나 또는 그 이상의 추가 성분들, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 현탁제, 분산제 또는 습윤제, 유화제, 자극 완화제, 보존제, 완충제, 염, 풍미제, 착색제, 및 감미제를 포함할 수 있다. 유성 현탁액은 추가로 농축제를 포함할 수 있다. 알려져 있는 현탁제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 소르비톨 시럽, 수소 첨가된 식용 지방, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트, 검 아카시아, 및 셀룰로오스 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 있다. 공지된 분산제 또는 습윤제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 자연 발생적인 포스파티드, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 알킬렌 옥사이드와 긴 사슬 지방족 알코올과의 축합 생성물, 알킬렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물(예컨대 각각 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레레이트, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레레이트)이 있다. 공지된 유화제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 레시틴, 및 아카시아가 있다. 공지된 보존제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, 또는 n-프로필 파라-히드록시벤조에이트, 아스코르브산, 및 소르브산이 있다. 공지된 감미제로는, 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 슈크로오스, 및 사카린이 있다. 유성 현탁액에 대해 공지된 농축제로는 예를 들면 밀랍, 경질 파라핀, 및 세틸 알코올이 있다.

[0211] 수성 또는 유성 용매 중의 활성 성분의 액체 용액은 실질적으로 액체 현탁액과 동일한 방식으로 제조될 수 있는데, 주된 차이는 활성 성분이 용매 중에 현탁되기보다는 용해된다는 것이다. 본원에서 사용되는 "유성" 액체는 탄소-함유 액체 분자를 포함하고 물보다는 덜 극성의 특징을 나타내는 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물의 액체 용액은 액체 현탁액과 관련하여 기술된 성분들 각각을 포함할 수 있고, 현탁제는 반드시 용매 중의 활성 성

분의 용해를 보조하지는 않을 것으로 이해된다. 수성 용매로는 예를 들면 물, 등장성 식염수가 있다. 유성 용매로는 예를 들면 아몬드유, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 올리브유, 참기름, 또는 코코넛 오일, 분류된 식물성 기름, 및 광물유, 예컨대 액체 파라핀이 있다.

[0212] 분말상태 및 과립형 제형의 본 발명의 약제학적 제형은 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 그런 제형은 직접 대상에게 투여될 수 있고, 예를 들면 정제를 형성하고, 캡슐을 충전하고, 또는 수성 또는 유성 비히클을 그것에 첨가함으로써 수성 또는 유성 현탁액 또는 용액을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이들 제형은 각각 추가로 하나 또는 그 이상의 분산제 또는 습윤제, 현탁제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 추가의 부형제, 예컨대 충전제 및 감미제, 풍미제, 또는 착색제도 또한 이들 제형에 포함될 수 있다.

[0213] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수-중-유 에멀션 또는 유-중-수 에멀션의 형태로 제조되고, 포장되고, 또는 판매될 수 있다. 유성상은 올리브유 또는 땅콩 기름과 같은 식물성 기름, 액체 파라핀과 같은 광물유, 또는 이것들의 조합일 수 있다. 그런 조성물은 추가로 하나 또는 그 이상의 유화제, 예컨대 자연 발생적인 감, 예를 들면 아카시아 감 또는 트라가칸트 감, 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들면 대두 또는 레시틴 포스파티드, 지방산과 헥시톨 무수물의 조합으로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 그런 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함할 수 있다. 이들 에멀션은 또한 추가의 성분, 이를테면 감미제 또는 풍미제를 함유할 수 있다.

[0214] 물질을 화학적 조성물로 주입시키거나 코팅하는 방법은 해당 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 화학적 조성물을 기관 위에 침착시키거나 결합시키는 방법, 화학적 조성물을 물질(즉 생리적으로 분해가능한 물질과 같은)이 합성되는 동안 물질의 구조 안에 통합시키는 방법, 및 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액을 흡수 물질 안에 흡수시키는 방법이 있으며, 계속해서 건조를 할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0215] 투여/투약

[0216] 투여 방식은 어떤 성분이 유효량을 구성하느냐에 영향을 미칠 수 있다. 치료적 제형은 환자에게 호흡 장애 사건이 개시되기 전이나 후에 투여될 수 있다. 나아가 여러 번으로 나누어진 투여량뿐 아니라 총체적인 투여량은 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 투약은 연속적으로 주입되거나 볼루스 주사(bolus injection)로 주입될 수 있다. 나아가 치료적 제형의 투여량은 치료적 또는 예방적 긴급 상황에 의해 지시되는 바와 같이 비율적으로 증가되거나 감소될 수 있다.

[0217] 본 발명의 조성물의 환자, 바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 사람에 대한 투여는 공지된 과정을 사용하여, 환자의 호흡 조절 장애를 치료하기에 효과적인 투여량에서 시간 주기 동안 수행될 수 있다. 치료적 효과를 이루기 위해 필요한 치료 화합물의 유효량은 사용된 특별한 화합물의 활성; 투여 시간; 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 그 화합물과 함께 사용된 다른 약물, 화합물 또는 물질; 질병 또는 장애의 상태, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전의 병력 등, 의료기술분야에 잘 알려져 있는 요인들과 같은 요인들에 따라 달라질 수 있다. 투여 처방은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어 여러 번으로 나누어진 용량은 매일 투여될 수 있고, 또는 용량은 치료적 응급 상황에 의해 표시되는 바와 같이 비율적으로 감소될 수 있다. 본 발명의 치료 화합물에 대한 효과적인 투약 범위의 비제한적인 실례는 약 0.01mg/kg 체중/일 내지 50mg/kg 체중/일이다. 당업자는 관련 요인들을 공부할 수 있고, 불필요한 실험 없이도 치료 화합물의 유효량과 관련한 결정을 내릴 수 있을 것이다.

[0218] 화합물은 동물에게 하루에 여러 번 투여될 수 있고, 또는 그것보다 덜 자주, 예컨대 하루에 한 번, 일주일에 1회, 2주에 1회, 한 달에 1회, 또는 그것보다 덜 자주, 예컨대 여러 달에 한 번 또는 1년에 한 번 또는 그 이하로 투여될 수 있다. 1일 당 투약되는 화합물의 양은 비-제한적인 실례에서 매일, 하루 걸러, 매 2일마다, 매 3일마다, 매 4일마다, 또는 매 5일마다 투여될 수 있다. 예를 들어 하루 걸러 투여하게 되는 경우 하루에 5mg의 용량은 처음엔 월요일에 개시될 수 있고, 이어서 수요일에 하루에 5mg이 투여될 수 있으며, 두 번째 후속되는 5mg의 용량은 금요일에 투여될 수 있는 식이다. 투약의 빈도수는 숙련자들에게는 쉽게 드러날 것이고, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 치료하고자 하는 질병의 유형 및 심각성, 동물의 유형 및 연령 등과 같은 많은 요인에 따라 좌우될 것이다.

[0219] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성을 나타내지 않으면서 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 이루기에 효과적인 활성 성분을 얻기 위해 달라질 수 있다.

- [0220] 해당 기술분야에 숙련된 지식을 가진 의사, 예컨대 내과 의사 또는 수의과 의사는 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어 내과의사나 수의과 의사는 약제학적 조성물에 사용된 본 발명의 화합물의 투약을 원하는 치료 효과를 이루기 위해 필요한 것보다 적은 수준에서 시작할 수 있을 것이고 점차로 원하는 효과가 이루어질 때까지 투여량을 증가시킬 수 있다.
- [0221] 특정 구체예에서, 투여량의 투여 및 균일성을 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 화합물을 제형화하는 것이 특히 유익하다. 본원에서 사용되는 바의 단위 투여 형태는 치료하고자 하는 환자에 대한 일원화된 투여량으로서 맞춰진 물리적으로 별개의 단위를 말하고; 예정된 양의 치료 화합물을 함유하는 각각의 단위는 필요한 약제학적 비히클과 결합하여 원하는 치료 효과를 나타내기 위해 계산된다. 본 발명의 단위 투여 형태는 (a) 치료 화합물의 독특한 특징 및 이루고자 하는 특별한 치료 효과, 및 (b) 환자의 호흡 장애를 치료하기 위해 그런 치료 화합물을 화합하거나/제형화하는 기술분야에 고유한 한계점에 의해 및 그것들에 직접적으로 좌우되어 영향을 받는다.
- [0222] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 하루에 1 내지 5회 또는 그 이상의 범위의 투여량으로 환자에게 투여된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 환자에게, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 하루에 한 번, 이틀에 한 번, 3일 내지 1주일에 한 번, 매 2주마다 한 번의 투여량의 범위로 투여된다. 당업계의 숙련자들에게는 본 발명의 다양한 조합의 조성물의 투여의 빈도수가 그것들에 한정되는 것은 아니지만 연령, 치료하고자 하는 질병 또는 장애, 성별, 전체적인 건강, 및 다른 요인들을 포함하는 많은 요인들에 따라 대상마다 다를 것이라는 것이 쉽게 드러날 것이다. 그러므로 본 발명은 어떠한 특정 투여량 처방과 정확한 투여량에 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며 어떠한 환자에게 투여될 조성물은 환자에 대해 신체적인 모든 다른 요인들을 고려함으로써 결정될 것이다.
- [0223] 투여하기 위한 본 발명의 화합물은 약 1 μ g 내지 약 7,500mg, 약 20 μ g 내지 약 7,000mg, 약 40 μ g 내지 약 6,500mg, 약 80 μ g 내지 약 6,000mg, 약 100 μ g 내지 약 5,500mg, 약 200 μ g 내지 약 5,000mg, 약 400 μ g 내지 약 4,000mg, 약 800 μ g 내지 약 3,000mg, 약 1mg 내지 약 2,500mg, 약 2mg 내지 약 2,000mg, 약 5mg 내지 약 1,000mg, 약 10mg 내지 약 750mg, 약 20mg 내지 약 600mg, 약 30mg 내지 약 500mg, 약 40mg 내지 약 400mg, 약 50mg 내지 약 300mg, 약 60mg 내지 약 250mg, 약 70mg 내지 약 200mg, 약 80mg 내지 약 150mg의 범위일 수 있고, 그 범위 내의 어떠한 및 모든 전체적인 또는 부분적인 증분도 포함된다.
- [0224] 어떤 구체예에서, 본 발명의 화합물의 용량은 약 0.5 μ g 내지 약 5,000mg이다. 어떤 구체예에서, 본원에 기술된 조성물에 사용된 본 발명의 화합물의 용량은 약 5,000mg 미만, 또는 약 4,000mg 미만, 또는 약 3,000mg 미만, 또는 약 2,000mg 미만, 또는 약 1,000mg 미만, 또는 약 800mg 미만, 또는 약 600mg 미만, 또는 약 500mg 미만, 또는 약 200mg 미만, 또는 약 50mg 미만이다. 유사하게, 어떤 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 두 번째 화합물의 투약량은 약 1,000mg 미만, 또는 약 800mg 미만, 또는 약 600mg 미만, 또는 약 500mg 미만, 또는 약 400mg 미만, 또는 약 300mg 미만, 또는 약 200mg 미만, 또는 약 100mg 미만, 또는 약 50mg 미만, 또는 약 40mg 미만, 또는 약 30mg 미만, 또는 약 25mg 미만, 또는 약 20mg 미만, 또는 약 15mg 미만, 또는 약 10mg 미만, 또는 약 5mg 미만, 또는 약 2mg 미만, 또는 약 1mg 미만, 또는 약 0.5mg 미만이고, 그 범위 내의 어떠한 및 모든 전체적인 또는 부분적인 증분도 포함된다.
- [0225] 한 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 단독으로 또는 두 번째 약제학적 제제와 조합하여 보유하고 있는 용기; 및 그 화합물을 환자의 호흡 장애의 하나 또는 그 이상의 증상을 치료, 방지 또는 감소시키기 위해 사용하는 지시사항을 포함하고 있는 포장된 약제학적 조성물에 관련된다.
- [0226] 용어 "용기"는 약제학적 조성물을 보유하기 위한 모든 그릇을 포함한다. 예를 들어 한 구체예에서, 용기는 약제학적 조성물을 함유하는 포장이다. 다른 구체예에서, 용기는 약제학적 조성물을 함유하는 포장이다. 즉 용기는 포장된 약제학적 조성물 또는 비포장된 약제학적 조성물과 약제학적 조성물의 사용에 대한 지시사항을 담고 있는 그릇, 예컨대 박스 또는 바이알이다. 더욱이, 포장 기법은 해당 기술분야에 잘 알려져 있다. 약제학적 조성물의 사용에 대한 지시사항은 약제학적 조성물을 함유하고 있는 포장 상태에 함유될 수 있고, 그런 지시사항은 포장된 생성물에 대하여 증가된 기능성 관계를 형성한다는 것이 인지되어야 한다. 그러나, 지시사항은 화합물의 의도된 기능, 예컨대 환자에서 호흡 장애를 치료, 방지, 또는 감소시키는 기능을 수행하는 능력과 관계가 있는 정보를 함유할 수 있어야 한다는 것이 인지되어야 한다.
- [0227] 투여 경로
- [0228] 본 발명의 조성물 중 어느 것이든지 투여 경로는 흡입, 경구, 비강, 직장, 비경구, 허밀, 경피, 점막 관통(예컨

대 허밀, 허, (경)볼, (경)요도, 질(예컨대 경- 및 질 주변), 비강(내), 및 (경)직장), 방광 내, 폐 안, 십이지장 내, 위장 내, 척추 강내, 피하, 근육 내, 피부 내, 동맥 내, 정맥 내, 기관지 내, 흡입, 및 국소 투여를 포함한다.

[0229] 적당한 조성물 및 투여 형태로는 예를 들면 정제, 캡슐, 당의정, 환, 젤라틴 캡슐, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠릿, 이제(magmas), 마름모꼴 정제, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 투여를 위한 액체 스프레이, 흡입을 위한 건조 분말 또는 에어로솔 제형, 방광 내 투여를 위한 조성물 및 제형 등이 있다. 본 발명에 유용할 수 있는 제형 및 조성물은 본원에 기술된 특별한 제형 및 조성물에 한정되지 않는다는 것이 인지되어야 한다.

[0230] 경구 투여

[0231] 경구 적용을 위해 특히 적당한 것은 정제, 드라제(dragee), 액체, 드롭, 좌제, 또는 캡슐, 당의정 및 젤라틴 캡슐이다. 경구 투여에 적당한 다른 제형으로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 분말형 또는 과립형 제형, 수성 또는 유성 현탁액, 수성 또는 유성 용액, 페이스트, 겔, 치약, 구강 청결제, 코팅, 경구용 린스, 또는 에멀션이 있다. 경구용으로 사용하도록 의도된 조성물은 해당 기술분야에 공지되어 있는 어떠한 방법에 따라 제조될 수 있고, 그런 조성물은 정제의 제조를 위해 적당한 비활성, 비-독성의 약제학적 부형제들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 제제를 함유할 수 있다. 그런 부형제로는, 예를 들면 비활성 희석제, 예컨대 락토오스; 과립화 및 붕괴제, 예컨대 옥수수 전분; 결합제, 예컨대 전분; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

[0232] 정제는 코팅되지 않을 수도 있고, 또는 대상의 위장관에서의 지연된 붕괴를 이루기 위해 공지된 방법을 사용하여 코팅될 수 있어서 활성 성분의 지속적인 방출 및 흡수를 제공할 수 있다. 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질이 정제를 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 또 다른 예를 들면, 정제는 미국 특허 제4,256,108호; 제4,160,452호; 및 제4,265,874호에 기술된 것과 같은 방법을 사용하여 방출이 삼투압에 의해 조절되는 정제를 형성하기 위해 코팅될 수 있다. 정제는 추가로 약제학적으로 우아하고 감칠맛이 있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 풍미제, 착색제, 보존제, 또는 이들의 몇 가지 조합을 포함할 수 있다.

[0233] 활성 성분을 포함하고 있는 경질 캡슐은 생리적으로 분해될 수 있는 조성물, 예컨대 젤라틴을 사용하여 만들어질 수 있다. 그런 경질 캡슐은 활성 성분을 포함하고, 또한 추가의 성분, 이를테면 예컨대 비활성 고체 희석제, 예컨대 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 또는 카올린을 포함할 수 있다.

[0234] 활성 성분을 포함하고 있는 연질 젤라틴 캡슐은 생리적으로 분해될 수 있는 조성물, 예컨대 젤라틴을 사용하여 만들어질 수 있다. 그런 연질 캡슐은 활성 성분을 포함하고, 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 기름, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 함께 혼합될 수 있다.

[0235] 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면 결합제; 충전제; 윤활제; 분해제; 또는 습윤제와 함께 종래 수단에 의해 제조된 정제 또는 캡슐의 형태로 존재할 수 있다. 필요에 따라 정제는 적당한 방법과 코팅 물질, 예컨대 Colorcon(펜실베이니아주 웨스트 포인트(West Point) 소재)으로부터 구매 가능한 OPADRY™ 필름 코팅 시스템(예컨대 OPADRY™ OY 타입, OYC 타입, 유기 장용 OY-P 유형, 수성 장용 OY-A 유형, OY-PM 유형 및 OPADRY™ White, 32K18400)을 사용하여 코팅될 수 있다.

[0236] 경구 투여를 위한 액체 제제는 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 액체 제제는 종래 수단에 의해 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예컨대 현탁제(예를 들면 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스 또는 수소 첨가된 식용 지방); 유화제(예를 들면 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들면 아몬드유, 오일 에스테르 또는 에틸 알코올); 및 보존제(예를 들면 메틸 또는 프로필 파라-히드록시 벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 제조될 수 있다. 경구 투여를 위해 적당한 본 발명의 약제학적 조성물의 액체 제형은 사용 전에 물 또는 다른 적당한 비히클로 재구성하도록 의도된 건조 생성물 형태로 또는 액체 형태로 제조되고, 포장되고, 판매될 수 있다.

[0237] 활성 성분을 포함하고 있는 정제는 예를 들면 활성 성분을 임의로 하나 또는 그 이상의 추가적인 성분으로 압축 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적당한 장치에서, 활성 성분을 자유롭게 흐르는 형태, 예컨대 분말 또는 과립 제제로서, 임의로 하나 또는 그 이상의 결합제, 윤활제, 부형제, 계면활성제, 및 분산제와 함께 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적당한 장치에서, 활성 성분, 약제학적으로 허용되는 담체의

혼합물과, 최소한 혼합물을 축축하게 하기에 충분한 액체를 성형함으로써 만들어질 수 있다. 정제의 제조시에 사용된 약제학적으로 허용되는 부형제로는, 그것에 한정되는 것은 아니지만 비활성 희석제, 과립화제 및 붕괴제, 결합제, 및 윤활제가 있다. 공지된 분산제로는, 그것에 한정되는 것은 아니지만 감자 전분 및 나트륨 전분 글리콜레이트가 있다. 공지된 표면 활성제로는, 그것에 한정되는 것은 아니지만 나트륨 라우릴 황산염이 있다. 공지된 희석제로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 인산 칼슘, 수소 인산 칼슘, 및 인산 나트륨이 있다. 공지된 과립화 및 붕괴제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 옥수수 전분 및 알긴산이 있다. 공지된 결합제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 젤라틴, 아카시아, 사전-젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스가 있다. 공지된 윤활제로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 실리카, 및 탈크가 있다.

[0238] 과립화 기술은 출발 분말 또는 활성 성분의 다른 과립형 물질을 변형하기 위한 약제학 기술분야에 잘 알려져 있다. 분말은 전형적으로 결합제 물질과 혼합되어 더 크고, 영구적으로 자유롭게 흐르는 응집체 또는 과립으로 되는데, 이것은 "과립화"로 언급된다. 예를 들어 용매를 사용하는 "습식" 과립화 과정은, 일반적으로 젖은 과립 덩어리의 형성을 유발하고, 나중에 그것으로부터 용매가 증발되어야 하는 조건하에서 분말이 결합제 물질과 조합되고 물 또는 유기 용매로 축축해지는 것을 특징으로 한다.

[0239] 용융 과립화는 일반적으로 본질적으로는 첨가된 물이나 다른 액체 용매가 없이, 분말화된 또는 다른 물질의 과립화를 촉진하기 위해 실온에서 고체 또는 반고체인(즉 상대적으로 낮은 연화점 또는 용융점 범위를 가지는) 물질을 사용하는 데 특징이 있다. 낮은 용융 고체는 용융점 범위의 온도로 가열될 때, 결합제 또는 과립화 매질로서 작용하도록 액화된다. 액화된 고체는 그 자체로서 그것이 접촉하게 되는 분말화된 물질의 표면 위로 펼쳐지고, 냉각시에는 초기 물질이 함께 결합되는 고체의 과립화된 덩어리를 형성한다. 그 결과의 용융 과립화는 다음 단계로 정제 프레스에 제공되거나 경구용 투여 형태를 제조하기 위해 캡슐화될 수 있다. 용융 과립화는 고체 분산액 또는 고체 용액을 형성함으로써 활성 물질(즉 약물)의 분해율과 생체 내 활용성을 개선시킨다.

[0240] 미국 특허 제5,169,645호에는 개선된 흐름 특성을 가지는 직접적으로 압축가능한 왁스-함유 과립이 개시되어 있다. 과립은 왁스가 특정 흐름 개선 첨가제를 포함한 용융물과 혼합된 후, 그 혼합물이 냉각 및 과립화될 때 얻어진다. 특정 구체예에서, 단지 왁스만이 왁스(들)와 첨가제(들)의 용융 조합물에서 자체 용융되며, 다른 경우에는 왁스(들)와 첨가제(들)가 용융될 것이다.

[0241] 본 발명은 또한 본 발명의 방법 내에서 유용한 하나 또는 그 이상의 화합물의 지연된 방출을 제공하는 층과, 본 발명의 방법 내에서 유용한 하나 또는 그 이상의 화합물의 즉각적인 방출을 제공하는 추가의 층을 포함하는 다층 정제를 포함한다. 왁스/pH-민감성 중합체 혼합물을 사용하여, 활성 성분이 그 안에 들어있으면서 지연된 방출을 보장하는 위-불용성 조성물이 얻어질 수 있다.

[0242] 비경구 투여

[0243] 본원에서 사용된 약제학적 조성물의 "비경구 투여"는 대상의 조직의 물리적인 틈을 특징으로 하는 어떠한 투여 경로와 조직의 틈을 통하여 약제학적 조성물이 투여되는 것을 포함한다. 그러므로 비경구 투여는 그것에 한정되는 것은 아니지만, 조성물의 주입에 의해, 수술적 절개를 통한 약제학적 조성물의 적용에 의해, 조직을 관통하는 비-수술적 상처를 통한 조성물의 적용에 의해, 그리고 또 다른 방식으로 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특히 비경구 투여는 그것에 한정되는 것은 아니지만, 피하, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 흉골 내 주사, 및 신장 투석 주입 기법을 포함한다.

[0244] 비경구 투여에 적당한 약제학적 조성물의 제형은 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들면 멸균수 또는 멸균 등장성 식염수와 조합된 활성 성분을 포함한다. 그런 제형은 볼루스 투여 또는 연속적인 투여에 적당한 형태로 제조, 포장, 또는 판매될 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여 형태, 예컨대 앰플 속에, 또는 보존제를 함유하고 있는 다중-투약 용기 속에 제조, 포장, 또는 판매될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제형으로는, 그것에 한정되는 것은 아니지만 현탁액, 용액, 유성 또는 수성 비히클 중의 에멀션, 페이스트, 및 이식가능한 지속성-방출 또는 생체 내에서 분해가능한 제형을 포함한다. 그런 제형은 추가로 하나 또는 그 이상의 추가의 성분, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 현탁제, 안정화제, 또는 분산제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 제형의 한 구체예에서, 활성 성분은 재구성된 조성물의 비경구 투여 전에 적당한 비히클을 사용하여 재구성하기 위한 건조(즉 분말 또는 과립) 형태로 제공된다.

[0245] 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액 또는 용액의 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이 현탁액 또는 용액은 해당 기술분야에 따라 제형화될 수 있고, 활성 성분 외에 추가의 성분, 예를 들면 본원

에 기술된 분산제, 습윤제, 또는 현탁제를 포함할 수 있다. 그런 멸균 주사용 제형은 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들면 물 또는 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있다. 다른 허용되는 희석제 및 용매로는, 그것에 한정되는 것은 아니지만 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 및 고정된 오일, 예컨대 합성 모노- 또는 디-글리세리드가 있다. 유용한 다른 비경구적으로 투여가능한 제형은 미정질 형태로, 리포솜 제제로, 또는 생체 내에서 분해가능한 중합체 시스템의 성분으로서 활성 성분을 포함하는 제형이다. 지속적인 방출 또는 이식을 위한 조성물은 약제학적으로 허용되는 중합체 또는 소수성 물질, 예를 들면 에멀션, 이온 교환 수지, 난용성 중합체, 또는 난용성 염을 포함할 수 있다.

[0246] 국소 투여

[0247] 약제의 국소 투여에 대한 장애물은 표피의 각질층이다. 각질층은 단백질, 콜레스테롤, 스핑고지질, 유리 지방산 및 다양한 다른 지질로 구성된 고도의 내성 층이고, 각화세포와 살아있는 세포를 포함한다. 각질층을 통한 화합물의 침투율(유동)을 제한하는 요인들 중 하나는 피부 표면 위에 부하되거나 적용될 수 있는 활성 물질의 양이다. 피부의 단위 면적당 적용되는 활성 물질의 양이 커질수록, 피부 표면과 피부의 하면 사이의 농도 구배는 더 커지고, 계속해서 피부를 통과하는 활성 물질의 확산력도 더 커진다. 그러므로 더 큰 농도의 활성 물질을 함유하고 있는 제형이 피부를 통한 활성 물질의 침투를 더 잘 유발하는 것으로 보이고, 그것은 나머지는 모두 동일한 경우 더 적은 농도를 포함하는 제형보다 더 한결같은 속도에서 더 많은 양일수록 그렇다.

[0248] 국소 투여에 적당한 제형으로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대 리니먼트제(liniment), 로션, 수-중-유 또는 유-중-수 에멀션, 예컨대 크림, 연고 또는 페이스트, 및 용액 또는 현탁액이 있다. 국소적으로 투여가능한 제형은 예를 들면 약 1% 내지 약 10%(w/w) 활성 성분을 포함할 수 있지만, 활성 성분의 농도는 용매 중의 활성 성분의 용해도 한계만큼이나 높을 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 추가로 본원에서 기술된 하나 또는 그 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다.

[0249] 투과 개선제가 사용될 수 있다. 이들 물질은 피부를 가로지르는 약물의 침투율을 증가시킨다. 해당 기술분야의 전형적인 개선제로는 에탄올, 글리세롤 모노라우레이트, PGML(폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트), 디메틸술폭시드, 등이 있다. 다른 개선제로는 올레산, 올레일 알코올, 에톡시디글리콜, 라우로카프람, 알칸카르복실산, 디메틸술폭시드, 극성 지질, 또는 N-메틸-2-피롤리돈이 있다.

[0250] 본 발명의 일부 조성물의 국소 전달을 위한 한 가지 허용되는 비히클은 피로솜을 포함한다. 리포솜의 조성 및 그것의 사용법은 해당 기술분야에 공지되어 있다(예를 들면 Constanza, 미국 특허 제6,323,219호).

[0251] 또 다른 구체예에서, 국소적으로 활성인 약제학적 조성물은 임의로 다른 성분들, 예컨대 보조제, 향산화제, 킬레이트화제, 계면활성제, 발포제, 습윤제, 유화제, 점성 증가제(viscosifier), 완충제, 보존제 등과 조합될 수 있다. 다른 구체예에서, 투과 또는 침투 개선제는 조성물에 포함되고, 그것은 투과 개선제가 없는 조성물과 비교하여 활성 성분이 피부 안으로 들어가 각질층을 통과하는 침투를 개선하는 데 효과적이다. 다양한 투과 개선제, 이를테면 올레산, 올레일 알코올, 에톡시디글리콜, 라우로카프람, 알칸카르복실산, 디메틸술폭시드, 극성 지질, 또는 N-메틸-2-피롤리돈은 당업자들에게 알려져 있다. 다른 측면으로 조성물은 추가로 각질층 구조의 무질서를 증가시키고, 그로써 각질층을 가로지르는 수송력을 증가시키는 친수제를 포함할 수 있다. 다양한 친수제, 예를 들면 이소프로필 알코올, 프로필렌 글리콜, 또는 크실렌 술포산 나트륨이 당업자들에게 알려져 있다.

[0252] 국소적으로 활성을 나타내는 약제학적 조성물은 원하는 변화를 이루기 위해 유효량으로 적용되어야 한다. 본원에서 사용되는 것과 같이 "유효량"은 변화가 요구되는 피부 표면 영역을 덮기에 충분한 양을 의미할 것이다. 활성 화합물은 조성물의 약 0.0001% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재해야 한다. 더욱 바람직하게는 활성 화합물은 조성물의 약 0.0005% 내지 약 5%의 양으로, 가장 바람직하게는 조성물의 약 0.001% 내지 약 1%의 양으로 존재해야 한다. 그런 화합물은 합성적으로 또는 자연적으로 유도될 수 있다.

[0253] 볼 투여

[0254] 본 발명의 약제학적 조성물은 볼 투여를 위해 적당한 제형으로 제조, 포장, 또는 판매될 수 있다. 그런 제형은 예를 들면 종래 방법을 사용하여 만들어진 정제 또는 당의정의 형태일 수 있고, 예를 들면 0.1 내지 20 %(w/w)의 활성 성분을 함유하고 나머지는 경구 용해성 또는 분해가능한 조성물을 포함할 수 있으며, 임의로 하나 또는 그 이상의 본원에 기술된 추가 성분을 포함할 수 있다. 또는 달리 볼 투여에 적당한 제형은 활성 성분을 포함하고 있는 분말 또는 에어로솔화된 또는 세분화된 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 그런 분말화된, 에어로솔화된, 또는 에어로솔화된 제형은 분산될 때, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 입자 또는

방울 크기를 가지며, 추가로 하나 또는 그 이상의 본원에 기술된 추가의 성분을 포함할 수 있다. 본원에 기술된 제형의 실례는 완벽하지는 않으며, 본 발명은 이들 및 본원에 기술되지는 않았지만 당업자들에게는 알려져 있는 다른 제형의 추가의 변형을 포함한다는 것이 인지되어야 한다.

[0255] 직장 투여

[0256] 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여에 적당한 제형으로 제조, 포장, 또는 판매될 수 있다. 그런 조성물은 예를 들면 좌제, 정제 관장 제제, 및 직장 또는 결장 세척(irrigation)을 위한 용액의 형태일 수 있다.

[0257] 좌제 제형은 활성 성분을 통상적인 실온(즉 약 20℃)에서 고체이고 대상의 직장 온도(즉 건강한 사람의 경우 약 37℃)에서 액체인 비-자극성의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합시킴으로써 만들어질 수 있다. 적당한 약제학적으로 허용되는 부형제로는, 그것에 한정되는 것은 아니지만 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 및 다양한 글리세리드가 있다. 좌제 제형은 나아가 다양한 추가의 성분들, 이를테면, 그것들에 한정되지는 않지만 항산화제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0258] 직장 또는 결장 세척을 위한 정제 관장 제제 또는 용액은 활성 성분을 약제학적으로 허용되는 액체 담체와 조합시킴으로써 만들어질 수 있다. 당업계에 잘 알려져 있는 것과 같이, 관장 제제는 대상의 직장 부위에 맞춰진 전달 장치를 사용하여 투여될 수 있고, 그 장치 내에서 포장될 수 있다. 관장 제제는 추가로 다양한 추가의 성분들, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 항산화제, 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0259] 추가의 투여 형태

[0260] 본 발명의 추가의 투여 형태는 미국 특허 제6,340,475호, 제6,488,962호, 제6,451,808호, 제5,972,389호, 제5,582,837호, 및 제5,007,790호에 기술된 것과 같은 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 추가의 투여 형태는 또한 미국 특허 출원 제20030147952호, 제20030104062호, 제20030104053호, 제20030044466호, 제20030039688호, 및 제20020051820호에 기술된 것과 같은 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 추가의 투여 형태는 또한 PCT 출원 제WO 03/35041호, 제WO 03/35040호, 제WO 03/35029호, 제WO 03/35177호, 제WO 03/35039호, 제WO 02/96404호, 제WO 02/32416호, 제WO 01/97783호, 제WO 01/56544호, 제WO 01/32217호, 제WO 98/55107호, 제WO 98/11879호, 제WO 97/47285호, 제WO 93/18755호, 및 제WO 90/11757호에 기술된 것과 같은 투여 형태를 포함한다.

[0261] 조절 방출 제형 및 약물 전달 시스템

[0262] 본 발명의 약제학적 조성물의 조절 방출된 또는 지속성-방출 제형은 종래의 기법을 사용하여 만들어질 수 있다. 어떤 경우에, 사용될 투여 형태는 원하는 방출 프로필을 다양한 비율로 제공하기 위해, 예를 들면 히드로프로필 메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투성 시스템, 다중층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 또는 미소구 또는 그것들의 조합을 사용하여 그 안의 하나 또는 그 이상의 활성 성분의 느린 또는 조절 방출 형태로서 제공될 수 있다. 본원에 기술된 것들을 포함하여, 당업자들에게 알려져 있는 적당한 조절 방출 제형은 본 발명의 약제학적 조성물을 이용하여 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 그러므로 경구 투여에 적합하고, 조절 방출에 적용된 단일 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 및 당의정이 본 발명에 포함된다.

[0263] 조절 방출이 가장 잘 되는 약제학적 생성물은 이전의 방출이 조절되지 않은 대응물에 의해 이루어진 것을 능가하는 약물 치료 개선이라는 공통된 목표를 가진다. 이상적으로, 최적으로 디자인된 조절 방출 제제를 의료적 치료에 사용하는 것은 최소한의 시간에 질환을 치료 또는 조절하기 위해 최소한의 약물 물질이 사용되고 있는 것을 특징으로 한다. 조절 방출 제형의 장점으로는 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도, 및 증가된 환자 준수를 포함한다. 또한 조절 방출 제형은 작용 개시 시점 또는 다른 특징, 예컨대 약물의 혈중 수준에 영향을 미치기 위해 사용될 수 있고, 그로써 부작용 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0264] 조절 방출이 가장 잘되는 제형은 초기에 원하는 치료 효과를 지체없이 생성하는 약물의 양을 방출하기 위해, 그리고 연장된 시간 기간 동안 이 수준의 치료 효과를 유지하기 위해 다른 양의 약물을 점차적으로 및 계속해서 방출하도록 디자인된다. 이 일정 수준의 약물을 체내에서 유지하기 위하여 약물은 대사되고 신체로부터 배설될 약물의 양을 대체할 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다.

[0265] 활성 성분의 조절 방출은 다양한 유도제, 예를 들면 pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다. 본 발명의 맥락에서 용어 "방출 조절 성분"은 본원에서, 그것에 한정되는 것은 아니지만 활성 성분의 조절 방출을 촉진하는 중합체, 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 리포솜, 또는 미소구 또는 그것들의 조합을 포함하는 화합물 또는 화합물들로서 규정된다.

[0266] 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 그것에 한정되는 것은 아니지만 단기간, 신속한 개시뿐 아니라 조절된, 예

를 들면 지속성 방출, 지연성 방출 및 박동성 방출 제형일 수 있다.

- [0267] 용어 지속성 방출은 그것의 종래부터의 의미로, 연장된 시간 기간 동안 약물의 점차적인 방출을 제공하고, 또 비록 반드시 아니지만 연장된 시간 기간 동안 실질적으로 일정한 약물의 혈중 수준을 유발할 수 있는 약물 제형을 말한다. 시간 기간은 한 달 또는 그 이상의 기간으로 길 수 있고, 볼루스 형태로 투여되는 제제의 동일한 양보다 더 길게 방출되어야 한다.
- [0268] 지속성 방출의 경우, 화합물은 화합물에 지속성 방출 특성을 제공하는 적당한 중합체 또는 소수성 물질로 제형화될 수 있다. 그런 경우 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물은 예를 들면 주입에 의해 미소입자의 형태로, 또는 이식에 의해 웨이퍼 또는 디스크의 형태로 투여될 수 있다.
- [0269] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 환자에게 단독으로 또는 다른 약제학적 제제와 함께, 지속성 방출 제형을 사용하여 투여된다.
- [0270] 용어 지연성 방출은 본원에서, 그것의 통상의 의미로, 약물이 투여된 다음 약간 지연된 후에 약물의 초기 방출을 제공하고, 비록 반드시 그런 것은 아니지만 약 10분 내지 약 12시간의 지연을 포함할 수 있는 약물 제형을 나타내기 위해 사용된다.
- [0271] 용어 박동성 방출은 본원에서, 그것의 통상의 의미로, 약물이 투여된 후 약물의 맥동성 혈장 프로필을 나타내는 방식으로 약물의 방출을 제공하는 약물 제형을 나타내기 위해 사용된다.
- [0272] 용어 즉시 방출은 그것의 통상의 의미로, 약물이 투여된 직후에 약물의 방출을 제공하는 약물 제형을 나타내기 위해 사용된다.
- [0273] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단기간은 아래에 표시된 시간까지의 어떠한 시간 기간을 말하는 것으로 약 8시간, 약 7시간, 약 6시간, 약 5시간, 약 4시간, 약 3시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 40분, 약 20분, 또는 약 10분을 포함하고, 약물이 투여된 후 어떠한 또는 모든 전체 또는 부분적인 불연속 시간을 나타낸다.
- [0274] 본원에서 사용되는 급속 개시란 아래에 표시된 시간까지의 어떠한 시간 기간을 말하는 것으로, 이를테면 약 8시간, 약 7시간, 약 6시간, 약 5시간, 약 4시간, 약 3시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 40분, 약 20분, 또는 약 10분을 포함하고, 약물이 투여된 후 어떠한 또는 모든 전체 또는 부분적인 불연속 시간을 나타낸다.
- [0275] 기계 장치
- [0276] 본 발명의 한 측면으로, 정상적인 호흡 및 정상적인 호흡 조절이 결핍된 환자를 치료하는 방법은 본원에 기술된 것과 같이 본 발명 내에서 유용한 조성물을 투여하는 단계, 그리고 추가로 그 환자를 정상 호흡의 결핍을 치료하기 위한 장치를 사용하여 치료하는 단계를 포함한다. 그런 장치로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 환기 장치, CPAP 및 BiPAP 장치가 있다.
- [0277] 인공 환기는 자연적인 호흡을 기계적으로 보조하거나 대체하기 위한 방법이다. 인공 환기는 전형적으로 기관 내 또는 기관 절개 튜브가 기도 내에 삽입되는 과정인 침습성 삽관 후에 사용된다. 그것은 정상적으로, 예컨대 ICU와 같은 급성 환경에서 심각한 질병 중에 짧은 시간 기간 동안 사용된다. 또한 그것은, 만약 환자가 장기간 환기 보조를 필요로 하는 만성 질환이라면 가정에서나 요양원에서 또는 재활 시설에서 사용될 수 있다. 인공 환기의 주요 형태는 포지티브 압력 환기로, 그것은 환자의 기도의 압력을 증가시키고, 그로써 폐 안에 압력을 가하게 됨으로써 작동한다. 현재 덜 사용되는 것은 네거티브 압력 벤틸레이터(예를 들면 "강철 폐")로, 그것은 환자의 가슴 주변에 네거티브 압력 환경을 생성하고, 그로써 폐 안으로 공기를 끌어들인다. 기계 환기는 자주 생명을 구하는 개입이긴 하지만, 많은 잠재적인 합병증, 이를테면 기흉, 기도 부상, 폐포 손상, 및 벤틸레이터-관련 폐렴을 유발할 수 있다. 이런 이유로 사용되는 가스의 압력과 부피는 엄격하게 제어되어야 하고, 가능한 한 빨리 감소시켜야 한다. 기계 환기의 유형은 다음과 같다: 종래의 환기법, 고주파 환기법, 비-침습성 환기법(비-침습성 포지티브 압력 환기 또는 NIPPV), 점진적 보조 환기법(PAV), 적응 보조 환기법(ASV) 및 신경 보정 환기 보조법(NAVA)이 있다.
- [0278] 비-침습성 환기란 기관 내 튜브를 사용하지 않으면서 환기를 보조하는 모든 양상을 말한다. 비-침습성 환기는 주로 환자의 불편함과 침습성 환기와 관련된 합병증을 최소화하는 것을 목적으로 하며, 심장 질환, 만성 폐질환의 악화, 수면 무호흡 및 신경근 질환에 자주 사용된다. 비-침습성 환기는 단지 환자 인터페이스만을 말하며, 사용된 환기 방식과는 무관하다. 방식은 자발적 또는 조절 방식일 수 있고, 압력 또는 부피 방식일 수 있다. 흔히 사용되는 몇 가지 방식의 NIPPV로는 다음의 것들이 있다:

- [0279] (a) 연속식 포지티브 기도 압력(CPAP): 이 종류의 기계는 주로 가정에서 수면 무호흡의 치료를 위해 환자들에 의해 사용되어 왔지만, 현재는 환기 형태로서 중환자실을 뛰어넘어 광범위하게 사용되고 있다. CPAP 기계는 압축된 공기 기류를 호스를 통해 코 베개, 코 마스크 또는 전면 마스크까지 전달하고, 기도에 부목을 댄으로써(기도가 공기 압력 하에 열려있도록 유지함으로써) 방해받지 않는 호흡이 가능해지도록 하고, 무호흡 및 호흡 저하를 감소 및/또는 방지함으로써 상부 기도 폐색을 중단시킨다. 기계가 작동할 때, 그러나 마스크가 머리 위에 놓이기 전에, 공기의 흐름은 마스크를 통해 들어온다. 마스크가 머리 위에 놓인 후에는, 얼굴을 덮게 되고, 공기는 흐름이 차단된다. 이 시점에서 원하는 결과를 이룰 수 있는 것은 기압뿐이다. 이것은 때로 수면 무호흡을 동반하는 극심한 코골이를 감소시키거나 제거하는 추가의 유익함이 있다.
- [0280] (b) 2단식 포지티브 기도 압력(BIPAP): 압력은 환자의 노력에 의해 제동되는, 흡기 포지티브 기도 압력(IPAP)과 더 낮은 호기 포지티브 기도 압력(EPAP) 사이를 왔다갔다 한다. 그런 많은 장치에서 백업 속도가 설정될 수 있고, 그것은 환자가 호흡을 시작할 수 없는 때라도 IPAP 압력을 전달한다.
- [0281] (c) 마우스피스 또는 마스크를 통한 간헐적인 포지티브 압력 환기(IPPV).
- [0282] 당업자들은 더 이상의 기본적인 실험이 없이도 본원에 기술된 특수한 과정, 구체예, 청구범위, 및 실시예에 대한 많은 동등물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 그런 동등물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주되었고, 본원에 첨부된 청구범위에 포함되었다. 예를 들어 반응 조건, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 반응 시간, 반응 크기/부피, 및 실험 시약, 예컨대 용매, 촉매, 압력, 대기 조건, 예를 들어 질소 대기, 및 환원/산화제의 변형은, 기술분야에서 인지되어 있는 대체물을 사용하고 더 이상의 기본적인 실험을 사용하지 않더라도 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0283] 값과 범위는 본원의 어디에서 사용되든지 범위 형식으로 이루어진 기술은 단지 편리함과 간단함을 위해 제공된 것이며, 따라서 본 발명의 범주를 유연하지 않게 한정하는 것으로 간주해서는 안 된다. 따라서 이런 값과 범위에 의해 포함되는 모든 값과 범위는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것을 의미한다. 더욱이 이들 범위 내에 있는 모든 값과 그 값의 범위의 상한 또는 하한 또한 본 발명에 포함된다. 범위의 기술은 모든 가능한 하위범위뿐 아니라 그 범위 내에 있는 개별적인 수의 값과, 필요하다면 범위 내에 있는 숫자 값의 불완전 정수도 모두 명료하게 개시되는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어 1 내지 6과 같은 범위의 기술은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6, 등과 같은 하위 범위가 구체적으로 개시될 뿐 아니라 그 범위 내에 있는 개별적인 수, 예컨대 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6이 구체적으로 개시되는 것으로 간주되어야 한다. 이것은 범위의 폭과 관계없이 적용된다.
- [0284] 다음의 실시예는 본 발명을 한층 더 예시한다. 그러나 그것은 본원에서 설명된 것과 같은 본 발명의 교시 또는 개시 내용을 제한하지 않는다.

도면의 간단한 설명

- [0285] 본 발명을 예시할 목적으로 발명의 특정 구체예를 도면으로 설명한다. 그러나 본 발명은 도면에 도시된 구체예의 정확한 배열과 수단에 제한되지 않는다.
- 도 1은 화합물(XXXVI)[cmpd(A)로 표시됨]의 투여 시에 오피오이드-처리된 쥐에서 분당 환기량(Minute Ventilation, mLs/min)을 모니터링하는 체적 변동 기록 실험의 결과를 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 도 2a와 2b를 포함하여, 오피오이드-처리된 쥐에서 화합물(XXXVI)[cmpd(A)로 표시됨]의 투여에 대한 동맥혈 가스 분석 결과를 도시한다. 도 2a- PaCO₂(mmHg); 도 2b- SaO₂(%).
- 도 3은 저산소증 조건 하에서 화합물(XXXVI)[cmpd(A)로 표시됨]의 투여 시에 쥐에서의 분당 환기량을 모니터링하는 체적 변동 기록 실험의 결과를 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 화합물(XXXVI)[cmpd(A)로 표시됨]의 투여 시에 오피오이드-처리된 원숭이에서 호흡 말기의 이산화탄소 및 분당 환기량을 나타내는 그래프이다(Conscious animals: 의식이 있는 동물).
- 도 5는 쥐에서 최대 피크 반응(Maximum Peak Response)의 관점으로, 분당 환기량에 미치는 화합물(XXXVI)[cmpd(A)로 표시됨] 및 화합물(L)[cmpd(B)로 표시됨]의 용량-의존성 효과를 나타내는 그래프이다.
- 도 6은 쥐에서 최대 피크 반응의 관점으로, 분당 환기량에 미치는 화합물(XXXVI)[cmpd(A)로 표시됨] 및 화합물(CXXI)[cmpd(C)로 표시됨]의 용량-의존성 효과를 나타내는 그래프이다.

도 7은 도 7a 내지 7d를 포함하여, 오피오이드-처리된 쥐에서 혈액 가스 및 pH에 미치는 화합물(L)[**compd(B)**로 표시됨]의 용량-의존성 효과를 나타낸다. 도 7a- pH; 도 7b- SaO_2 ; 도 7c- pO_2 ; 도 7d- pCO_2 .

도 8은 도 8a 내지 8d를 포함하여, 오피오이드-처리된 쥐에서 혈액 가스 및 pH에 미치는 화합물(CXLII)[**compd(D)**로 표시됨]의 용량-의존성 효과를 나타낸다. 도 8a- pO_2 ; 도 8b- SaO_2 ; 도 8c- pCO_2 ; 도 8d- pH.

도 9는 오피오이드-처리된 쥐에서 분당 환기량으로 나타낸 화합물(CXLII)[**compd(D)**로 표시됨]의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 10은 25°C에서 DMSO- d_6 에서의 화합물(XXXVI)에 대한 ^1H -NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 11은 25°C에서 DMSO- d_6 에서의 화합물(XXXVI)에 대한 ^{13}C -NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 12는 화합물(XXXVI)에 대한 FTIR 스펙트럼을 나타낸다.

도 13은 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 DSC에 의한 열 분석을 나타낸다.

도 14는 화합물(XXXVI)의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸다.

도 15는 쥐에서 분당 환기량(MV)에 미치는 미다줄람의 효과를 반전시키는 화합물(XXXVI)의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 16은 쥐에서 일회 호흡량(TV)에 미치는 미다줄람의 효과를 반전시키는 화합물(XXXVI)의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 17은 쥐에서 호흡 빈도(f)에 미치는 미다줄람의 효과를 반전시키는 화합물(XXXVI)의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 18은 급성 탄산 과잉증(3% CO_2)에 대한 분당 부피 반응에 미치는 화합물(XXXVI) 주입(infusion)의 효과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

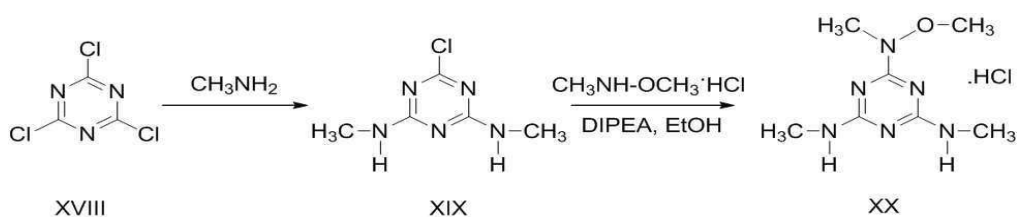
본 발명을 다음의 실시예와 관련하여 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되는 것이고, 본 발명은 이들 실시예에 한정되기도는, 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백한 모든 변화를 포함한다.

물질:

다른 언급이 없는 한, 모든 나머지 출발 물질은 상업적인 공급업체로부터 얻었고, 정제하지 않고 사용하였다. 최종 생성물은 다른 언급이 없는 한 전형적으로 염산염 산 부가염으로 분리하였다.

실시예 1: N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(XX)

반응식 8



2-클로로-N-(4,6-비스-메틸아미노)-[1,3,5]트리아진(XIX)

2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(5.0g, 27mmol)을 아세톤(35mL)에 녹이고 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 물(20mL) 중의 N-메틸아민 염산염(3.66g, 54mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0°C에서 유지하였다. 이 혼합물에 2N NaOH(54mL, 108mmol)를, 온도를 0°C에서 5°C 사이로 유지하기 위해

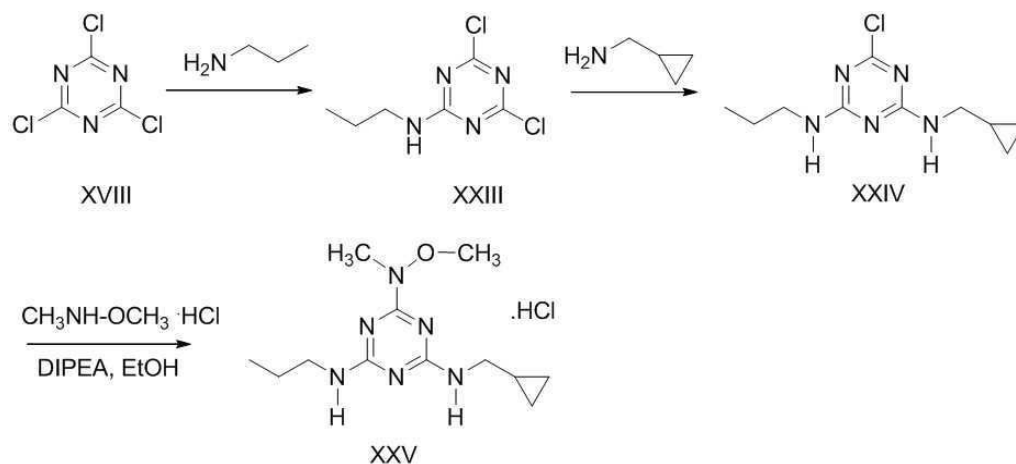
[0296] EtOH(200mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-메틸아미노)-[1,3,5]트리아진(XIX)(1.74g, 10mmol), N,O-디메틸히드록실아민 염산염(3.88g, 40mmol) 및 DIPEA(7.74g, 60mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(150mL)에 녹이고, 물(100mL)로 세척한 후 식염수(100mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 5/3)에 의해 정제하여 899mg(23%)의 원하는 생성물을 얻었다. 분리된 유리 아민(380mg, 2mmol)을 H₂O(10mL)에 넣고 0.5M의 HCl 수용액(6mL)을 첨가하였다. 그 결과의 용액을 동결 건조하여 원하는 생성물인 N-(4,6-비스-메틸아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(X)을 백색 고체(468mg)로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z = 199(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 12.20-12.50(br, 1H), 8.48-8.62(m, 2H), 3.76-3.86(m, 3H), 3.29-3.39(m, 3H), 2.76-2.93(m, 6H).

[0301] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(5.0g, 27mmol)을 아세톤(35mL)에 녹이고 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 물(20mL) 중의 에틸아민(2.43g, 54mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0℃에서 유지하였다. 이 혼합물에 2N NaOH(27mL, 54mmol)를, 온도를 0℃에서 5℃ 사이로 유지하기 위해 적가 방식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 주변 온도에서 교반하고, 추가로 50℃에서 60분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 무수 염화칼슘 상에서 건조시켜서 2-클로로-N-(4,6-비스-에틸아미노)-[1,3,5]트리아진(XXI)을 백색 분말로서 분리하였다(5.0g, 92% 수율). LCMS (ESI) $m/z = 202(M+H)^+$.

[0303] EtOH(200mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-에틸아미노)-[1,3,5]트리아진(XXI)(4.03g, 20mmol), N,0-디메틸히드록실아민 염산염(9.7g, 100mmol) 및 DIPEA(1.806g, 140mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그런 다음 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(400mL)에 녹이고, 물(100mL)로 세척한 후 식염수(100mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜 농축하였다. 생성된 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 5/2)에 의해 정제하여 811mg(18%)의 원하는 생성물을 얻었다. 분리된 유리아민(811mg, 3.58mmol)을 H₂O(10mL)에 녹이고 H₂O 중의 0.5M의 HCl 용액(7.2mL)을 첨가하였다. 그 결과의 용액을 동결 건조하여 원하는 생성물인 N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(XXII)을 백색 고체(938mg)로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z = 227(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 12.40-12.80(br, 1H), 8.58-8.87(m, 2H), 3.76-3.78(m, 4H), 3.34-3.37(m, 6H), 1.10-1.16(m, 6H).

- 45 -

[0305] 반응식 10



[0306]

[0307] 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXIII)

[0308] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(20g, 109mmol)을 아세톤(100mL)에 녹이고, 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 형성하였다. 그것에 물(20mL) 중의 프로판-1-아민(7.1g, 120mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0℃에서 유지하였다. 이 혼합물에 2N NaOH(60mL, 120mmol)를, 온도를 -5℃에서 0℃ 사이로 유지하기 위해 적가 방식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 염화칼슘 상에서 건조시켜서 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXIII)을 백색 분말로 분리하였다(18g, 80% 수율). LCMS (ESI)m/z = 208(M+H)⁺.

[0309] 2-클로로-N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진(XXIV)

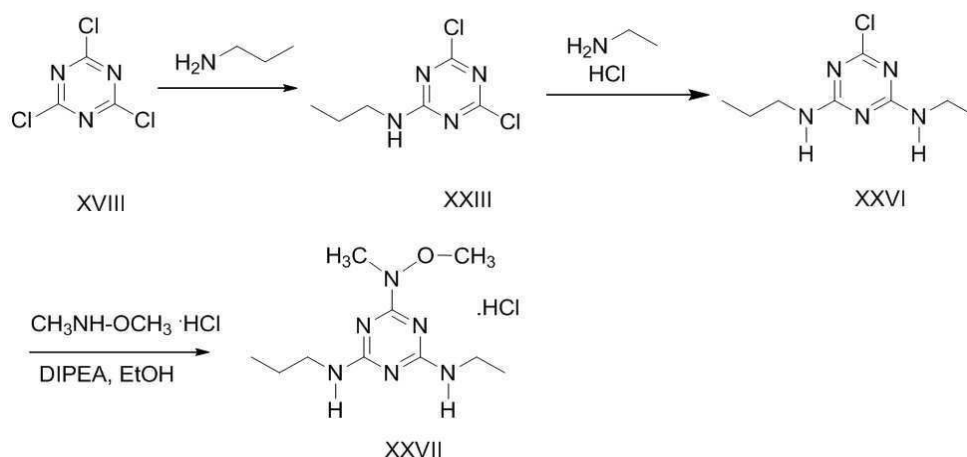
[0310] 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]-트리아진(XXIII)(18g, 87mmol)을 아세톤(100mL)에 녹이고 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 아세톤(30mL) 중의 시클로프로필메탄아민(6.7g, 95mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0℃에서 유지하였다. 이 혼합물에 2N NaOH(44mL, 88mmol)를, 온도를 0℃에서 5℃ 사이로 유지하기 위해 적가 방식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안, 그리고 추가로 60분 동안 50℃에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 무수 염화칼슘 상에서 건조시켜서 2-클로로-N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXIV)을 백색 분말로 분리하였다(12g, 57% 수율). LCMS (ESI)m/z = 242(M+H)⁺.

[0311] N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민 염산염(XXV)

[0312] EtOH(50mL) 중의 2-클로로-N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진(XXIV)(1.5g, 6.2mmol), N,N-디메틸히드록실아민 염산염(3.0g, 31.0mmol) 및 DIPEA(6.5g, 49.6mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후에, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(400mL)에 녹이고, 물(100mL)로 세척한 후 식염수(100mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 5/2)에 의해 정제하여 500mg(26%)의 원하는 생성물을 얻었다. 분리된 유리 아민(500mg, 1.88mmol)을 H₂O(10mL)에 녹이고 0.5M의 HCl 수용액(4.0mL)을 첨가하였다. 그 결과의 용액을 동결 건조하여 원하는 생성물인 N-(4-시클로프로필메틸)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민 염산염(XXV, 520mg)을 갈색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z = 267(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 11.80-12.10(br, 1H), 8.68-8.85(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.15-3.36(m, 7H), 1.49-1.55(m, 2H), 1.23(s, 1H), 0.85-0.93(m, 3H), 0.43-0.49(m, 2H), 0.22-0.25(m, 2H).

[0313] 실시예 4: N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민(XXVII)

[0314] 반응식 11



[0315]

[0316] 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXIII)

[0317] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(20g, 109mmol)을 아세톤(100mL)에 녹이고, 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 물(20mL) 중의 프로판-1-아민(7.1g, 120mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0℃에서 유지하였다. 이 혼합물에 2N NaOH(60mL, 120mmol)를, 온도를 -5℃에서 0℃ 사이로 유지하기 위해 적가 방식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 무수 염화칼슘 상에서 건조시켜서 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXIII)을 백색 분말로서 분리하였다(18g, 80% 수율). LCMS (ESI)m/z = 208(M+H)⁺.

[0318] 2-클로로-N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진(XXVI)

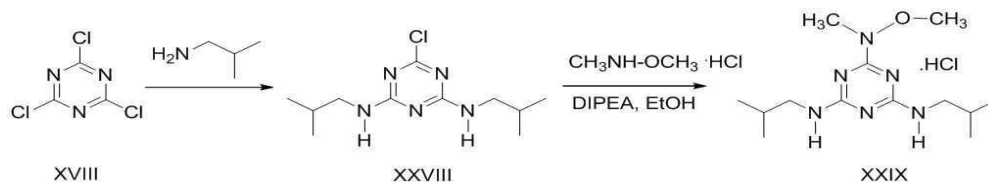
[0319] 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]-트리아진(XXIII)(4.0g, 19.5mmol)을 아세톤(40mL)에 녹이고 얼음물(40mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 물(10mL) 중의 에탄아민 염산염(1.91g, 23.4mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0℃에서 유지하였다. 이 혼합물에 물(10mL) 중의 NaOH(2.34g, 58.5mmol) 용액을 적가 방식으로 첨가하여 온도를 0℃에서 5℃ 사이로 유지하였다. 그 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하여 농축하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 염화칼슘 상에서 건조시켜서 원하는 생성물인 2-클로로-N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXVI)을 백색 분말로서 분리하였다(3.89g, 92% 수율). LCMS (ESI)m/z = 216(M+H)⁺.

[0320] N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민 염산염(XXVII)

[0321] EtOH(20mL) 중의 2-클로로-N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진(XXVI)(2g, 9.3mmol), N,N-디메틸히드록실아민 염산염(4.5g, 46.5mmol) 및 DIPEA(8.4g, 65.1mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후에, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(150mL)에 녹이고, 물(100mL)로 세척한 후 식염수(100mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 2/1)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(820mg, 37%). 분리된 유리 아민(820mg, 3.42mmol)을 H₂O(10mL)에 녹이고 0.5M의 HCl 수용액(11mL)을 첨가하였다. 그 결과의 용액을 동결 건조하여 원하는 생성물인 N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민 염산염(XXVII)을 무색 오일로서 얻었다(944mg). LCMS (ESI)m/z = 241(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 12.25-12.75(br, 1H), 8.71-8.75(m, 2H), 3.75-3.92(m, 6H), 3.25-3.37(m, 4H), 1.50-1.55(m, 2H), 1.09-1.16(m, 3H), 0.87-0.94(m, 3H).

[0322] 실시예 5: N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민(XXIX)

[0323] 반응식 12



[0324]

[0325] 2-클로로-N-(4,6-비스-(2-메틸프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXVIII))

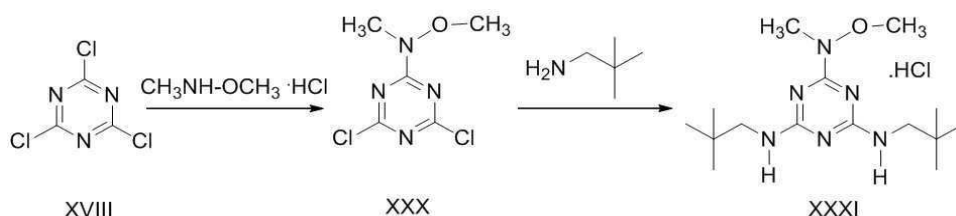
[0326] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(5.0g, 27mmol)을 아세톤(35mL)에 녹이고 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 아세톤(20mL) 중의 2-메틸프로판-1-아민(4.0g, 54mmol) 용액을 첨가하고, 온도를 대략 0℃에서 유지하였다. 이 혼합물에 2N NaOH(27mL, 54mmol)를 적가 방식으로 첨가하여 온도를 0℃에서 5℃ 사이로 유지하였다. 그 혼합물을 30분 동안 주변 온도에서 교반하고, 추가로 50℃에서 60분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 염화칼슘 상에서 건조시켜서 2-클로로-N-(4,6-비스-(2-메틸프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXVIII))을 백색 분말로서 분리하였다(6.0g, 87% 수율). LCMS (ESI)m/z = 258(M+H)⁺.

[0327] N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(XXIX)

[0328] EtOH(100mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-(2-메틸프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXVIII))(2.57g, 10mmol), N,O-디메틸히드록실아민 염산염(1.94g, 20mmol) 및 DIPEA(5.16g, 40mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(200mL)에 녹이고, 물로 세척한 후(2x100mL), 식염수(100mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(920mg, 33%). 분리된 유리 아민(920mg, 3.3mmol)을 H₂O(10mL)에 녹이고 0.5M의 HCl 수용액(6.6mL)을 첨가하였다. 그 결과의 용액을 동결 건조하여 원하는 생성물인 N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(XXIX)을 백색 고체(1.0g)로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z = 283(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 12.55-12.60(br, 1H), 8.57-8.77(br, 2H), 3.78(s, 3H), 3.40-3.45(m, 3H), 3.11-3.19(m, 4H), 1.80-1.86(m, 2H), 0.89-0.94(m, 12H).

[0329] 실시예 6: N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(XXXI)

[0330] 반응식 13



[0331]

[0332] N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(XXX)

[0333] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(30g, 163mmol)을 아세톤(300mL)에 녹이고, N,O-디메틸히드록실아민 염산염(15.8g, 163mmol)과 DIPEA(42g, 326mmol)을 그 혼합물에 첨가한 후, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 용액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(750mL)로 처리한 후, 물(100mL)로 세척하고, 형성된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 제거하고, 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 원하는 생성물 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(XXX)을 백색 고체로서 얻었다(25g, 73% 수율). LCMS (ESI)m/z = 210(M+H)⁺.

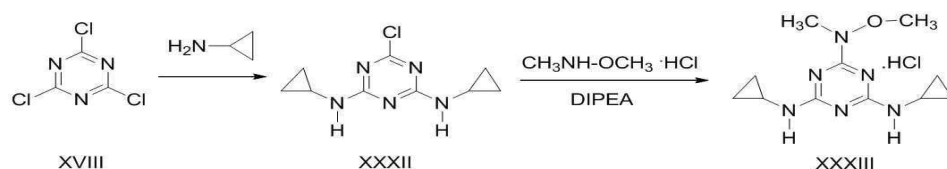
[0334] N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(XXXI)

[0335] EtOH(20mL) 중의 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(XXX)(1g, 4.78mmol), 2,2-디

메틸프로판-1-아민(832.5mg, 9.57mmol) 및 DIPEA(1.85g, 14.34mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(40mL)에 녹이고, 물(20mL)로 세척한 후 식염수(20mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1.4g, 95%). 분리된 유리 아민(1.4g, 4.52mmol)을 H₂O(10mL)에 녹이고 H₂O 중의 0.5M의 HCl 용액(14.5mL)을 첨가하고, 그 결과의 용액을 동결 건조하여 원하는 생성물인 N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염을 백색 고체(1.67g)로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z = 311(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 12.40-12.70(br, 1H), 8.52-8.81(m, 2H), 3.75-3.79(m, 3H), 3.33-3.36(m, 3H), 3.14-3.21(m, 4H), 0.89-0.96(m, 18H).

[0336] 실시예 7: 4,6-비스-N-시클로프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(XXXIII)

[0337] 반응식 14



[0338] XXXIII

[0339] 2-클로로-N-(4,6-비스-(시클로프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXII)

[0340] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(40g, 217mmol)을 200mL의 아세톤에 녹이고 얼음물(250mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 그것에 시클로프로판아민(24.8g, 435mmol) 용액을 0℃에서 교반하면서 첨가하였다. 그 혼합물에 2N NaOH(218mL, 435mmol)를 적가 방식으로 첨가하여 온도를 0℃에서 5℃ 사이로 유지하였다. 그 결과의 혼합물을 30분 동안 주변 온도에서 교반하고, 추가로 50℃에서 60분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하였다(3x100mL). 그것을 고진공 하에 염화칼슘 상에서 건조시켜서 클로로-N-(4,6-비스-(시클로프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXII)을 백색 분말로서 분리하였다(46g, 93% 수율). LCMS (ESI)m/z = 226(M+H)⁺.

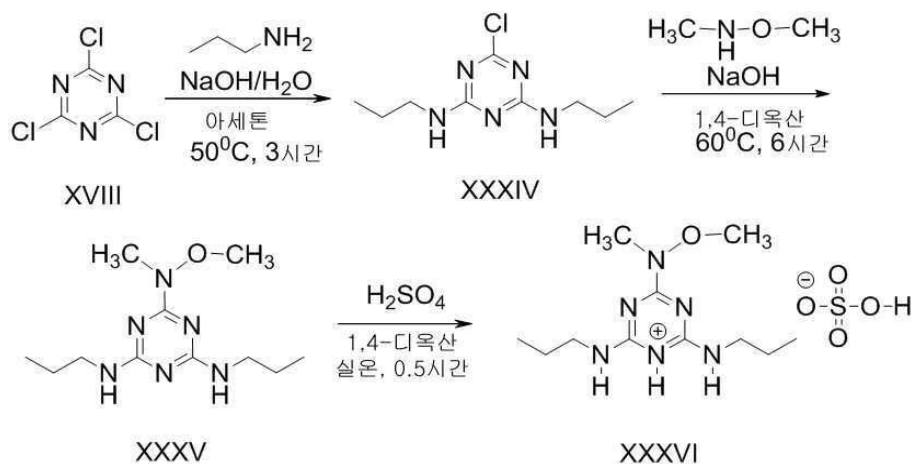
[0341] 4,6-비스-N-시클로프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXIII)

[0342] EtOH(100mL) 중의 클로로-N-(4,6-비스-(시클로프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXII)(2.25g, 10mmol), N,0-디메틸히드록실아민 염산염(1.94g, 20mmol) 및 DIPEA(5.16g, 40mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(200mL)에 녹이고, 물로 세척한 후(2x100mL), 식염수(100mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하여 원하는 생성물 1.0g을 얻었다(40%). 분리된 유리 아민(1.0g, 4.0mmol)을 H₂O(10mL)에 녹이고 0.5M의 HCl 수용액(8mL)을 첨가한 후, 그 용액을 동결 건조하여 N-(4,6-비스-시클로프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(XXXIII)을 백색 고체(1.05g)로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z = 251(M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO): δ (ppm) 12.00-12.80(br, 1H), 8.70-9.50(br, 2H), 3.76(s, 3H), 3.28-3.38(m, 3H), 2.69-2.89(m, 2H), 0.59-0.81 (m, 8H).

[0343] 실시예 8A: N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXV)

[0344] 실시예 9A: N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)

[0345] 반응식 15(A)



[0346]

[0347] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)

[0348] 2M NaOH 용액(82mL, 162.68mmol)을 아세톤(300mL)과 물(15mL) 중의 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(15.00g, 81.34mmol)과 n-프로필아민(13.4mL, 162.68mmol)의 현탁액에 적가 방식으로 0°C에서 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 가열한 후 냉각하였다. 그 반응 혼합물에 물(100mL)을 첨가하고, 그 결과 형성된 침전을 여과한 후 물, 에틸 에테르로 세척하고 건조시켜서 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)(15.88g, 85% 수율)을 얻었다.

[0349] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXV)

[0350] 1,4-디옥산(120mL)과 물(30mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)(10.00g, 43.53mmol), N,0-디메틸히드록실아민 염산염(8.49g, 87.06mmol) 및 NaOH(3.13g, 78.35mmol)의 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 가열한 후 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액(500mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x200mL). 유기 추출물을 조합하여 물(300mL)로 세척하고, 식염수(300mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 그 결과의 잔류물을 용출제로서 CH₂Cl₂/EtOH(9/1 v/v)를 사용하여 실리카 겔을 통해 여과하여 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXV)을 얻었다(9.96g, 90% 수율).

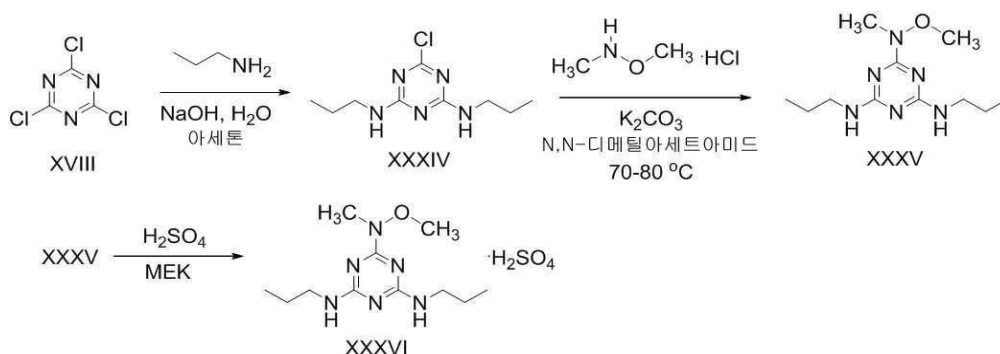
[0351] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)

[0352] 농축된(95%) H₂SO₄(0.72mL, 12.74mmol)을 1,4-디옥산(100mL) 중의 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXV, 3.24g, 12.74mmol) 용액에 적가 방식으로 0°C에서 첨가하였다. 그 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 건조 톨루엔으로 공-증발시켰다(3x25mL). 그 결과의 백색 잔류물을 에탄올/에틸 에테르로부터 결정화하여 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민, 수소 황산염(XXXVI, 3.86g, 86% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR(400MHz, DMSO): δ(ppm) 12.0-11.2(1H, br s), 8.7-8.3(0.7 H, br s), 8.10(0.3H, br s), 7.8-7.3(1H, m), 3.78(3H, s), 3.40-3.20(7H, m), 1.61-1.45(4H, m), 0.93-0.84(6H, m). ESI-MS (m/z) 255 [M+H]⁺; 융점: 134-135°C.

[0353] 실시예 8b: N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXV)

[0354] 실시예 9b: N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)

[0355] 반응식 15B



[0356]

[0357] 단계 1: 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)

[0358] 요약: n-프로필아민 2당량에 의한 디-클로로 대체. 한 구체예에서, 2 또는 그 이상의 당량의 n-프로필아민이 출발 물질의 비스-프로필아민 유도체만을 생성하였다. 반응의 진행은 HPLC에 의해 모니터하였고, 원하는 중간체 (2-클로로-4,6-비스프로필아미노-s-트리아진)가 침전되었다. 진행 중에 QC 시험을 수행하였다.

[0359] 기계식 교반기, 열전대, 콘텐서, 첨가 깔때기 및 온도 조절 맨틀이 장착되어 있는 적당한 유리 반응 용기를 8L의 아세톤과 이어서 1kg(5.42mmol)의 시아누르산 염화물로 채웠다. 교반 물질을 미리 15℃로 냉각시키고, n-프로필아민을 (주변 온도에서) 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가하여 온도를 45℃ 아래로 유지하였다. 2M의 NaOH 용액을 제조하여 그 혼합물에 온도를 45℃ 아래로 유지할 수 있는 속도로 첨가하였다. 혼합물의 pH는 산성이었고(대략 pH=4), 6N NaOH를 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 그 혼합물을 40 내지 50℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 반응의 완료 여부를 IPC HPLC 분석에 의해 모니터하였다. 반응은 2% 미만의 시아누르산 염화물이 검출되었을 때 완료된 것으로 보였다. 반응이 완료될 때까지 분석을 매시간 반복하였다.

[0360] 반응이 완료된 후에, WFI(멸균수)를 서서히 첨가함으로써 온도를 50℃ 아래로 유지하였다. 그 결과의 현탁액을 실온으로 냉각되도록 밤새 교반하면서 놓아두었다. 고체를 폴리프로필렌 필터 클로스(filter cloth)를 통해 여과하고, 아세톤/물(1:2)로 세척한 후 1.5L의 MTBE로 세척하였다. 고체를 필터 상에서 건조시킨 후 (진공하에서) 진공 오븐(45±5℃, >29"Hg)에서 최소 6시간 동안 놓아둠으로써 중량이 0.5% 미만으로 감소하는 변화를 얻었다. 샘플을 분석 시험을 위해 수집하고(QC HPLC 분석 및 Karl Fisher 분석), QA 보유를 위해 2g을 수집하였다. 단계 1에서 생성된 생성물은 백색 고체였다. 이 분말을 건조 팬으로부터 나일론 끈으로 묶는 폴리백에 옮겨서 다시 한 번 폴리백에 넣은 후 섬유 드럼 안에 넣고, 표지를 한 다음 검역 보관을 위해 QA를 하였다.

[0361] 단계 2: N-(4,6-비스-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXXV)

[0362] 요약: 1 당량의 N-메톡시메틸아민에 의한 클로로 대체. 반응의 진행은 HPLC에 의해 모니터하였고, 원하는 생성물 유리 염기의 침전은 물을 첨가하고 냉각함으로써 이룰 수 있었다. 진행 중에 QC 시험을 사전에 수행하였다. 유리 염기를 결정화를 사용하여 상응하는 황산염으로 전환시키고, 최종 생성물을 진공 오븐 건조시켰다. 진행 중에 QC 시험뿐 아니라 최종 생성물 QC 시험을 수행하였다.

[0363] 기계식 교반기, 열전대, 콘텐서, 및 가열 맨틀이 장착되어 있는 적당한 둥근-바닥 플라스크를 6L의 N,N-디메틸아세트아미드(DMA)와 이어서 1kg(4.35mole)의 6-클로로-N,N-디프로필-[1,3,5]-트리아진-2,4-디아민(단계 1 생성물)으로 채웠다. 이 교반 혼합물에 실온에서 K₂CO₃(1.2kg, 6.53molw, 2당량)를, 소량의 추가 DMA로 세정하면서 첨가하였다. 이것에 N,0-디메틸히드록실아민 염산염(0.637kg, 8.71mole, 1.5eq)을 일부분씩 약 5 내지 10분에 걸쳐, 소량의 추가 DMA를 사용하여 세정하면서 첨가하여 기포 발생을 감소시켰다(동시에 온도를 60℃ 아래로 유지하였다). 그 혼합물을 75 내지 80℃로 가열하고, 최소 0.5 시간 동안 교반하였다. 일단 75 내지 80℃에서, 반응의 완료 여부를 HPLC에 의해 모니터하였다. 혼합물을 65℃ 아래로 냉각시키고 물(12L)을 첨가하였다. 그 결과의 현탁액을 밤새 교반하면서(18시간) 실온으로 냉각시켰다. 그 결과 생성된 고체를 여과하고 1.2L의 물로 세척하였다. 필터 케이크를 1시간 동안 공기 건조시키고 OVI 아민 GC 분석을 위한 샘플을 준비하였다. 나머지 고체를 최소 6시간 동안 진공 오븐(45℃, >29"Hg)에서 건조시켰다(NMT 1% 중량 변화). 원하는 생성물(유리 염기)은 조밀한 백색 고체였다. 시험을 위해 IPC 샘플을 얻었다.

[0364] 상기에서 얻어진 유리 염기 1kg(3.93mole)에 MEK(14.3L)를 첨가하였다. 그 혼합물을 교반하고 45℃로 가열한 후 5μ 인라인 필터를 통해 적당한 반응기 안으로 여과하였다. 농축된 H₂SO₄(4.13mole, 사전 여과된 중량을 토대로

1.05당량)를 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가함으로써 온도를 50℃ 아래로 유지하였다. 그런 다음 그 혼합물을 20℃로 밤새 냉각시켰다. 혼합물을 다시 10℃로 냉각하고, 0.5시간 동안 교반한 후 여과하였다. 고체 생성물을 MEK(2L)로 세척하고, 필터 (진공 하에서)상에서 최소 2시간 동안 공기 건조시킨 후 진공 오븐(45℃에서 >29"Hg)에 넣고 최소한 6시간 동안 건조시켜서 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)을 백색 고체로서 얻었다.

단계 1:

IPC 시험 1: 첨가 중 온도 차트 기록 -

진행 단계에서 명시된 온도 조절 유지함

IPC 시험 2: IPC HPLC 분석 -

반응은 2% 미만의 시아누르산 염화물이 검출될 때 완료됨

반응이 완료될 때까지 매시간 분석을 반복함

반응이 세 번째 샘플 후에도 완료되지 않으면 감독관에게 연락함

단계 1 생성물 QC 시험:

QC HPLC 분석 -

시아누르산 염화물과 2-클로로-4,6-비스프로필아미노-s-트리아진의 분석 결과를 기록함

Karl Fisher -

결과를 기록함

단계 2:

단계 1: 반응:

IPC 시험 1: 첨가 중 온도 차트 기록 -

진행 단계에서 명시된 온도 조절 유지함

IPC 시험 2: IPC HPLC 분석 -

반응은 2% 미만의 2-클로로-4,6-비스프로필아미노-s-트리아진이 검출될 때 완료됨

반응이 완료될 때까지 매시간 분석을 반복함

반응이 세 번째 샘플 후에도 완료되지 않으면 감독관에게 연락함

IPC 시험 3: 잔류 아민 분석(GC에 의한) -

n-프로필아민 및 N,O-디메틸히드록실아민 수준 NMT 0.1%

IPC 시험 4: 건조 중 중량 변화 - NMT 1%

IPC 시험 5: IPC HPLC 분석 - HPLC(AUC) 기록 결과에 의한 순도

단계 2: 염 형성 및 결정화

IPC 시험 1: 농축 황산 첨가 중 온도 차트 기록 - 진행 단계에 명시된 온도 조절 유지함

IPC 시험 2: GC에 의한 MEK와 DMAc의 OVI - 각각 NMT 800ppm

IPC 시험 4: 건조 중 중량 변화 - NMT 1%

양성자 핵 자기 공명(NMR) 분광분석

N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 ¹H NMR 데이터를 DMSO-d₆ 중의 용액으로서 400MHz에서 얻었고, 그것을 도 10에 제시하고 변동 할당을 아래 표 1에 나타낸다.

[0395] 표 1: 25℃에서 DMSO-d₆ 중의(XXXVI)에 대한 ¹H 화학 변동 할당

표 1

[0396]

공명 피크	δ 1H(ppm)	할당
1	0.88	13, 17
2	1.53	12, 16
3	3.30	11, 15
4	3.35	18
5	3.77	9
6	[7.42, 8.70]	10, 14

[0397] 탄소-13NMR 분광분석

[0398] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 ¹³C NMR 데이터를 DMSO-d₆ 중의 용액으로서 100MHz에서 얻었고, 그것을 도 11에 제시하고 변동 할당을 아래 표 2에 나타낸다.

[0399] 표 2: 25℃에서 DMSO-d₆ 중의 (XXXVI)에 대한 ¹³C 화학 변동 할당

표 2

[0400]

공명 피크	δ 13C(ppm)	할당
1	11.25	13, 17
2	21.88	12, 16
3	34.08	18
4	42.24	11, 15
5	61.86	9
6	154.63	2
7	155.79	4, 6

[0401] 푸리에 변환 적외선(FTIR) 분광분석

[0402] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 FTIR 스펙트럼을 아래의 표 3 및 도 12에 나타낸다.

[0403] 표 3: (XXXVI)의 FTIR 스펙트럼

표 3

[0404]

파수(cm ⁻¹)	할당
3284	N-H 스트레치
2850-2960	C-H 스트레치
1615-1700	C=N 밴드
1536-1656	N-H 밴드
1020-1340	C-N 스트레치

[0405] 고 및 저해상도 질량 분광분석

[0406] 액체 크로마토그래피-질량 분광분석(LCMS)으로부터 얻어진 질량은 254amu였고, 그것은 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 이론적 질량과 일치한다. 직접 주입(infusion)을 통해 얻어진 고해상도 결과를 아래의 표 4에 나타낸다.

[0407] 표 4: (XXXVI)에 대한 질량 분광분석 결과

표 4

[0408]	계산된 분자량	이론상 정확한 질량	식
	254.1863	254.1855	C ₁₁ H ₂₂ N ₆ O

[0409] 크로마토그래피 순도

[0410] RS의 HPLC 크로마토그래피 순도를 면적에 의해 100.0%인 것으로 측정하였고, 이때 검출되는 관련 물질은 없었다.

[0411] 측정에 의한 물

[0412] 물 함량은 Karl Fisher 적정에 의해 0.04%인 것으로 측정되었다.

[0413] 원소 분석

[0414] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 원소 분석을 얻었고, 아래 표 5에 나타낸다.

[0415] 표 5: (XXXVI)에 대한 원소 분석 결과

표 5

[0416]	원소	이론적(%)	결과(%)
	C	37.49	37.64
	H	6.86	6.83
	N	23.85	23.73

[0417] 시차 주사 열량계(DSC)에 의한 열량 분석

[0418] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)을 25℃로부터 250℃까지, 분당 10℃의 비율로 cUSP<891>/EP 2.2.34에 대해 분석하였고, 90.19℃, 126.38℃, 및 138.30℃에서 흡열 반응인 것으로 나타났다. 도 13.

[0419] X-선 분말 회절

[0420] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)의 XRPD 회절 패턴을 얻었고, 그것은 Form A와 일치한다; 도 14에 나타낸다.

[0421] 카운터이온 함량

[0422] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)은 적정에 의해 27.13%의 황산염 함량을 함유하는 것으로 나타났다.

[0423] 수용액의 pH

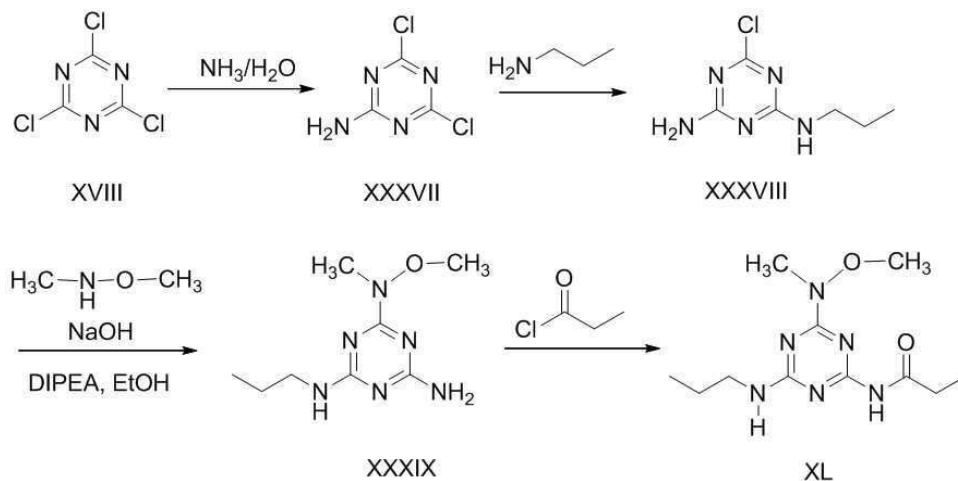
[0424] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)은 1.89의 pH를 나타냈다.

[0425] 물리적 설명

[0426] N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(XXXVI)은 백색 고체인 것으로 측정되었다.

[0427] 실시예 10: N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드(XL)

[0428] 반응식 16



[0429]

[0430] 6-아미노-2,4-디클로로-[1,3,5]트리아진(XXXVII)

[0431] 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVIII)(10.0g, 55mmol)을 아세톤(80mL)에 녹이고, 얼음물(80mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 이 혼합물에 1N 수산화 암모늄 용액(108mL, 109.4mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 30분 동안 주변 온도에서 교반하고, 추가로 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 침전을 여과하고, 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 염화 칼슘 상에서 고진공 하에 건조시킨 후에 6-아미노-2,4-디클로로-[1,3,5]트리아진(XXXVII)을 백색 분말로서 분리하였다(7.4g, 82% 수율). LCMS (ESI)m/z = 165 (M+H)⁺.

[0432] 6-아미노-2-클로로-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진(XXXVIII)

[0433] 6-아미노-2,4-디클로로-[1,3,5]트리아진(XXXVII)(30.0g, 187mmol)을 아세톤(100mL)에 녹이고, 얼음물(100mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 이 혼합물에 아세톤(20mL) 중의 프로판-1-아민(11.0g, 187mmol) 용액을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응에 2N NaOH(94mL, 187mmol)를, 온도를 0℃에서 5℃ 사이로 유지하기 위한 속도로 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 주변 온도에서 교반하고, 추가로 60분 동안 50℃에서 교반하였다. 그 혼합물을 농축한 후 생성된 침전을 여과하고, 물로 세척하였다(3x100mL). 그것을 염화 칼슘 상에서 고진공 하에 건조시킨 후에 6-아미노-2-클로로-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진(XXXVIII)을 백색 분말로서 분리하였다(35g, 100% 수율). LCMS (ESI)m/z = 188 (M+H)⁺.

[0434] N-(6-아미노-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민(XXXIX)

[0435] EtOH(100mL) 중의 6-아미노-2-클로로-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진(XXXVIII)(5g, 26.65mmol), N,N-디메틸 히드록실아민 염산염(13g, 133.24mmol) 및 DIPEA(27.5g, 213.2mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(400mL)에 녹이고, 그것을 물(200mL)로 세척한 후, 식염수 용액(200mL)으로 세척하고, 마지막으로 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 N-(6-아미노-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민(XXXIX)을 백색 고체로서 얻었다(5g, 89% 수율). LCMS (ESI)m/z = 213 (M+H)⁺.

[0436] N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드(XL)

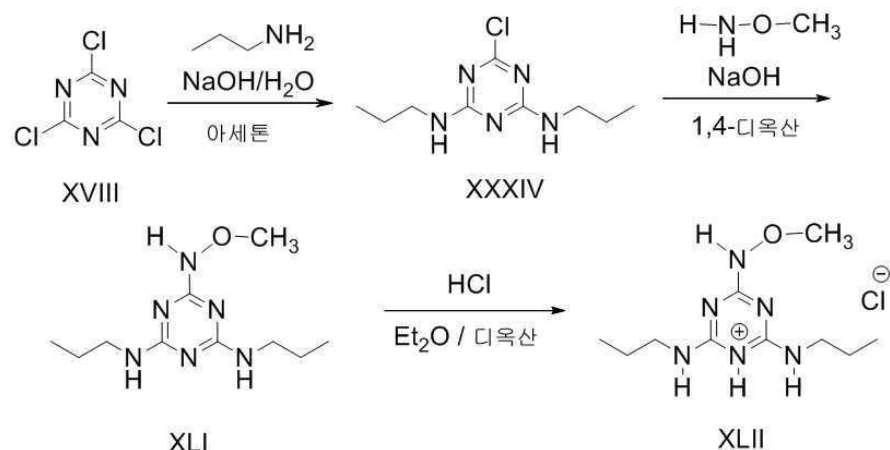
[0437] N-(6-아미노-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N-디메틸-히드록실아민(XXXIX)(5g, 23.58mmol)을 THF(50mL)에 녹였다. 그것에 염화 프로피온(3.25g, 35.38mmol)과 DIPEA(5.47g, 42.44mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 결과의 혼합물을 주변 온도에서 10분 동안 교반한 후 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(80mL)에 녹이고, 이 추출물을 물(80mL)로 세척한 후, 다시 식염수(80mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(per 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 2/1)에 의해 정제하여 930mg(15%)의 원하는 생성물을 얻었다. 분리된 유리 아민(930mg, 3.47mmol)을 H₂O(10mL)와 H₂O 중의 0.5M HCl 용액(10.4mL)에 녹인 후 그 용액을 동결 건조하여 N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아미드(XL)를 무색 오일로서 얻었다(1.06g). LCMS: (ESI)m/z = 269 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.23(s, 1H), 8.25-9.45(m,

2H), 3.76-3.84(m, 3H), 3.30-3.44(m, 5H), 2.55-2.56(m, 1H), 2.21-2.22(m, 1H), 1.53-1.58(m, 2H), 0.88-1.08(m, 6H).

[0438] 실시예 11: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민(XLI)

[0439] 실시예 12: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(XLII)

[0440] 반응식 17



[0441]

[0442] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)

[0443] 2M NaOH 용액(163mL, 325.36mmol)을 아세톤(600mL)과 물(30mL) 중의 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(XVI)(30.0g, 162.68mmol)과 n-프로필아민(26.8mL, 325.36mmol)의 현탁액에 0℃에서 (물-얼음/NaCl 배스(bath)) 적가 방식으로 첨가하였다. 얼음 배스를 제거하고, 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한 후 냉각시켰다. 그 반응 혼합물에 물(200mL)을 첨가하고, 형성된 침전을 여과한 후, 물(200mL)로 세척하고, P₂O₅ 상에서 40℃에서 20시간 동안 건조시켜서 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV, 33.6g, 90% 수율)을 얻었다. 400 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 7.80(0.85H, t, J=5.5Hz), 7.76-7.66(1H, m), 7.49(0.15H, t, J=5.5Hz), 3.22-3.11(4H, m), 1.55-1.42(4H, m), 0.88-0.82(6H, m). ESI-MS (m/z): 230, 232 [M+H]⁺.

[0444] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민(XLI)

[0445] 1,4-디옥산(30mL)과 물(6mL) 중의 6-클로로-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(XXXIV)(2.30g, 10.01mmol), O-메틸-히드록실아민 염산염(1.67g, 20.02mmol) 및 NaOH(0.72g, 18.00mmol)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 그런 다음 NaOH(0.72g, 18.00mmol)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 다시 3시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액(100mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x25mL). 유기 추출물을 조합하여 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/EtOH(99:1) 내지 CH₂Cl₂/EtOH(95:5)의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.17g(90%)의 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민(XLI)을 얻었다. ESI-MS (m/z) = 241 [M+H]⁺.

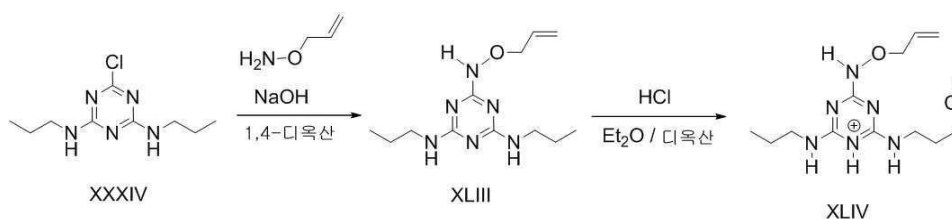
[0446] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(XLII)

[0447] 2M HCl/에틸 에테르(4.5mL, 9.00mmol)를 1,4-디옥산(5mL) 중의 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민(XLI)(2.17g, 9.03mmol) 용액에 0℃에서 첨가하였다. 그 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(XLII)을 정량적 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 12.5-11.5(2H, br s), 8.49(1H, br s), 8.34(1H, br s), 3.71(3H, s), 3.34-3.16(4H, m), 1.59-1.46(4H, m), 0.94-0.83(6H, m). ESI-MS (m/z) 241 [M+H]⁺.

[0448] 실시예 13: O-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민(XLIII)

[0449] **실시예 14: 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민 염산염(XLIV)**

[0450] 반응식 18



[0451]

[0452] 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민

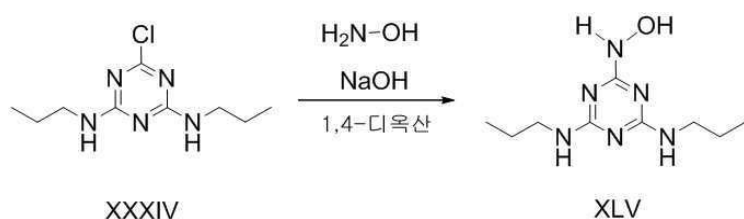
[0453] 1,4-디옥산(25mL)과 물(5mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)(2.00g, 8.71mmol), 0-알릴-히드록실아민 염산염(1.91g, 17.42mmol) 및 NaOH(0.70g, 17.42mmol)의 혼합물을 60℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액(100mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x25mL). 유기 추출물을 조합하여 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/EtOH(99:1) 내지 CH₂Cl₂/EtOH(95:5)의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민(XLIII, 2.05g, 88% 수율)을 얻었다. ESI-MS (m/z) 267 [M+H]⁺.

[0454] 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민 염산염

[0455] 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민 염산염(XLIV)을 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민(XLIII)과 2M HCl/에틸 에테르로부터 실시예 12에서 설명한 것과 같이 제조하였다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.7-10.0(1H, m), 7.9-7.1(2H, m), 6.09-5.92(1H, m), 5.39-5.18(2H, m), 4.35(2H, d, J=6.0Hz), 3.28-3.11(4H, m), 1.56-1.42(4H, m), 0.91-0.81(6H, m). ESI-MS (m/z): 267 [M+H]⁺. MP: 130-132℃.

[0456] **실시예 15: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민(XLV)**

[0457] 반응식 19



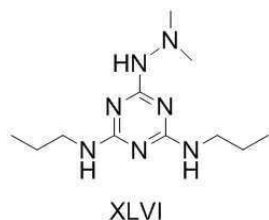
[0458]

[0459] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-히드록실아민(XLV)을 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 히드록실아민 염산염으로부터 실시예 13에서 설명한 바와 같이 제조하였다(99% 수율). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 9.0-8.6(1H, br s), 8.39-8.14(1H, s), 6.89-6.55(2H, m), 3.23-3.06(4H, m), 1.54-1.40(4H, m), 0.84(6H, t, J=7.4Hz). ESI-MS (m/z): 227 [M+H]⁺. MP: 138-141℃.

[0460] **실시예 16: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진(XLVI)**

[0461] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸히드라진(XLVI)을 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 N,N-디메틸히드라진으로부터 실시예 19에서 설명되는 바와 같이 제조하였다.

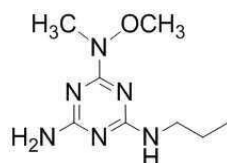
[0462] 반응식 20



[0463]

[0464] 실시예 17: 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(XLVII)

[0465] 반응식 21

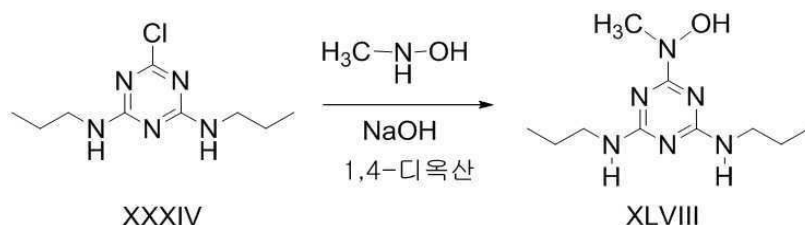


[0466]

[0467] 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(XLVII)을 6-아미노-2-클로로-4-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진(XXXVIII)과 N,O-디메틸히드록실아민으로부터 실시예 10에서 설명한 바와 같이 제조하였다.

[0468] 실시예 18: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민(XLVIII)

[0469] 반응식 22



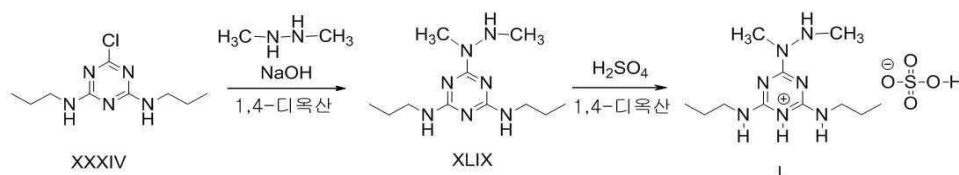
[0470]

[0471] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민(XLVIII)을 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 N-메틸-히드록실아민 염산염으로부터 실시예 13에서 설명한 바와 같이 제조하였다(90% 수율). 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 8.93(1H, s), 6.92-6.43(2H, m), 3.23-3.07(7H, m), 1.55-1.38(4H, m), 0.84(6H, t, J=7.4Hz). ESI-MS (m/z) 241 [M+H] $^+$.

[0472] 실시예 19: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N'-디메틸-히드라진(XLIX)

[0473] 실시예 20: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N'-디메틸-히드라진 수소 황산염(L)

[0474] 반응식 23



[0475]

[0476] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N'-디메틸-히드라진(XLIX)

[0477] 1,4-디옥산(40mL)과 물(20mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)(2.50g, 10.88mmol), N,N'-디메틸-히드라진 2염산염(2.89g, 21.76mmol) 및 NaOH(2.18g, 54.40mmol)의 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액(100mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기 추출물을 조합하여 물(75mL), 식염수(75mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 구배 용출

(CH₂Cl₂/EtOH(99:1) 내지 CH₂Cl₂/EtOH(95:5))을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N'-디메틸-히드라진을 얻었다(1.17g, 42%). 200 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 6.81-6.44(2H, m), 5.31(1H, br s), 3.24-3.08(4H, m), 3.05(3H, s), 2.47-2.40(3H, m), 1.57-1.37(4H, m), 0.84(6H, t, J=7.4Hz). ESI-MS (m/z): 254 [M+H]⁺.

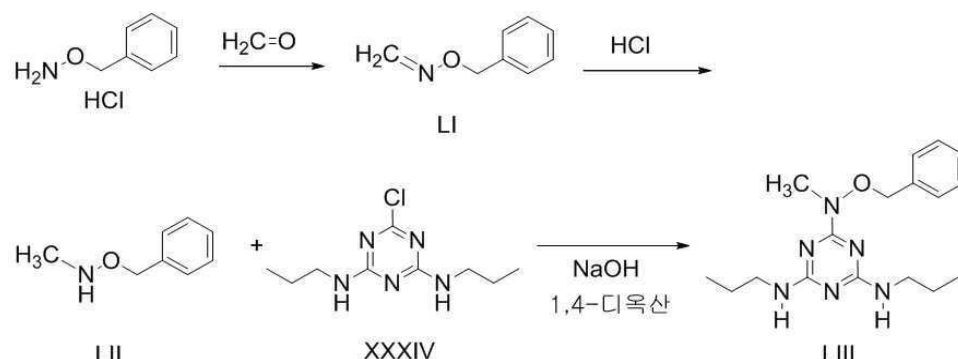
[0478] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N'-디메틸-히드라진 수소 황산염(L)

[0479] 95%의 H₂SO₄(0.26mL, 4.62mmol)를 1,4-디옥산(10mL) 중의 6-(N,N'-디메틸-히드라지노)-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(XLIX)(1.17g, 4.62mmol) 용액에 0℃에서 적가하였다. 그 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 건조 톨루엔으로 공-증발시켜서(3x25mL) N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,N'-디메틸-히드라진 수소 황산염(L)을 정량 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 8.48-8.32(1H, m), 7.9-7.7(0.5H, br s), 7.70-7.61(0.5H, m), 3.34-3.20 (4H, m), 3.21(1.5H, s), 3.17(1.5H, s), 2.52(1.5H, s), 2.51(1.5H, s, DMSO와 중첩됨), 1.59-1.46(4H, m), 0.93-0.82(6H, m). ESI-MS (m/z): 254 [M+H]⁺.

[0480] 실시예 21: O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민(LIII)

[0481] 실시예 22: O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LIV)

[0482] 반응식 24



[0483]

[0484] 포름알데하이드 O-벤질-옥심(LI)

[0485] 물(6mL) 중의 NaOH(1.25g, 31.32mmol) 용액을 톨루엔(40mL) 중의 O-벤질-히드록실아민 염산염(5.00g, 31.32mmol)과 포름알데하이드(물 중의 약 37 wt.%(2.3mL, 31.32mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 교반 후 유기층을 분리하고 물 층을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x30mL). 유기층을 조합하여 N₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축하여 포름알데하이드 O-벤질-옥심을 얻었다(LI, 4.15g, 98%). 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.40-7.29(5H, m), 7.09(1H, d, J=8.2 Hz), 6.47(1H, d, J=8.2 Hz), 5.14 (2H, s).

[0486] O-벤질-N-메틸-히드록실아민(LII)

[0487] 1M HCl/EtOH 용액(50mL)을 EtOH 중의 포름알데하이드 O-벤질-옥심(3.85g, 28.48mmol) 용액에 0℃에서 적가하였다. 그 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공 제거하였다. 그 잔류물을 디클로로메탄(100mL)에 녹이고, 포화 NaHCO₃ 용액(75mL), 물(75mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 석유 에테르/EtOAc(9:1)로부터 석유 에테르/EtOAc(7:1)의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 O-벤질-N-메틸-히드록실아민을 얻었다(1.72g, 44%). 200 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.40-7.27 (5H, m), 5.53 (1H, br s), 4.71 (2H, s), 2.73 (3H, s).

[0488] O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민(LIII)

[0489] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 O-벤질-N-메틸-히드록실아민(LII)을 실시예 13에서 설명한 것과 같이 반응시켜서 O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실

아민(LIII)을 얻었다(29% 수율). 200 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.52-7.28 (5H, m), 7.07-6.67 (2H, m), 4.93 (2H, s), 3.26-3.03 (7H, m), 1.58-1.39 (4H, m), 0.85 (6H, t, $J=7.2$ Hz). ESI-MS (m/z): 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

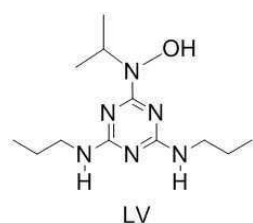
[0490] 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LIV)

[0491] 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민(LIII)을 실시예 20에서 설명한 것과 같이 95% H_2SO_4 와 반응시켜서 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LIV)을 정량 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 12.0-10.9 (1H, br s), 8.7-8.3 (1H, br s), 7.56-7.46 (2H, m), 7.46-7.37 (2.5H, m), 7.36-7.30 (0.5H, m), 5.07-4.95 (2H, m), 3.44-3.16 (7H, m), 1.61-1.45 (4H, m), 0.94-0.82 (6H, m). ESI-MS (m/z): 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0492] 실시예 23: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민(LV)

[0493] 실시예 24: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LVI)

[0494] 반응식 25



[0495]

[0496] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민(LV)

[0497] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 N-이소프로필-히드록실아민 염산염을 실시예 13에서 설명한 것과 같이 반응시켜서 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민(LV)을 얻었다(61% 수율). ESI-MS (m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

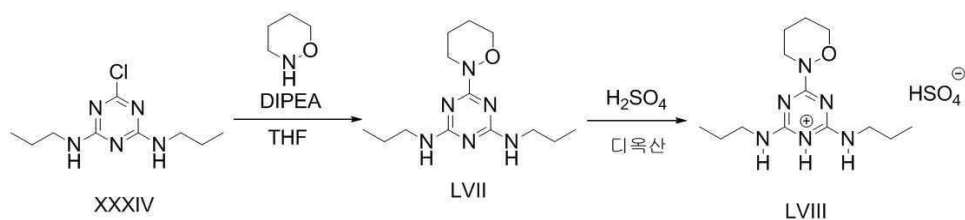
[0498] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LVI)

[0499] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LVI)을 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-히드록실아민(LV)과 95%의 H_2SO_4 로부터 실시예 20에서 설명한 것과 같이 제조하였다(95% 수율). 200 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.5-11.1 (1H, br s), 10.66-10.40 (1H, m), 8.45 (1H, s), 7.75-7.36 (1H, m), 4.77-4.55 (1H, m), 3.30-3.16 (4H, m), 1.61-1.44 (4H, m), 1.17 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.86 (3H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z) 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. M.P.: 154-156°C.

[0500] 실시예 25: 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(LVII)

[0501] 실시예 26: 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민 수소 황산염(LVIII)

[0502] 반응식 26



[0503]

[0504] 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(LVII)

[0505] ACE[®] 압력 튜브를 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)(1.50g, 6.53mmol), N-에틸 디이소프로필아민(19.59mmol), 1,2-옥사지난 염산염(1.61g, 13.06mmol) 및 테트라히드로퓨란으로 채웠다. 그 반

응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열한 후 냉각시키고 포화 NaHCO₃ 용액(50mL)에 부었다. 그 현탁액을 EtOAc로 추출하였다(3x25mL). 유기 추출물을 조합하여 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/EtOH(99:1) 내지 CH₂Cl₂/EtOH(95:5)의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(LVII)을 얻었다(1.63g, 89%). ESI-MS (m/z): 281 [M+H]⁺.

[0506] 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민 수소 황산염(LVIII)

[0507] 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민 수소 황산염(LVIII)을 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(LVII)과 95% H₂SO₄로부터 실시예 20에서 설명한 것과 같이 제조하였다. 정량 수율을 분리하였다. 400 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.6-11.3 (1H, br s), 8.61-8.41 (0.8H, m), 8.18-8.03 (0.2H, m), 7.63-7.28 (1H, m), 4.14-4.08 (2H, m), 3.92-3.81(2H, m, overlapped with water), 3.36-3.19 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.6-1.45 (4H, m), 1.60-1.45 (6H, m). ESI-MS (m/z): 281 [M+H]⁺. M.P.: 134-137℃.

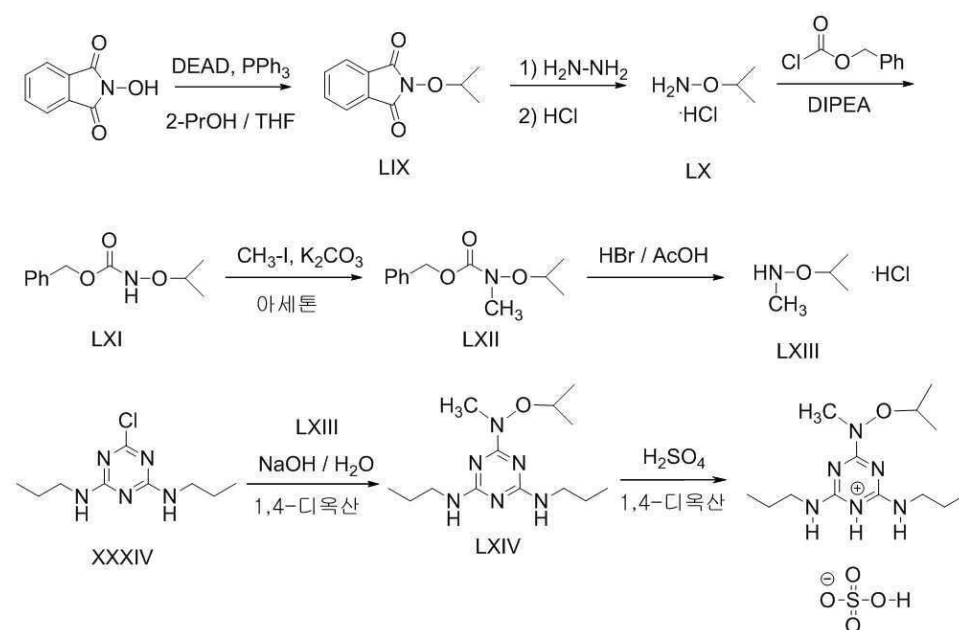
[0508] 실시예 27: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민(LXIV)

[0509] 실시예 28: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LXIV)

[0510] 2-이소프로필-이소인돌-1,3-디온(LIX)

[0511] 디에틸 아조디카르복실레이트(14.5mL, 73.56mmol)를 THF(50mL) 중의 프로판-2-올(4.7mL, 61.30mmol), 트리페닐포스핀(19.30g, 73.56mmol), 및 N-히드록시프탈이미드(10.00g, 61.30mmol)의 교반된 현탁액에 0℃에서 적가하였다. 그 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 건조한 상태로 증발시켰다. 생성물을 석유 에테르/EtOAc(9:1) 내지 석유 에테르/EtOAc(5:1)의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-이소프로폭시-이소인돌-1,3-디온(LIX, 10.92g, 87%)을 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 7.86 (4H, s), 4.44 (1H, septet, J=6.2 Hz), 1.28 (6H, d, J=6.2 Hz).

[0512] 반응식 27



[0513]

[0514] 0-이소프로필-히드록실아민 염산염(LX)

[0515] CH₂Cl₂(60mL) 중의 2-이소프로폭시-이소인돌-1,3-디온(LIX, 10.78g, 52.50mmol)과 히드라진 1수화물(5.1mL, 105.00mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 물(70mL),

식염수(70mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과를 통해 제거한 후 4M HCl/1,4-디옥산(13.8mL, 55.00mmol)을 첨가하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 O-이소프로필-히드록실아민 염산염(LX, 3.91g, 67% 수율)을 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.04 (3H, br s), 4.35 (1H, septet, J=6.2 Hz), 1.21 (6H, d, J=6.2 Hz).

[0516] O-벤질-N-이소프로폭시 카바메이트(LXI)

[0517] CH₂Cl₂(150mL) 중의 O-이소프로필-히드록실아민 염산염(3.89g, 34.87mmol)의 사전 냉각된(0℃) 용액에 N,N-다이소프로필-에틸아민(14.4mL, 87.18mmol)과 벤질 클로로포르메이트(5.0mL, 34.87mmol)를 첨가하였다. 그 결과의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 교반이 끝난 후 용액을 포화 수성 NaHCO₃(30mL)로 2회 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 석유 에테르/EtOAc(95:5)부터 석유 에테르/EtOAc(6:1)의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 O-벤질-N-이소프로폭시 카바메이트(LXI, 4.98g, 68%)를 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 10.22 (1H, s), 7.42-7.29 (5H, m), 5.07 (2H, s), 3.89 (1H, septet, J=6.2 Hz), 1.11 (6H, d, J=6.2 Hz).

[0518] O-벤질-N-메틸-N-이소프로폭시 카바메이트(LXII)

[0519] ACE[®] 압력 튜브를 벤질 이소프로폭시카바메이트(4.98g, 23.80mmol), 무수 K₂CO₃(4.94g, 35.70mmol), 요오드화 메틸(6.7mL, 107.10mmol) 및 무수 아세톤(30mL)으로 채웠다. 그 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 그 반응 혼합물을 여과하고, 아세톤을 증발시켰다. 그 결과의 슬러리를 EtOAc에 녹이고, 물로 세척한 후 (3x50mL), 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 제거하여 벤질 이소프로폭시(메틸)카바메이트를 얻었다 (4.96g, 93%). 400 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.08 (1H, septet, J=6.2 Hz), 3.08 (3H, s), 1.12 (6H, d, J=6.2 Hz).

[0520] O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민 염산염(LXIII)

[0521] O-벤질-N-메틸-N-이소프로폭시 카바메이트(4.96g, 22.22mmol)와 33% HBr/AcOH(45mL)를 실온에서 20분 동안 교반하였다. 거기에 NaHCO₃ 포화 용액(400mL)을 첨가하고, 그 현탁액을 CH₂Cl₂로 추출하였다(3x150mL). 유기 추출물을 조합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과를 통해 건조제를 제거한 후에 4M HCl/1,4-디옥산(6.7mL, 26.65mmol)을 첨가하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민 염산염(2.09g, 75%)을 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 12.3-11.7 (2H, br s), 4.49 (1H, septet, J=6.1 Hz), 2.77 (3H, s), 1.12 (6H, d, J=6.1 Hz).

[0522] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민(LXIV)

[0523] 1,4-디옥산(50mL)과 물(5mL) 중의 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)(1.65g, 16.61mmol), O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민 염산염(LXIII, 2.09g, 16.61mmol) 및 NaOH(0.66g, 16.61mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그런 다음 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물에 포화 NaHCO₃ 용액(50mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기 추출물을 조합하여 물(50mL), 식염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/EtOH(99:1)부터 CH₂Cl₂/EtOH(95:5)까지의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민(LXIV, 1.93g, 95%)을 얻었다. ESI-MS (m/z): 283[M+H]⁺.

[0524] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LXV)

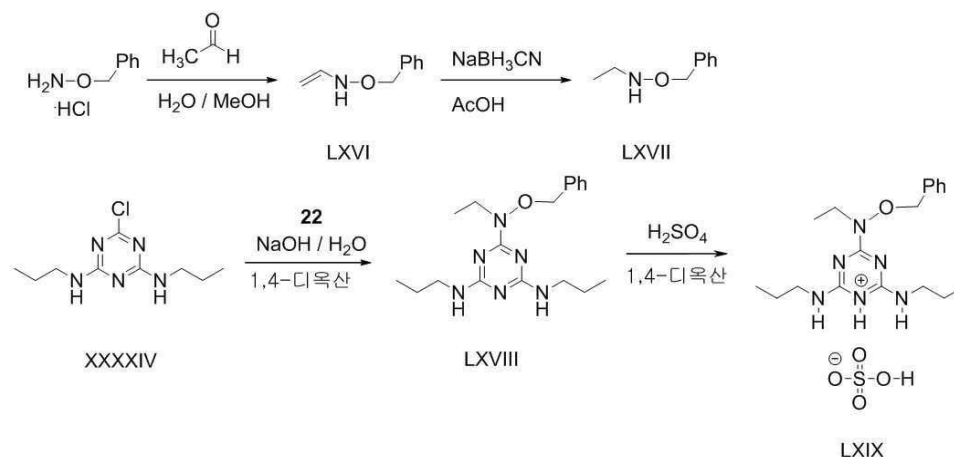
[0525] 1,4-디옥산(6mL) 중의 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민(LXIV, 1.93g, 6.83mmol)의 용액에 0℃에서 95%의 H₂SO₄(0.36mL, 6.83mmol)를 적가 방식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반한 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 건조 톨루엔으로 공-증발시켜서(3x25mL) N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-N-메틸-히드록실아민 수

소 황산염를 거의 정량적 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.3-10.7 (1H, br s), 8.8-8.4 (1H, br s), 8.2-8.0 (0.3H, br s), 8.04-7.65 (0.7H, m), 4.43-4.28 (1H, m), 3.42-3.18 (7H, m), 1.64-1.44 (4H, m), 1.25 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 0.94-0.82 (6H, m). ESI-MS (m/z): 283 [$M+H$] $^+$.

[0526] 실시예 29: 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민(LXVIII)

[0527] 실시예 30: 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민 수소 황산염(LXIX)

[0528] 반응식 28



[0529] 0-벤질-N-비닐-히드록실아민(LXVI)

[0530] 아세트알데하이드(24.7mL, 44.2mmol)를 물(100mL)과 MeOH(20mL) 중의 0-벤질-히드록실아민 염산염(7.00g, 43.85mmol)의 냉각된 용액(0°C)에 적가하였다. 그 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 물 현탁액을 EtOAc로 추출하였다(2x75mL). 유기 추출물을 조합하여 식염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜서 0-벤질-N-비닐-히드록실아민(LXVI)을 정량적 수준으로 얻었다. 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.48 (0.5 H, q, $J=5.8$ Hz), 7.39-7.26 (5H, m), 6.86 (0.5 H, q, $J=5.5$ Hz), 5.06 (1H, s), 4.97 (1H, s), 1.78 (1.5H, d, $J=5.5$ Hz), 1.76 (1.5H, d, $J=5.8$ Hz).

[0532] 0-벤질-N-에틸-히드록실아민(LXVII)

[0533] AcOH(10mL) 중의 0-벤질-N-비닐-히드록실아민(LXVI, 6.52g, 43.70mmol) 용액에 NaCNBH_3 (11.00g, 175.05mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 1N NaOH를 사용하여 중 화시키고(pH 7), EtOAc로 추출하였다(3x75mL). 유기 추출물을 조합하여 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고 (2x100mL), Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 플래시 칼럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르/EtOAc(9:1) 내지 석 유 에테르/EtOAc(1:4))에 의해 정제하여 0-벤질-N-에틸-히드록실아민(LXVII, 2.10g, 32%)을 얻었다. 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.36-7.24 (5H, m), 6.50 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 4.60 (2H, s), 2.81 (2H, qd, $J=7.0, 6.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

[0534] 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민(LXVIII)

[0535] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민(LXVII)을 실시 예 13에서 설명한 것과 같이 반응시켜서 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드 록실아민을 얻었다(LXVIII, 38% 수율). 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.51-7.45 (2H, m), 7.40-7.30 (3H, s), 6.97-6.85 (1H, m), 6.79-6.67 (1H, m), 4.97-4.87 (1H, m), 3.72-3.53 (2H, m), 3.23-3.11 (4H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.13-1.00 (3H, m), 0.89-0.80 (6H, m). ESI-MS (m/z): 345 [$M+H$] $^+$.

[0536] 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민 수소 황산염(LXIX)

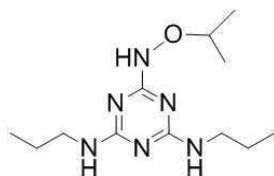
[0537] 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-히드록실아민(LXVIII)을 실시예 9에서 설명한

것과 같이 95% H₂SO₄와 반응시켜서 O-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LXIX)를 정량적 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 12.0-11.0 (1H, br s), 8.7-8.0 (1H, m), 7.57-7.30 (5H, m), 5.07-4.95 (2H, m), 3.89-3.68 (2H, m), 3.39-3.14 (4H, m), 1.63-1.42 (4H, m), 1.23-1.07 (3H, m), 0.94-0.77 (6H, m). ESI-MS (m/z): 345 [M+H]⁺.

[0538] 실시예 31: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-히드록실아민(LXX)

[0539] 실시예 32: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LXXI)

[0540] 반응식 29



[0541]

[0542] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-히드록실아민(LXX)

[0543] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 O-이소프로필-히드록시아민 염산염을 실시예 13에서 설명한 것과 같이 반응시켰다(80% 수율). ESI-MS (m/z): 269 [M+H]⁺.

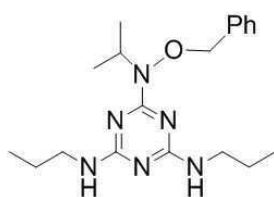
[0544] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LXXI)

[0545] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소프로필-히드록실아민(LXX)을 실시예 20에서 설명한 것과 같이 95% H₂SO₄와 반응시켰다(정량적 수율). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.5-10.7 (1H, m), 8.6-7.5 (3H, m), 4.08 (1H, septet, J=6.2 Hz), 3.38-3.13 (4H, m), 1.61-1.44 (4H, m), 1.21 (6H, d, J=6.2 Hz), 0.94-0.81 (6H, m). ESI-MS (m/z): 269 [M+H]⁺.

[0546] 실시예 33: 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N²,N⁴-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(LXXII)

[0547] 실시예 34: 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N²,N⁴-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 수소 황산염(LXXIII)

[0548] 반응식 30



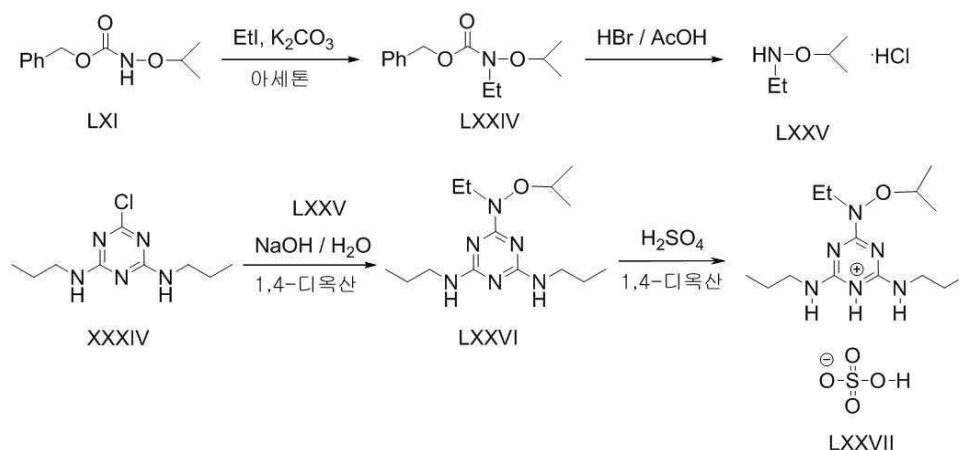
[0549]

[0550] 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N²,N⁴-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(LXXII)을, 실시예 13에 예시된 것과 같이 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 O-벤질-N-이소프로필-히드록실아민을 반응시킴으로써 제조하였다. 상응하는 수소 황산염(LXXIII)을 실시예 20에서와 같이 제조하였다.

[0551] 실시예 35: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민(LXXVI)

[0552] 실시예 36: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LXXVII)

[0553] 반응식 31



[0554]

[0555] O-벤질-N-에틸-N-이소프로폭시-카바메이트(LXXIV)

[0556] ACE[®] 압력 튜브를 벤질 이소프로폭시카바메이트(4.08g, 19.50mmol), 무수 K₂CO₃(4.04g, 29.25mmol), 요오드화 에틸(7.0mL, 87.75mmol), 및 무수 아세톤(30mL)으로 채웠다. 그 반응 혼합물을 24시간 동안 가열하였다. 거기에 요오드화 에틸(7.0mL, 87.75mmol)과 K₂CO₃(4.04g, 29.25mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 24시간 동안 가열하였다. 그 반응 혼합물을 여과하고, 아세톤을 증발시켰다. 그 결과의 슬러리를 EtOAc(150mL)에 녹이고, 물로 세척한 후(3x50mL), 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 제거하여 O-벤질-N-에틸-N-이소프로폭시-카바메이트(3.86g, 83%)를 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.05 (1H, septet, J=6.2 Hz), 3.46 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.12 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.0 Hz).

[0557] N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민 염산염(LXXV)

[0558] O-벤질-N-에틸-N-이소프로폭시-카바메이트를 실시예 27에서 화합물 LXIII의 제조에 대해 기술한 바와 같이 HBr/AcOH와 반응시켰다(수율 71%). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.7-11.2 (2H, br s), 4.41 (1H, septet, J=6.1 Hz), 3.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.24 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz).

[0559] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민(LXXVI)

[0560] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민 염산염(LXXV)을 실시예 13에서 기술한 것과 같이 N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민 염산염(LXXV)와 반응시켜서 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민(LXXVI)을 얻었다(88% 수율). ESI-MS (m/z): 297[M+H]⁺.

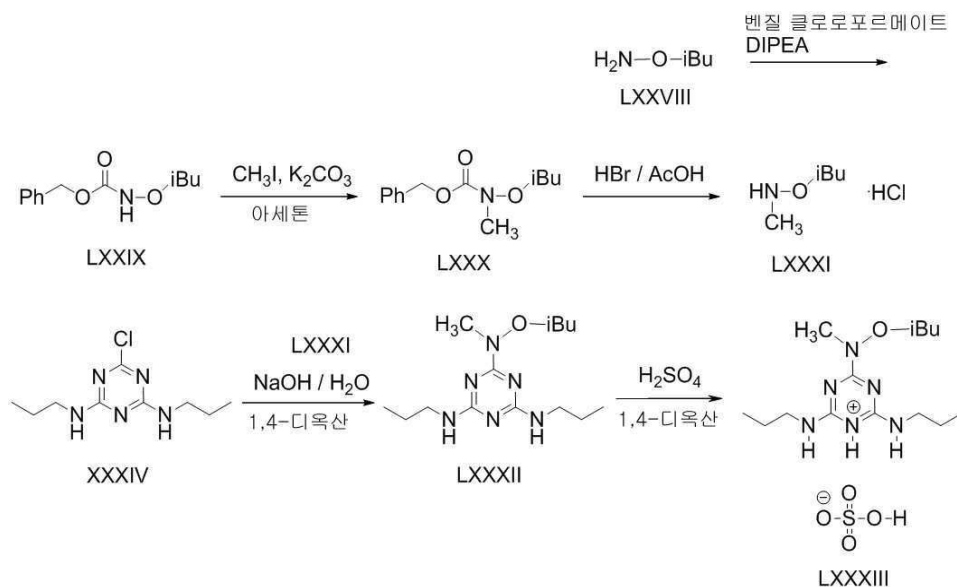
[0561] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민 수소 황산염(LXXVII)

[0562] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-O-이소프로필-히드록실아민(LXXVI)을 실시예 20에서 기술된 바와 같이 95% H₂SO₄와 반응시켰다(정량적 수율). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 12.0-10.8 (1H, m), 8.7-8.4 (1H, br s), 8.27-7.78 (1H, m), 4.39-4.25 (1H, m), 3.90-3.76 (2H, m), 3.39-3.15 (4H, m), 1.62-1.45 (4H, m), 1.25 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.18-1.10 (3H, m), 0.95-0.82 (6H, m). ESI-MS (m/z): 297 [M+H]⁺.

[0563] 실시예 37: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민(LXXXII)

[0564] 실시예 38: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LXXXIII)

[0565] 반응식 32



[0566]

[0567] O-벤질-N-이소부톡시 카바메이트(LXXIX)

[0568] O-이소부틸-히드록실아민 염산염(LXXVIII)을 실시예 27에서 화합물 LXI의 제조에 대해 기술한 것과 같이 벤질 클로로포르메이트와 반응시켜서 O-벤질-N-이소부톡시 카바메이트(LXXIX)를 얻었다(87% 수율). 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.36-7.23 (5H, m), 5.11 (2H, s), 3.58 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 1.89 (1H, septet, $J=6.7$ Hz), 0.86 (6H, d, $J=6.7$ Hz)

[0569]

O-벤질-N-메틸-N-이소부톡시 카바메이트(LXXX)

[0570] O-벤질-N-이소부톡시카바메이트를 실시예 27에서 화합물 LXII의 제조에 대해 설명한 것과 같이 요오드화 메틸과 반응시켜서 O-벤질-N-메틸-N-이소부톡시카바메이트를 78% 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 3.59 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.09 (3H, s), 1.80 (1H, septet, $J=6.7$ Hz), 0.87 (6H, d, $J=6.7$ Hz).

[0571]

O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민 염산염(LXXXI)

[0572] O-벤질-N-메틸-N-이소부톡시카바메이트를 실시예 27에서 화합물 LXIII의 제조에 대해 설명한 것과 같이 HBr/AcOH와 반응시켰다(38% 수율). 200 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 12.5-11.4 (2H, br s), 3.84 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 2.81 (3H, s), 1.90 (1H, septet, $J=6.7$ Hz), 0.89 (6H, d, $J=6.7$ Hz).

[0573]

N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민(LXXXII)

[0574] 2-클로로-N-(4,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민 염산염과 반응시켜서 LXXXII를 82% 수율로 얻었다. ESI-MS (m/z): 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0575]

N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(LXXXIII)

[0576] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-이소부틸-N-메틸-히드록실아민(LXXXII)을 실시예 20에서 설명한 것과 같이 95% H_2SO_4 와 반응시켰다(정량적 수율). 400 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 12.0-10.7 (1H, br s), 8.7-7.6 (2H, m), 3.82-3.72 (2H, m), 3.41-3.20 (7H, m), 2.11-1.82 (1H, m), 1.62-1.44 (4H, m), 1.00-0.82 (12H, m). ESI-MS (m/z): 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

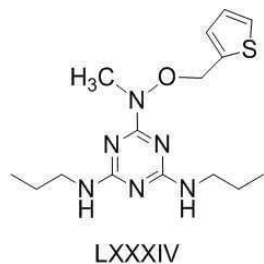
[0577]

실시예 39: 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(LXXXIV)

[0578]

실시예 40: 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 수소 황산염(LXXXV)

[0579] 반응식 33



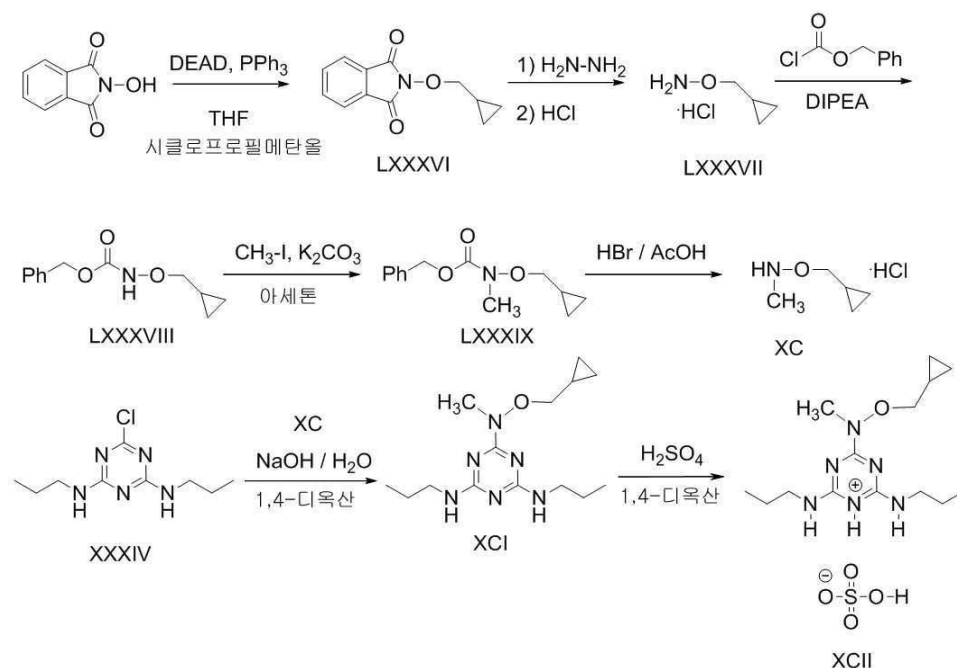
[0580]

[0581] 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N,N'-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(LXXXIV)을, 실시예 13에서 예시되어 있는 것과 같이 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)과 0-(티오펜-2-일-메틸)-N-메틸-히드록실아민을 반응시킴으로써 제조하였다.

[0582] 실시예 41: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민(XCI)

[0583] 실시예 42: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(XCII)

[0584] 반응식 34



[0585]

[0586] 2-시클로프로필메톡시-이소인돌-1,3-디온(LXXXVI)

[0587] N-히드록시프탈이미드와 시클로프로필메탄올을 실시예 27에서 화합물 LIX에 대해 설명한 것과 같이 반응시켜서 LXXXVI를 87% 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 7.86 (4H, s), 3.97 (2H, d, J=7.4 Hz), 1.22-1.11 (1H, m), 0.61-0.48 (2H, m), 0.34-0.22 (2H, m).

[0588] 0-시클로프로필메틸-히드록실아민 염산염(LXXXVII)

[0589] 2-시클로프로필메톡시-이소인돌-1,3-디온을 실시예 27에서 화합물 LX에 대해 기술한 것과 같이 히드라진과 반응시켰다(LXXXVII, 67% 수율). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 10.95 (3H, br s), 3.83 (2H, d, J=7.4 Hz), 1.12-1.01 (1H, m), 0.62-0.50 (2H, m), 0.35-0.24 (2H, m).

[0590] 0-벤질-N-시클로프로필메톡시 카바메이트(LXXXVIII)

[0591] 0-시클로프로필메틸-히드록실아민 염산염을 실시예 27에서 화합물 LXI에 대해 기술한 것과 같이 벤질 클로로포

르메이트와 반응시켰다(LXXXVIII, 88% 수율). 400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 10.37 (1H, br s), 7.41-7.30 (5H, m), 5.08 (2H, s), 3.54 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 1.06-0.92 (1H, m), 0.54-0.41 (2H, m), 0.25-0.13 (2H, m).

[0592] 0-벤질-N-메틸-N-시클로프로필메톡시 카바메이트(LXXXIX)

[0593] 0-벤질 N-시클로프로필메톡시 카바메이트와 요오드화 메틸을 실시예 27에서 화합물 LXII에 대해 기술한 것과 같이 반응시켰다(LXXXIX, 95% 수율). 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 7.42-7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 3.62 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.11 (3H, s), 1.06-0.93 (1H, m), 0.54-0.41 (2H, m), 0.26-0.13 (2H, m).

[0594] 0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민 염산염(XC)

[0595] 0-벤질-N-메틸-N-시클로프로필메톡시 카바메이트를 실시예 27에서 화합물 LXIII에 대해 기술한 것과 같이 HBr/AcOH와 반응시켜서 XC를 77% 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.96 (2H, br s), 3.91 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 2.80 (3H, s), 1.13-1.01 (1H, m), 0.63-0.50 (2H, m), 0.37-0.25 (2H, m).

[0596] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민(XCI)

[0597] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)을 실시예 13에서 기술한 것과 같이 0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민 염산염(XC)과 반응시켜서 XCI를 99% 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 6.91-6.77 (1H, m), 6.75-6.58 (1H, m), 3.77-3.64 (2H, m), 3.21-3.09 (7H, m), 1.54-1.41 (4H, m), 1.11-1.00 (1H, m), 0.88-0.80 (6H, m), 0.56-0.44 (2H, m), 0.32-0.20 (2H, m). ESI-MS (m/z) 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

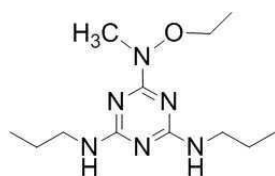
[0598] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(XCII)

[0599] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-시클로프로필메틸-N-메틸-히드록실아민(XCI)을 실시예 20에서 기술한 것과 같이 95% H_2SO_4 와 반응시켜서 XCII를 정량적 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.6-11.0 (1H, br s), 8.7-8.4 (0.7H, br s), 8.2-8.0 (0.3H, br s), 7.89-7.42 (1H, m), 3.88-3.77 (2H, m), 3.42-3.18 (7H, m), 1.62-1.45 (4H, m), 1.24-1.13 (1H, m), 0.95-0.82 (6H, m), 0.61-0.52 (2H, m), 0.38-0.28 (2H, m). ESI-MS (m/z) 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0600] 실시예 43: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민(XCVI)

[0601] 실시예 44: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(XCVII)

[0602] 반응식 35



XCVI

[0603]

[0604] tert-부틸 에톡시카바메이트(XCIII)

[0605] 포화 Na_2CO_3 용액(45.0mL)을 디클로로메탄(45.0mL) 중의 0-에틸-히드록실아민(1.76g, 18.0mmol)과 디-tert-부틸 디카보네이트(5.13g, 23.67mmol)의 용액에 실온에서 적가하고 24시간 동안 교반하였다. 거기에 물을 첨가하고, 그 혼합물의 pH를 6N HCl을 첨가하여 2로 조정하고, 그 결과의 시스템을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50mL). 유기 추출물을 조합하여 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 미정제 생성물을 석유 에테르/EtOAc(98:2)부터 석유 에테르/EtOAc(95:5)까지의 구배 용출을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 에톡시카바메이트(XCIII)를 얻었다(2.62g, 90%). 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 9.89 (1H, s) 3.72 (2H, q, $J=7.0$ Hz) 1.40 (9H, s) 1.10 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

[0606] tert-부틸 에톡시(메틸)카바메이트(XCIV)

[0607] DMF(10mL) 중의 tert-부틸 에톡시카바메이트(XCIII, 2.48g, 15.38mmol) 용액을 DMF(5mL) 중의 60% 수소화 나트륨(0.66g, 16.92mmol)의 현탁액에 0℃에서 적가하였다. 30분 후에 DMF(10mL) 중의 요오드화 메틸(1.95mL, 31.32mmol)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 거기에 물(100mL)을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음(3x50mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축하여 tert-부틸 에톡시(메틸)카바메이트(XCIV, 2.34g, 87%)를 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 3.81 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.00 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.12 (3H, t, J=7.0 Hz).

[0608] O-에틸-N-메틸-히드록실아민 염산염(XCV)

[0609] 4M HCl/1,4-디옥산(25mL) 용액을 tert-부틸 에톡시(메틸)카바메이트(XCIV, 2.34g, 13.35mmol)에 0℃에서 일부 분씩 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 제거하고, 잔류물을 에틸 에테르를 사용하여 가루로 만들고 여과하여 고체를 얻었다(O-에틸-N-메틸-히드록실아민 염산염, XCV, 1.35g, 91%).

[0610] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-에틸-N-메틸-히드록실아민(XCVI)

[0611] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)을 실시예 13에서 기술한 것과 같이 O-에틸-N-메틸-히드록실아민 염산염과 반응시켜서 XCVI를 93% 수율로 얻었다. ESI-MS (m/z) 269 [M+H]⁺.

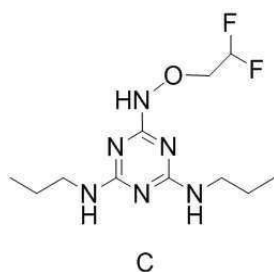
[0612] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-에틸-N-메틸-히드록실아민 수소 황산염(XCVII)

[0613] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-에틸-N-메틸-히드록실아민(XCVI)을 실시예 20에서 기술한 것과 같이 95% H₂SO₄와 반응시켜서 XCVII를 91% 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 11.7-10.8 (1H, br s), 8.79-7.34 (2H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.40-3.20 (7H, m), 1.61-1.46 (4H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.94-0.84 (6H, m). 400 MHz ¹H NMR (D₂O, ppm) 3.99-3.88 (2H, m), 3.34-3.13 (7H, m), 1.52-1.39 (4H, m), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.76 (6H, t, J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 269 [M+H]⁺. M.P.: 84-86℃.

[0614] 실시예 45: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민(C)

[0615] 실시예 46: N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민 수소 황산염(CI)

[0616] 반응식 36



[0617] 2-(2,2-디플루오로-에톡시)-이소인돌-1,3-디온(XCVIII)

[0619] N-히드록시프탈이미드와 2,2-디플루오로-에탄올을 실시예 27에서 화합물 LXI에 대해 기술한 것과 같이 반응시켜서 XCVIII를 52% 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 7.92-7.85 (4H, m), 6.34 (1H, tt, J=54.4, 3.9 Hz), 4.46 (2H, td, J=14.1, 3.9 Hz).

[0620] O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민 염산염(XCIX)

[0621] 2-(2,2-디플루오로-에톡시)-이소인돌-1,3-디온을 실시예 27에서 화합물 LX에 대해 기술한 것과 같이 히드라진과 반응시켜서 XCIX를 37% 수율로 얻었다. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) 12.3-10.3 (3H, br s), 6.38 (1H, tt,

J=54.0, 3.3 Hz), 4.34 (2H, td, J=14.7, 3.3 Hz).

[0622] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민(C)

[0623] 2-클로로-N-(4,6-비스-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXXIV)을 실시예 13에서 기술한 것과 같이 O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민 염산염과 반응시켜서 C를 59% 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 9.91-9.56 (1H, m), 7.00-6.90 (1H, m), 6.89-6.67 (1H, m), 6.48-6.13 (1H, m), 4.12-3.98 (2H, m), 3.20-3.09 (4H, m), 1.53-1.41 (4H, m), 0.88-0.80 (6H, m). ESI-MS (m/z) 291 [M+H] $^+$.

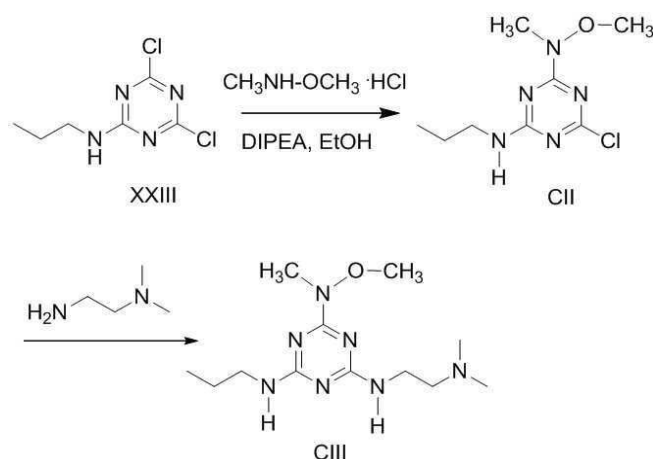
[0624] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민 수소 황산염(CI)

[0625] N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민(C, 102g, 3.51mmol)을 디에틸 에테르(3mL) 중의 95% H_2SO_4 (0.19mL, 3.51mmol)와 0°C에서 반응시켰다. 거기에 2방울의 EtOH를 첨가하고, 그 결과 형성된 결정을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척한 후 건조시켜서 N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-O-(2,2-디플루오로-에틸)-히드록실아민 수소 황산염(CI)을 얻었다(1.26g, 93%). 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) 11.8-10.5 (1H, m) 8.8-8.4 (0.3H, br s) 8.36-7.53 (1.7H, m) 6.50-6.08 (1H, m) 4.28-4.07 (2H, m) 3.39-3.13 (4H, m) 1.64-1.42 (4H, m) 0.97-0.78 (6H, m). ESI-MS (m/z) 291 [M+H] $^+$. M.P.: 91-93°C.

[0626] 실시예 47: 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CIII)

[0627] 실시예 48: 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(CIV)

[0628] 반응식 37



[0629]

[0630] 2-클로로-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CII)

[0631] 2,4-디클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진(XXIII)(18g, 87mmol)을 아세톤(100mL)에 녹이고, 그것을 얼음물(50mL)에 부어 매우 미세한 현탁액을 만들었다. 거기에 물(30mL) 중의 N,O-디메틸히드록실아민 염산염(9.3g, 95mmol) 용액을 첨가하는 한편 온도를 0°C에서 유지하였다(얼음 배스). 이 혼합물에 2N NaOH(44mL, 88mmol)를, 온도가 0°C에서 5°C 사이로 유지되도록 조절할 수 있는 속도로 적가하였다. 그 반응을 30분 동안 주변 온도에서, 그리고 추가로 60분 동안 50°C에서 교반하였다. 그 결과 생성된 침전을 여과하고, 물로 세척하였다(3x25mL). 그것을 고진공 하에 염화 칼슘 상에서 건조시킨 후 2-클로로-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CII, 12g, 60%)을 백색 분말로서 분리하였다. LCMS (ESI) m/z = 232 (M+H) $^+$.

[0632] 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CIII)

[0633] EtOH(30mL) 중의 2-클로로-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CII, 1.5g, 6.5mmol), N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(3.5g, 39mmol) 및 DIPEA(2.5g, 20mmol)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 그런 다음 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(80mL)에 녹이고, 물로 세척한 후

(2x50mL), 식염수 용액(50mL)으로 세척하고, 마지막으로 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=20/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민을 얻었다(620mg, 33%).

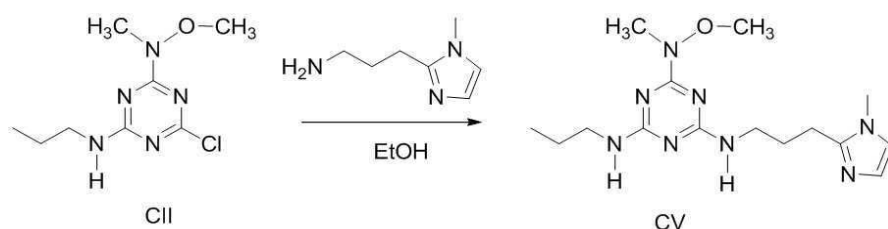
[0634] 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염 (CIV)

[0635] 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(610mg, 2.1mmol)을 H_2O (10mL)와 0.5M HCl 수용액(6.6mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CIV, 630mg)을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 284$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.55-10.88 (br, 1H), 8.70-9.10 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 5H), 3.76-3.87 (m, 7H), 2.84-2.88 (m, 6H), 1.60-1.64 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 3H).

[0636] 실시예 49: 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CV)

[0637] 실시예 50: 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CVI)

[0638] 반응식 38



[0639]

[0640] 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CV)

[0641] EtOH(50mL) 중의 2-클로로-6-N-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CII)(400mg, 2.9mmol), DIPEA(5.16g, 40mmol), 및 3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)프로판-1-아민(J. Heterocyclic Chem., 2005, 42:1011-15)(732mg, 3.2mmol)을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그런 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 DCM/MeOH(400mL/200mL)에 녹이고, 물(50mL)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CV, 210mg, 22%)을 얻었다.

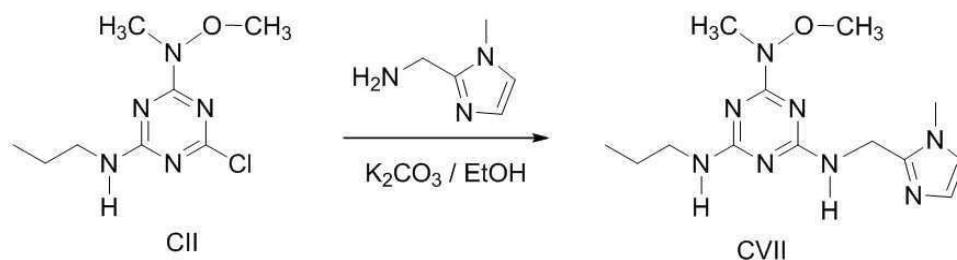
[0642] 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CVI)

[0643] 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CV)(210mg, 0.63mmol)을 H_2O (10mL)와 0.5M HCl 수용액(1.3mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CVI, 210mg)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 335$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 14.40-14.55 (br, 1H), 8.60-8.80 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 6H), 3.28-3.42 (m, 7H), 2.80-2.84 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.53-1.56 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 3H).

[0644] 실시예 51: 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CVII)

[0645] 실시예 52: 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CVIII)

[0646] 반응식 39



[0647]

[0648] 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CVII)

[0649] EtOH(50mL) 중의 2-클로로-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CII)(1g, 4.5mmol), (1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메탄아민(600mg, 5.4mmol) 및 K₂CO₃(1.24g, 9mmol)을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그 반응 혼합물을 여과하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(100mL)에 녹이고, 물(30mL)로 세척한 후, 식염수 용액(30mL)으로 세척하고, 마지막으로 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=20/1 내지 8/1)에 의해 정제하여 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CVII, 650mg, 47%)을 얻었다.

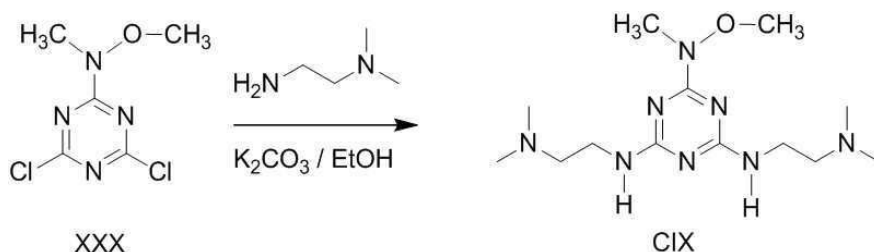
[0650] 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CVIII)

[0651] 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CVII, 650mg, 2.1mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(6.3mL)에 녹였다. 그 결과의 용액을 동결 건조하여 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CVIII, 389mg)을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 307 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 14.65-14.85 (br, 1H), 8.70-9.20 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 4.87-4.91 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 9H), 3.31-3.40 (m, 3H), 1.55-1.56 (m, 2H), 0.85-0.96 (m, 3H).

[0652] 실시예 53: 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CIX)

[0653] 실시예 54: 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CX)

[0654] 반응식 40



[0655]

[0656] 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CIX)

[0657] THF(250mL) 중의 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXX)(7g, 33.5mmol), N,N-디메틸-에탄-1,2-디아민(6.05g, 68.7mmol) 및 K₂CO₃(10.2g, 73.7mmol)을 70℃에서 5시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 역플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민을 얻었다(270mg, 3%).

[0658] 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CX)

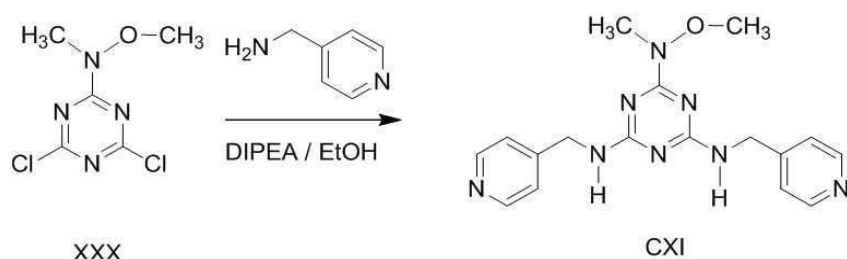
[0659] 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(270mg, 0.86mmol)

을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(2mL)에 녹이고, 그 결과의 용액을 동결 건조하여 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노)에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(290mg)을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 313 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.20-10.60 (br, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 3.54-3.76 (m, 7H), 3.01-3.25 (m, 7H), 2.72 (s, 12H).

[0660] **실시예 55: 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXI)**

[0661] **실시예 56: 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXII)**

[0662] **반응식 41**



[0663]

[0664] **4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXI)**

[0665] EtOH(80mL) 중의 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXX)(1g, 4.78mmol), 피리딘-4-일메탄아민(1.14, 10.52mmol) 및 DIPEA(1.85g, 14.34mmol)를 100℃에서 16시간 동안 가열한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민을 얻었다(CXI)(450mg, 27%).

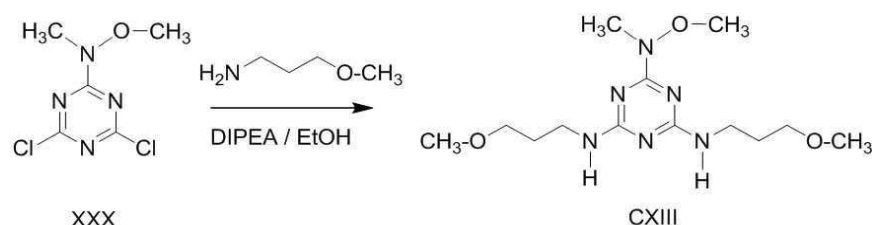
[0666] **4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXII)**

[0667] 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXI)(450mg, 1.28mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(3.84mL)에 녹이고, 그 결과의 용액을 동결 건조하여 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(497mg)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 353 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 8.79-8.89 (m, 4H), 7.98-8.20 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.33 (s, 2H).

[0668] **실시예 57: 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXIII)**

[0669] **실시예 58: 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXIV)**

[0670] **반응식 42**



[0671]

[0672] **4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXIII)**

[0673] EtOH(50mL) 중의 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXX)(1g, 4.78mmol), 3-메톡시프로판-1-아민(936mg, 10.52mmol) 및 DIPEA(1.85g, 14.34mmol)를 100℃에서 16시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(200mL)에 녹이고, 물(50mL)로 세척한 후 식염수(50mL)로 세척하고, 마지막으로 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1 내지 1/2)에 의해 정제하여 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-

[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXIII)을 얻었다(1.4g, 93%).

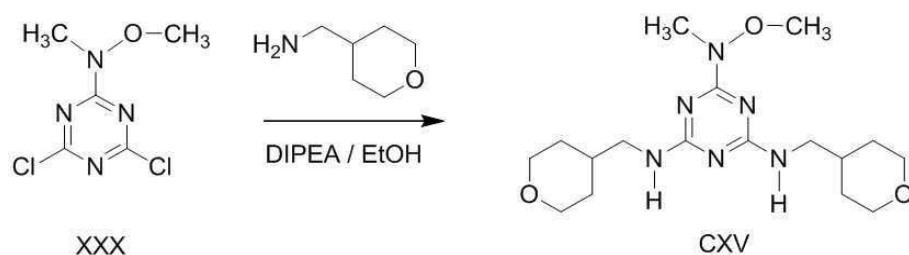
[0674] 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXIV)

[0675] 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXIII)(1.4g, 4.46mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(13.4mL)에 녹이고, 그 결과의 용액을 동결 건조하여 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(1.56g)을 무색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 315 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.10-12.60 (br, 1H), 8.55-8.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 11H), 3.22-3.25 (m, 5H), 2.77 (s, 1H), 1.72-1.76 (m, 4H).

[0676] 실시예 59: 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXV)

[0677] 실시예 60: 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXVI)

[0678] 반응식 43



[0679]

[0680] 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXV)

[0681] EtOH(50mL) 중의 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXX)(1g, 4.78mmol), (테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민(1.21g, 10.52mmol) 및 DIPEA(1.85g, 14.34mmol)을 100℃에서 16시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(200mL)에 녹이고, 물(50mL)로 세척한 후 식염수(50mL)로 세척하고, 마지막으로 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EA=5/1 내지 1/1)에 의해 정제하여 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXV)을 얻었다(1.5g, 85%).

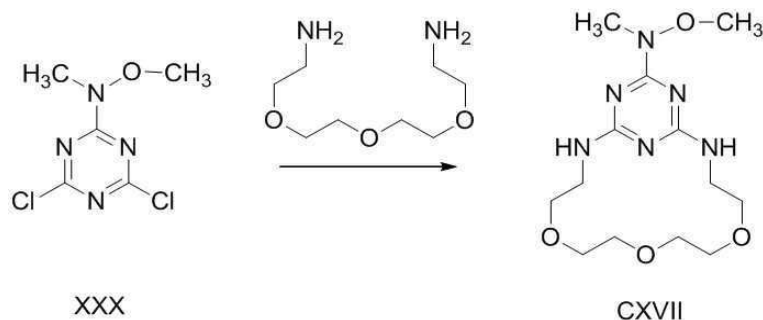
[0682] 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXVI)

[0683] 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXV)(1.5g, 4.1mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(12.3mL)에 녹이고, 그 결과의 용액을 동결 건조하여 4,6-비스-[N-(테트라히드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXVI)을 백색 고체로서 얻었다(1.65g). LCM: (ESI) m/z = 367 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.30-12.70 (br, 1H), 8.65-8.80 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 7H), 3.20-3.35 (m, 11H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.56-1.58 (m, 4H), 1.20-1.23 (m, 4H).

[0684] 실시예 61: N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민(CXVII)

[0685] 실시예 62: N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민 염산염(CXVIII)

[0686] 반응식 44



[0687]

[0688] N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민(CXVII)

[0689]

EtOH(100mL) 중의 N-(4,6-디클로로[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(XXX)(1.63g, 7.8mmol)을 2,2'-(2,2'-옥시비스(에탄-2,1-디일)비스(옥시))디에탄아민(*Org. Biomol. Chem.* 2005, 3:2255-61)(1.5g, 7.8mmol) 및 DIPEA(2.01g, 15.6mmol)에 첨가하였다. 그 반응을 100℃에서 3시간 동안 가열한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물을 EtOAc(200mL)에 녹이고, 물로 세척한 후(2x100mL), 식염수(100mL)로 세척하고, 마지막으로 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1 내지 20/1)에 의해 정제하여 N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민(CXVII)(700mg)을 무색 오일로서 얻었다(수율 27%).

[0690]

N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민 염산염(CXVIII)

[0691]

N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민(CXVII)(700mg, 2.1mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(4.3mL)에 녹이고, 그 결과의 용액을 동결 건조하여 N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자비시클로[13.3.1]노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸히드록실아민 염산염을 무색 오일로서 얻었다(CXVIII)(750mg). LCMS: (ESI) m/z = 329 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 11.50-12.60 (br, 1H), 8.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.62 (m, 16H), 3.30 (s, 3H).

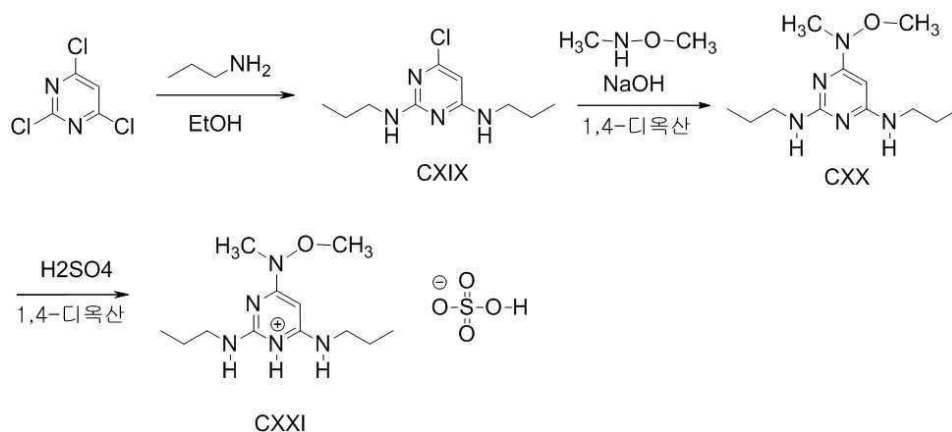
[0692]

실시예 63: 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXX)

[0693]

실시예 64: 2,6-비스-(N-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(CXXI)

[0694] 반응식 45



[0695]

[0696] 4-클로로-2,6-비스-[N-n-프로필아미노]-1,3-피리미딘(CXIX)

[0697]

EtOH 중의 2,4,6-트리클로로-피리미딘(5.00g, 27.76mmol)과 n-프로필아민(13.5mL, 163.56mmol)을 60℃에서 24

시간 동안 가열한 후 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 거기에 물(100mL)을 첨가하고, 그 결과의 현탁액을 CH_2Cl_2 로 추출하였다(3x75mL). 유기 추출물을 조합하여 물(150mL)로 세척하고, 식염수(100mL)로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-클로로-2,6-비스-[N-n-프로필아미노]-1,3-피리미딘(CXIX)을 얻었다(5.78g, 93%). 200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 7.26-7.04 (1H, m) 7.04-6.81 (1H, m) 5.69 (1H, s) 3.26-3.01 (4H, m) 1.60-1.36 (4H, m) 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 0.85 (3H, t, $J=7.4$ Hz); ESI-MS (m/z) 229, 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0698] (2,6-비스-N-[n-프로필아미노]-피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXX)

[0699] 1,4-디옥산(400mL)과 물(20mL) 중의 4-클로로-2,6-비스-[N-n-프로필아미노]-1,3-피리미딘(CXIX)(5.78g, 25.27mmol), N,0-디메틸히드록실아민 염산염(4.93g, 50.54mmol) 및 NaOH(2.02g, 50.54mmol)을 60℃에서 24시간 동안 가열하였다. 그 반응 혼합물에 N,0-디메틸히드록실아민 염산염(4.93g, 50.54mmol)과 NaOH(3.03g, 75.81mmol)를 첨가하고, 계속해서 3일 동안 110℃에서 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 잔류물에 포화 NaHCO_3 용액(50mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다(3x75mL). 유기 추출물을 조합하여 물(150mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}(25/1)$)에 의해 정제하여 (2,6-비스-N-[n-프로필아미노]-피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXX)을 얻었다(1.2g, 19%). 200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 6.57-6.45 (1H, m) 6.13 (1H, t, $J=5.5$ Hz) 5.34 (1H, s) 3.59 (3H, s) 3.20-3.04 (4H, m) 3.03 (3H, s) 1.58-1.37 (4H, m) 0.87 (3H, t, $J=7.1$ Hz) 0.84 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

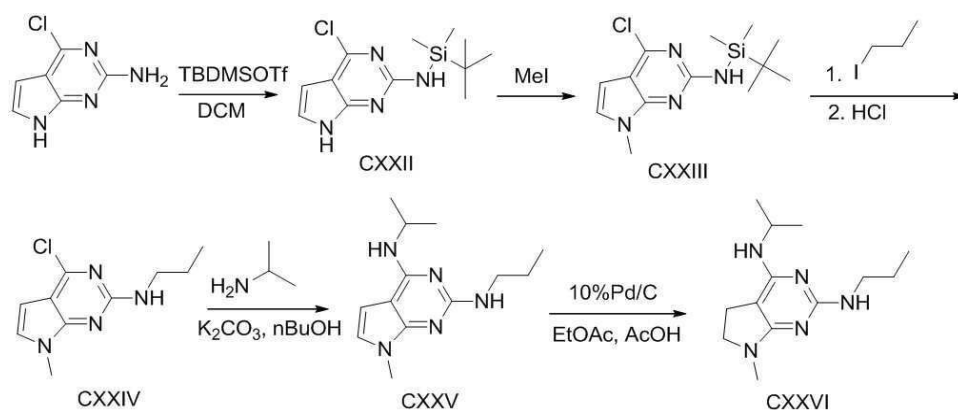
[0700] (2,6-비스-N-[n-프로필아미노]-피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(CXXI)

[0701] 1,4-디옥산(15mL) 중의 (2,6-비스-(N-[n-프로필아미노]-피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(1.20g, 4.74mmol)을 0℃에서 95% H_2SO_4 (0.27mL, 4.74mmol)로 적가 방식으로 처리하였다. 그 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 그 결과의 잔류물을 건조 톨루엔으로 공-증발시켜서 (3x5mL) (2,6-비스-N-[n-프로필아미노]-피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 수소 황산염(CXXI)을 정량적 수율로 얻었다. 400 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) 11.3-10.5 (1H, m), 8.29 (0.4H, br s), 7.38 (0.6H, br s), 5.48-5.20 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.36-3.21 (5H, m), 3.20-3.08 (2H, m), 1.61-1.48 (4H, m), 0.9 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z) 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 융점: 123-126℃.

[0702] 실시예 65: 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVI)

[0703] 실시예 66: 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXVII)

[0704] 반응식 46



[0705]

[0706] 2-(t-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXII)

[0707] 2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(8.7g, 52mmol)의 디클로로메탄 용액(100mL)에 Et_3N (26g, 260mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 -30℃에서 교반하였다. 그런 다음 TBDMSOTf(15.1g, 57.2mmol)을 천천히 적가 방식

으로 첨가하고, 그 결과의 반응물을 주변온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이때 관찰되는 고체 물질은 완전히 녹아서 연갈색 용액이 만들어졌다. 그런 다음 그 혼합물을 1N NaOH(100mL)로 퀀칭하고 DCM(250mL)으로 추출하였다. 생성된 유기층을 H₂O(150mL)로 세척한 후 식염수(150mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 2-(t-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXII, 11.4g, 79%)을 연황색 고체로서 얻었다. LCMS: (ESI) m/z=283 (M+H)⁺.

[0708] 2-(t-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXIII)

[0709] 2-(t-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXII)(700mg, 2.5mmol), DMF(10mL) 중의 0.18mL(3.5mmol)의 요오드화 메틸, 및 K₂CO₃(552mg, 4mmol)을 주변 온도에서 15시간 동안 반응시켰다. 거기에 H₂O(10mL)을 첨가한 후, 반응을 EtOAc(100mL)로 추출하고, 생성된 유기층을 식염수(10mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 2-(t-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXIII)(750mg, 100%)을 연황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z=297 (M+H)⁺.

[0710] 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXIV)

[0711] 질소 분위기 하에서 2-(t-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXIII, 5.0g, 17mmol)과 1-요오도프로판(4.3g, 25mmol)을 DMF(20mL)에 녹였다. 그 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 0℃로 냉각한 후, NaH(광물유 중의 60% 분산액 1g, 21mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 10분 동안 교반하고, 물(50mL)을 서서히 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 수용액을 EtOAc(200mL)로 추출하고, 생성된 유기층을 물(50mL)과 식염수(50mL)로 세척하고, 마지막으로 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시킨 후 황색의 유성 잔류물(5.7g)을 분리하였다. 그 잔류물을 Et₂O(50mL)에 녹이고, 농축 염산(10mL)을 0℃에서 교반하면서 첨가하였다. 그 혼합물을 추가로 10분 동안 반응하도록 놓아두었다. 그런 다음 용액을 EtOAc(200mL)와 1N NaOH(200mL)로 추출하였다. 생성된 유기층을 물(150mL)과 식염수(150mL)로 세척하고, 마지막으로 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘을 황색 고체로서 얻었다(3.78g, 100%). LCMS: (ESI) m/z=225 (M+H)⁺.

[0712] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXV)

[0713] n-부탄올(10mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.6g, 7.1mmol) 용액에 탄산 칼륨(4.9g, 35.5mmol)을 첨가하고, 이어서 프로판-2-아민(632mg, 10.7mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착되어 있는 오토클레이브에서 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각시킨 후 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수로 세척하고, 마지막으로 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=3/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.2g, 75%)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS: (ESI) m/z=248 (M+H)⁺.

[0714] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVI)

[0715] EtOAc(50mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXV, 1.0g, 4mmol) 용액에 10% Pd/C(1.0g)와 AcOH(2.43g, 40mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 수소화 장치에 넣고, 시스템을 비운 후 다시 수소로 채웠다. 그 반응을 주변 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 유리 필터 위에서 10g의 실리카 겔 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVI, 500mg, 50%)을 황색 고체로서 얻었다.

[0716] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXVII)

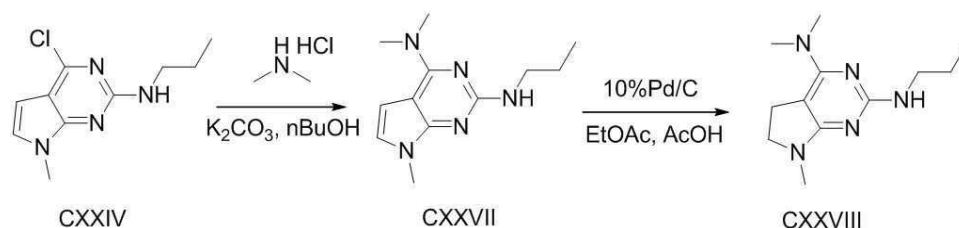
[0717] 분리한 유리 아민(CXXVI, 500mg, 2mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(4mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXVII, 525mg)을 갈색 고

체로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z=250$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 3.80 (s, 1H), 3.58 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77 (t, J=8.5 Hz, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.5 Hz, 6H), 0.89 (d, J=7.5 Hz, 3H).

실시예 67: 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVIII)

실시예 68: 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXIX)

반응식 47



2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVII)

n-부탄올(20mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(1.0g, 4.5mmol)(CXXIV)에 탄산 칼륨(3.7g, 27mmol)과 디메틸아민 염산염(1.0g, 22mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토콜레이브에서 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후, 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수로 차례로 세척한 후 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=6/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVII, 800mg, 76%)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z=234$ ($M+H$)⁺.

2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVIII)

EtOAc(30mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVII, 800mg, 3.4mmol) 용액에 10% Pd/C(1.0mg)와 AcOH(3mL)를 첨가하고, 그 혼합물을 수소화 장치에 넣었다. 시스템을 비운 후 다시 수소로 채웠다. 그 혼합물을 주변 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 유리 필터 위에서 10g의 실리카 겔 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/MeOH=25/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVIII, 600mg, 75%)을 얻었다.

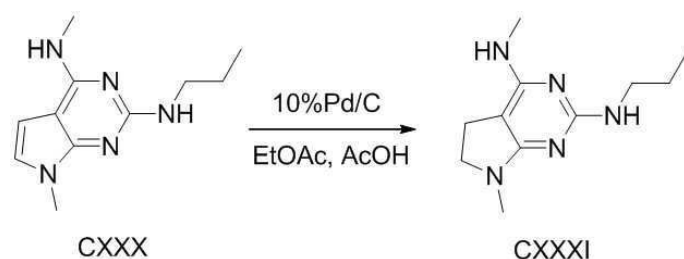
2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXIX)

2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVIII, 600mg, 2.6mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(5.2mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXIX, 600mg)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 236$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 3.66 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.23 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7 Hz, 3H).

실시예 69: 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXI)

실시예 70: 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXXII)

반응식 48



[0732] 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXI)

[0733] EtOAc(50mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXX)(2.0g, 9.13mmol) 용액에 10% Pd/C(2.1g)와 AcOH(8mL)를 첨가하고, 그 혼합물을 수소화 장치에 넣었다. 시스템을 비운 후 다시 수소로 채웠다. 그 혼합물을 주변 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 유리 필터 위에서 10g의 실리카 겔 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=60/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXI, 700mg, 43%)을 황색 고체로서 얻었다.

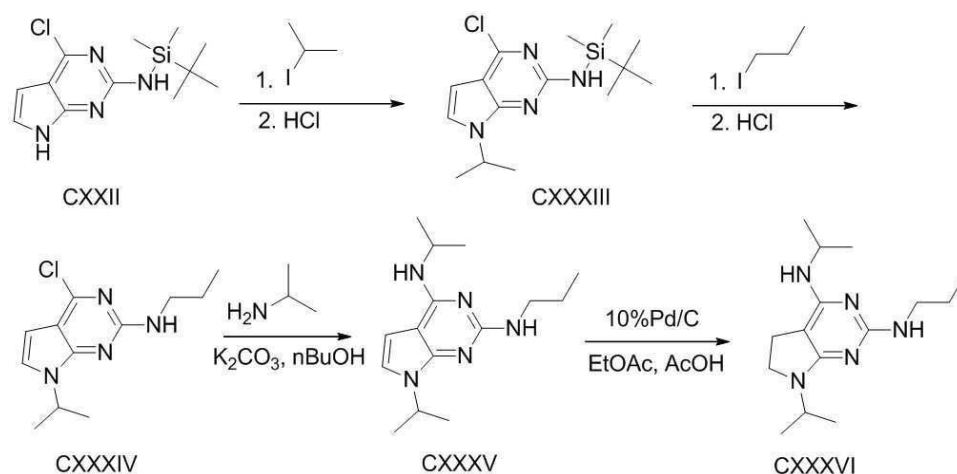
[0734] 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXXII)

[0735] 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXI, 700mg, 3.2mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(7mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(717mg)을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS: (ESI) m/z = 222 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 3.50 (t, J = 8.5, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.68 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.43-1.51 (m, 2H), 0.81 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

[0736] 실시예 71: 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXVI)

[0737] 실시예 72: 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXXVII)

[0738] 반응식 49



[0739]

[0740] 2-(n-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXIII)

[0741] 2-(t-부틸-디메틸실라닐)아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXII)(5g, 17.7mmol), 2-요오도프로판(4.5g, 26.6mmol) 및 K₂CO₃(4.3g, 26.6mmol)을 DMF(20mL) 중에서 주변 온도에서 15시간 동안 반응시켰다. 그 반응 혼합물에 H₂O(50mL)를 첨가한 후 그 수성 용액을 EtOAc(300mL)로 추출하고, 형성된 유기층을 식염수(50mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 2-(n-부틸-디메틸실릴)아미노-4-클로로-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXIII, 5.7g, 100%)을 연황색 오일로서 얻었다. LCMS: (ESI)m/z=325 (M+H)⁺.

[0742] 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXIV)

[0743] 질소 분위기 하에서, 2-(n-부틸-디메틸실라닐)아미노-4-클로로-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(5.7g, 17.6mmol)과 1-요오도프로판(4.5g, 26.4mmol)을 DMF(20mL)에 녹였다. 그 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 0℃로 냉각하고, NaH(광물유 중의 60% 분산액 1.06g, 26.4mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 10분 동안 교반한 후 물(50mL)을 서서히 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 그 혼합물을 EtOAc(300mL)로 추출하고, 형성된 유기층을 물(50mL)과 식염수(50mL)로 차례로 세척한 후, 마지막으로 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 황색 유성 잔류물을 분리하였다(6.5g). 그 잔류물을 Et₂O(50mL)에 녹이고, 농축 염산(10mL)을 0℃에서 교반하면서 첨가한 후, 그 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용액을 EtOAc(200mL)과 1N

NaOH(200mL)로 추출하였다. 형성된 유기층을 H₂O(150mL)와 이어서 식염수용액(150mL)으로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 제거하고, 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXIV, 4.5g, 100%)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z=253 (M+H)⁺.

[0744] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXV)

[0745] n-부탄올(10mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXIV, 3.0g, 12mmol)에 프로판-2-아민(1.05g, 18mmol)과 탄산 칼륨(2.5g, 18mmol)을 첨가하였다. 그 결과의 혼합물을 교반기가 장착된 오토클레이브에서 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후, 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수로 차례로 세척한 후 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 제거하고, 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=5/1 내지 3/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXXV, 1.2g, 36%)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z=276 (M+H)⁺.

[0746] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXVI)

[0747] EtOAc(10mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.0g, 3.6mmol) 용액에 10% Pd/C(1.0g)와 AcOH(2.43g, 40mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 수소화 장치에 넣었다. 시스템을 비운 후 다시 수소 가스로 채웠다. 그 혼합물을 주변 온도에서 48시간 동안 교반한 다음, 유리 필터 위에서 10g의 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=100/1 내지 20/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXVI)을 황색 고체로서 얻었다(800mg, 79%).

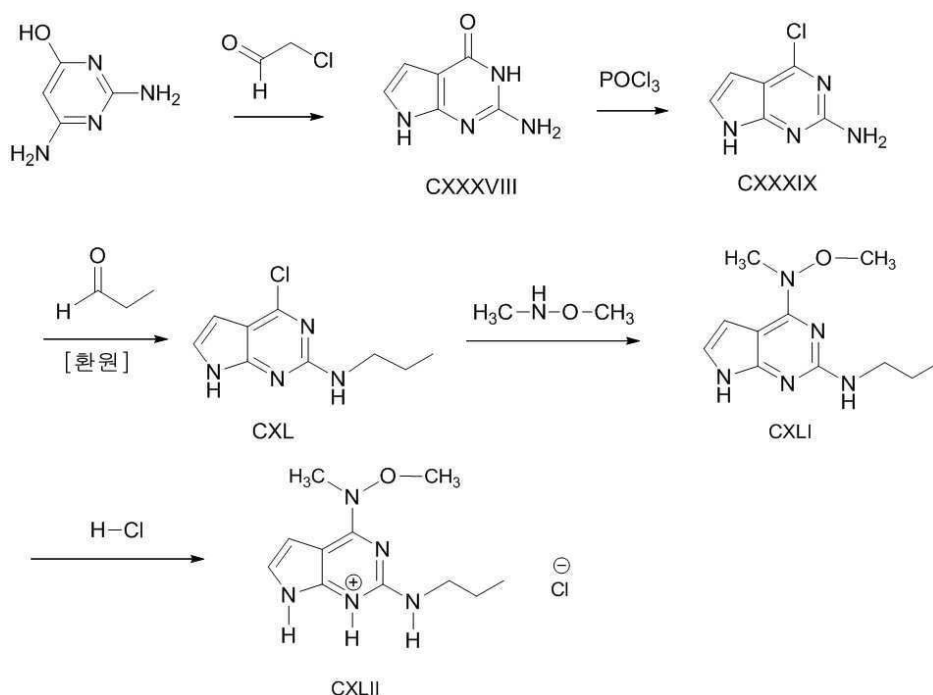
[0748] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CXXXVII)

[0749] 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(200mg, 0.72mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(1.5mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(225mg, 95%)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 278 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0750] 실시예 73: N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CXLI)

[0751] 실시예 74: N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(CXLII)

[0752] 반응식 50



[0753]

[0754] 2-아미노-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXXVIII)

[0755] H₂O(750mL) 중의 2,4-디아미노-6-히드록시피리미딘(50g, 397mmol) 용액에 2-클로로아세트알데히드(H₂O 중의 40%, 85g, 437mmol)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반한 후 반응이 완료될 때까지 100℃에서 가열하였다. 그 결과 형성된 고체를 여과하고, 남아있는 잔류물을 환류 온도에서 EtOH(750mL) 중에서 가열하였다. 추가의 염을 여과하고, 모액을 농축하여 2-아미노-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXXVIII)을 황색 고체로서 40g(약 67%, 약 70% 순도) 얻었다. LCMS (ESI)_{m/z}=151 (M+H)⁺.

[0756] 2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXXIX)

[0757] 2-아미노-4-옥소-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXXVIII, 25g, 167mmol)을 POCl₃(200mL)에 현탁시키고 얼음 배스에서 냉각시켰다. 그 혼합물을 서서히 가온시키고 120℃까지 3시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 휘발성 물질(과잉 POCl₃)을 진공 하에 증발시켰다. 그 잔류물에 얼음물(200mL)을 첨가하고, 그 결과 형성된 고체를 여과하여 2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXXIX)을 황색 고체로서 얻었다(20g, 약 71%, 약 75% 순도). LCMS (ESI)_{m/z}=169 (M+H)⁺.

[0758] 4-클로로-2-n-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXL)

[0759] MeOH(600mL) 중의 2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXXIX, 26g, 155mmol)과 n-프로피온알데하이드(27g, 464mmol) 용액에 AcOH(50mL)를 첨가하였다. 그 반응을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 NaBH₃CN(49g, 775mmol)을 -20℃에서 30분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 그 결과의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 제거하였다. 그 결과의 잔류물을 EtOAc로 추출하고(3x300mL), 형성된 유기층을 조합하여 식염수로 세척하였다(2x100mL). 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유에테르/EtOAc(5/1))에 의해 정제하여 4-클로로-2-n-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXL)을 황색 고체로서 얻었다(6g, 18%). LCMS (ESI)_{m/z}=211 (M+H)⁺.

[0760] N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CXLI)

[0761] n-BuOH(5mL) 중의 4-클로로-2-n-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘(CXL, 1.0g, 4.8mmol) 용액에 탄산 칼륨(3.3g, 5.0당량)과 N,O-디메틸히드록실아민 염산염(1.1g, 4.0당량)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토클레이브에서 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 그것을 주변 온도로 냉각한 후, 물(20mL)을 첨가하고, 그

혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x25mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수로 차례로 세척한 후 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과물의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=5/1)에 의해 정제하여 N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXLI, 500mg, 45%)을 얻었다.

[0762] N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXLII)

[0763] N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CXLI, 500mg, 2.1mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(5mL)에 녹였다. 그런 다음 그 용액을 동결 건조하여 N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CXLII, 550mg)을 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 236 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 6.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.35 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

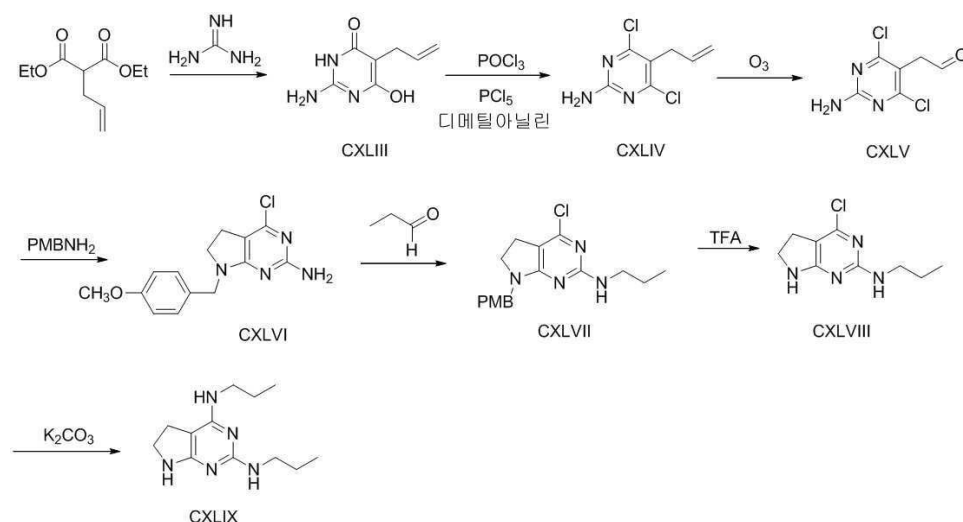
[0764] 실시예 75: 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLIX)

[0765] 실시예 76: 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CL)

[0766] 5-알릴-2-아미노-4,6-디히드록시피리미딘(CXLIII)

[0767] 구아닌 염산염(27g, 0.28mol)을 저온의 순수 EtOH(200mL)과 NaOEt(에탄올 중의 30%)(200mL)에 첨가하고, 그 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 그런 다음 디에틸 알릴말로네이트(55g, 0.28mol)를 첨가하였다. 그런 다음 그 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그것을 3N HCl로 산성화하여 미정제 생성물을 침전시켰다(pH=6). 고체를 여과에 의해 수집하고 에탄올로 세척하였다. 그것을 물로 재결정하여 29g(62%)의 순수한 5-알릴-2-아미노-4,6-디히드록시피리미딘(CXLIII)을 얻었다. LCMS (ESI)m/z=168 (M+H)⁺.

[0768] 반응식 51



[0769]

[0770] 5-알릴-2-아미노-4,6-클로로피리미딘(CXLIV)

[0771] 5-알릴-2-아미노-4,6-디히드록시피리미딘(4.9g, 28.0mmol)을 소량씩 POCl₃(180mL) 중의 PCl₅(6.6g, 29.5mmol) 용액에 60°C에서 첨가하고, 디에틸아닐린(3g)을 적가하였다. 온도를 120°C로 올렸다. 그 반응 혼합물을 환류 온도에서 밤새 가열한 후 건조상태로 증발시켰다. 그 잔류물에 고온수(100°C)(100mL)를 서서히 첨가하고, 그 결과의 현탁액을 냉각시킨 다음 CH₂Cl₂로 추출하였다(2x100mL). 유기층을 조합하여 수성 추출물의 pH가 5 이상이 될 때까지 저온수로 3회 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 진공중에서 건조상태로 증발시켰다. 그 결과의 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/pet 에테르=1:10)에 의해 정제하여 5-알릴-2-아미노-4,6-클로로피리미딘(CXLIV, 2.5g, 42%)을 얻었다. LCMS (ESI)m/z=204 (M+H)⁺.

[0772] 2-(2-아미노-4,6-클로로피리미딘-5-일)에탄올(CXLV)

[0773] 5-알릴-2-아미노-4,6-클로로피리미딘(1g, 4.9mmol)을 에틸 아세테이트(40mL)에 녹이고, 그것을 오존 가스와 -78

℃에서 약 1시간 동안 반응시켰다(약 5% 오존, 1L/분의 속도로). 그 반응을 TLC(pet 에테르/AcOEt=3/1(v/v))에 의해 모니터하고, 일단 출발 물질이 다 소모되면 반응 혼합물을 산소로 10분 동안 플러싱하였다. 그런 다음 NaI(3g)와 빙초산(3mL)을 저온 반응 혼합물에 동시에 첨가하고, 연속적으로 교반하면서 60분에 걸쳐 온도를 20℃로 가온시켰다. 그 반응 혼합물에 나트륨 티오황산염 용액(67g/100mL의 H₂O)을, 반응이 무색이 될 때까지 첨가하였다. 그 결과의 혼합물을 물(30mL)로 희석하고 CH₂Cl₂로 추출하였다(4x70mL). 유기 추출물을 조합하여 계속해서 H₂O(4x30mL), 포화 NaHCO₃ 용액(30mL) 및 식염수 용액(30mL)으로 세척하고, 마지막으로 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 그것을 여과하고 증발시킨 후에 2-(2-아미노-4,6-클로로피리미딘-5-일)에탄올(CXLV, 1.1g, 87%)을 약 80% 순도의 백색 고체로서 분리하였다. LCMS (ESI)m/z=207 (M+H)⁺.

[0774] 2-아미노-4-클로로-7-(4-메톡시)벤질-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVI)

[0775] THF(20mL)와 AcOH(2mL) 중의 2-(2-아미노-4,6-클로로피리미딘-5-일)에탄올(CXLV, 1.2g, 5.8mmol)과 파라-메톡시벤질아민(PMBNH₂)(1.6g, 11.6mmol)의 용액을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 NaBH(OAc)₃(6.2g, 28mmol)을 일부분씩 첨가하고, 그 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 혼합물을 진공 농축하고, EtOAc로 추출하였다(3x80mL). 유기 추출물을 조합하여 식염수 용액으로 세척하고(2x50mL), 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 여과하고 진공농축하였다. 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=10/1)에 의해 정제하여 2-아미노-4-클로로-7-(4-메톡시)벤질-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVI, 950mg, 52%)을 황색 고체로서 얻었다(52%). LCMS (ESI)m/z=291 (M+H)⁺.

[0776] 2-n-프로필아미노-4-클로로-7-(4-메톡시)벤질-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVII)

[0777] MeOH(30mL)와 AcOH(3mL) 중에서 2-아미노-4-클로로-7-(4-메톡시)벤질-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVI, 950mg, 3.3mmol)과 프로피온알데하이드(575mg, 16.5mmol)를 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 NaBH₃CN(1.0g, 16.5mmol)을 일부분씩 첨가한 후 그 반응을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그것을 냉각한 후 혼합물을 증발시키고, EtOAc로 추출하였다(2x50mL). 그런 다음 유기층을 조합하여 식염수용액으로 세척하였다(2x50mL). 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 진공 농축하였다. 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=10/1)에 의해 정제하여 2-n-프로필아미노-4-클로로-7-(4-메톡시)벤질-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVII, 920mg, 85%)을 얻었다. LCMS (ESI)m/z=333 (M+H)⁺.

[0778] 2-n-프로필아미노-4-클로로-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVIII)

[0779] TFA(5mL) 중의 2-n-프로필아미노-4-클로로-7-(4-메톡시)벤질-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVII, 920mg, 3.2mmol) 용액을 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 그 혼합물을 냉각한 후에 증발시키고 EtOAc로 추출하였다(2x50mL). 유기층을 조합하여 식염수 용액으로 세척하고(2x50mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후 여과하고 진공농축하였다. 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=5/1)에 의해 정제하여 2-n-프로필아미노-4-클로로-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVIII, 500mg, 85%)을 무색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI)m/z=213 (M+H)⁺.

[0780] 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLIX)

[0781] 2-n-프로필아미노-4-클로로-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLVIII, 500mg, 2.38mmol)을 n-부탄올(5mL)에 녹이고, 거기에 탄산 칼륨(1.64g, 5.0당량)과 프로판-1-아민(923mg, 4.0당량)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토클레이브에서 100℃에서 72시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후, 20mL의 물을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x20mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수로 차례로 세척한 후 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과물의 잔류물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 2-n-프로필아미노-4-클로로-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLIX, 210mg, 37% 수율)을 얻었다.

[0782] 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CL)

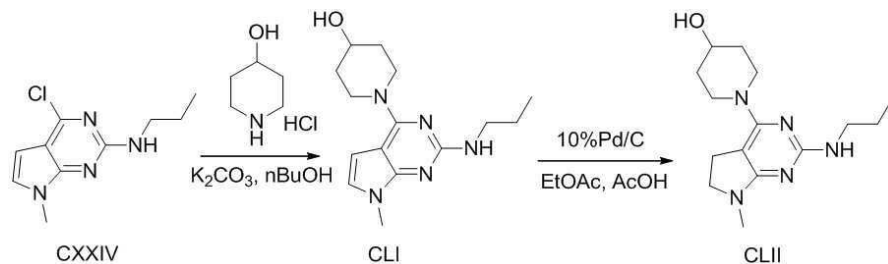
[0783] 2-n-프로필아미노-4-클로로-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLIX, 210mg, 0.89mmol)을 H₂O(5mL)와 0.5M HCl 수용액(2.0mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CL, 242mg, 95% 수율)을 옐로우 고체로서 얻었다. LCMS ESI m/z = 236 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD)

δ (ppm) 3.72 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 2.90 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.61-1.65 (m, 4H), 0.96-0.99 (m, 6H).

[0784] 실시예 77: 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII)

[0785] 실시예 78: 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CLIII)

[0786] 반응식 52



[0787]

[0788] 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII)

[0789] 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXIV) (1.6g, 7.1mmol)을 n-부탄올(10mL)에 첨가한 후 탄산 칼륨(4.9g, 35.5mmol)과 피페리딘-4-올 염산염(632mg, 10.7mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토클레이브에서 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후에 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=3/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(1.2g, 75%)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 290 (M+H)⁺.

[0790] 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII)

[0791] EtOAc(50mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII, 1.0g, 4mmol) 용액에 10% Pd/C(1.0g)와 AcOH(2.43g, 40mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 수소화 장치에 넣었다. 시스템을 비운 후 다시 수소 가스로 채웠다. 그 혼합물을 주변 온도에서 48시간 동안 교반한 다음, 유리 필터 위에서 10g의 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=50/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII, 500mg, 50% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

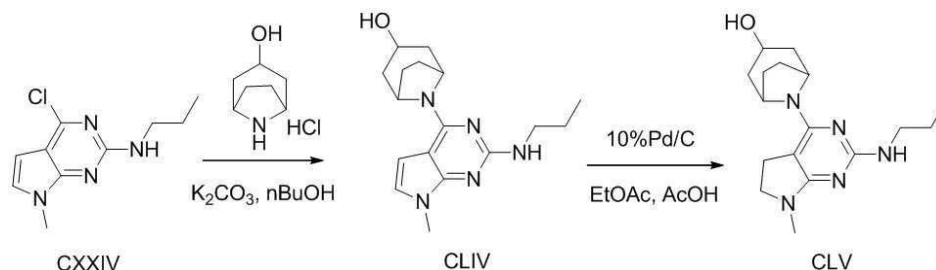
[0792] 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(CLIII)

[0793] 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII, 500mg, 2mmol)을 H₂O(10mL)와 H₂O(4mL) 중의 0.5M HCl 수용액에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘 염산염(525mg)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 292 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 4.12-4.15 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 0.97 (t, J = 4.0 Hz, 3H).

[0794] 실시예 79: 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLIV)

[0795] 실시예 80: 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 염산염(CLVI)

[0796] 반응식 53



[0797]

[0798] 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLIV)

[0799]

n-부탄올(10mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXIV)(1.0g, 4.5mmol) 용액에 DIPEA(1.0g, 7.8mmol)와 8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 염산염(1.1g, 6.7mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 125℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각시킨 후 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x50mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=6/1)에 의해 정제하여 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLIV)(800mg, 57% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 316 (M+H)⁺.

[0800]

8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLIV)

[0801]

EtOAc(10mL) 중의 2-(n-프로필)아미노-4-(4-히드록시-1-아자비시클로[3.2.1]옥탄-1-일)-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CLIV, 1.00g, 3.2mmol) 용액에 10% Pd/C(1.0g)와 AcOH(3mL)을 첨가하였다. 그 혼합물을 수소화 장치에 넣었다. 시스템을 비운 후 다시 수소로 채웠다. 그 혼합물을 주변 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 유리 필터 위에서 10g의 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/MeOH=50/1)에 의해 정제하여 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLIV)(500mg, 49% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0802]

8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 염산염(CLVI)

[0803]

8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLIV, 200mg, 0.63mmol)을 H₂O(10mL)와 0.5M HCl 수용액(1.3mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 염산염(CLVI)(224mg)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 318 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 4.55 (br, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 4H), 1.69 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.49-1.54 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

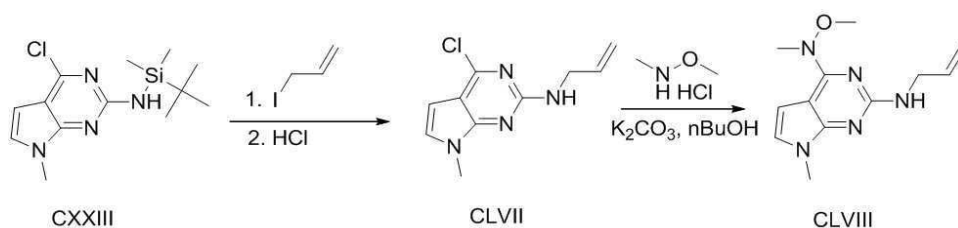
[0804]

실시예 81: N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민(CLVIII)

[0805]

실시예 82: N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-히드록실아민 염산염(CLIX)

[0806] 반응식 54



[0807]

[0808] 2-(프로펜-2-일)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘(CLVII)

[0809]

질소 분위기 하에서, 2-(t-부틸-디메틸실라닐)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CXXIII)(7.5g,

25mmol)을 DMF(100mL)에 녹이고, 3-요오도프로프-1-엔(6.38g, 38mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 격렬하게 교반하면서 0℃로 냉각한 후, NaH(광물유 중의 60% 분산액 1.06g, 38mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 교반한 후 물(50mL)을 서서히 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 그 수성 혼합물을 EtOAc(300mL)로 추출하고, 형성된 유기층을 물(100mL)과 식염수(100mL)로 차례로 세척한 후, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 8.6g의 황색 유성 잔류물을 분리하였다. 이 물질을 Et₂O(100mL)에 녹이고, 농축 염산(20mL)을 0℃에서 교반하면서 첨가하였다. 그런 다음 그 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. 그 혼합물을 EtOAc(200mL)과 1N NaOH(200mL)로 추출하였다. 형성된 유기층을 분리하여 H₂O(150mL)와 이어서 식염수용액(150mL)으로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 2-(프로펜-2-일)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(6g, 100% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LCMS: (ESI)m/z=223 (M+H)⁺.

[0810] N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CLVIII)

[0811] 2-(프로펜-2-일)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CLVII, 500mg, 2.38mmol)에 n-부탄올(5mL), 탄산 칼륨(1.64g, 5.0당량) 및 N,O-디메틸히드록실아민 염산염(923mg, 4.0당량)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토클레이브에서 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후에 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x20mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=3/1)에 의해 정제하여 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민(CLVIII, 310mg, 55% 수율)을 얻었다.

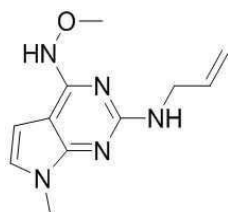
[0812] N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(CLIX)

[0813] N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민((310mg, 1.32mmol)을 H₂O(5mL)와 0.5M HCl 수용액(2.7mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(CLIX, 325mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 248 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.60- 14.80 (br, 1H), 7.70-8.70 (br, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.90-5.94 (m, 1H), 5.31 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

[0814] 실시예 83: N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((CLX)

[0815] 실시예 84: N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(CLXI)

[0816] 반응식 55



[0817]

[0818] N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((CLX)

[0819] 2-(2-(프로펜-2-일)아미노-4-클로로-7-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘(CLVII)(700mg, 3.15mmol)을 n-부탄올에 녹이고, 탄산 칼륨(2.2g, 5.0당량)과 O-메틸히드록실아민 염산염(768mg, 4.0당량)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토클레이브에서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후에 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x25mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=5/1)에 의해 정제하여 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((370mg, 46% 수율)을 얻었다.

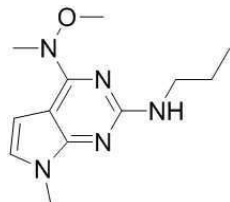
[0820] N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(CLXI)

[0821] N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((370mg, 1.59mmol)을 H₂O(5mL)와 0.5M HCl 수용액(2mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(383mg)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 234 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.40-13.00 (br, 1H), 7.70-8.10 (br, 1H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

[0822] 실시예 85: N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민((CLXII)

[0823] 실시예 86: N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민 염산염(CLXIII)

[0824] 반응식 56



[0825]

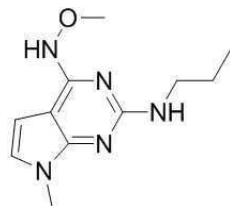
[0826] N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-히드록실아민((CLXII)

[0827] 원하는 화합물을 실시예 73에서 설명한 것과 같이 4-클로로-2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘과 N,O-디메틸-히드록실아민으로부터 제조하였다. LCMS: (ESI) m/z = 250 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8.5 Hz, 3H).

[0828] 실시예 87: N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((CLXIV)

[0829] 실시예 88: N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민 염산염(CLXV)

[0830] 반응식 57



[0831]

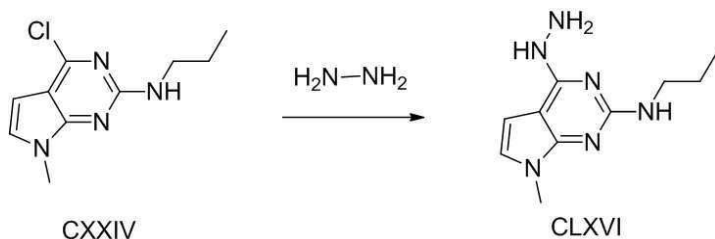
[0832] N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-히드록실아민((CLXIV)

[0833] 원하는 화합물을 실시예 73에서 설명한 것과 같이 4-클로로-2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘과 O-메틸-히드록실아민으로부터 제조하였다. LCMS (ESI) m/z = 236 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0834] 실시예 89: N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVI)

[0835] 실시예 90: N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXVII)

[0836] 반응식 58



[0837]

[0838] N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVI)

[0839] 에탄올(70mL) 중의 4-클로로-2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXIV, 1.0g, 4.5mmol) 용액에 히드라진(14mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 환류 온도에서 3시간 동안 가열하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후에, 용매를 진공 제거하였다. 그 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=30/1$)에 의해 정제하여 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVI, 1.0g, 80% 수율)을 얻었다.

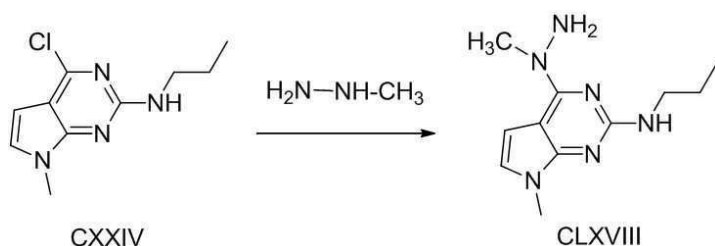
[0840] N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXVII)

[0841] N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(460mg, 2.0mmol)을 H_2O (10mL)와 0.5M HCl 수용액(4mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(440mg)을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 221$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.63 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.56-1.61 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

[0842] 실시예 91: N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVIII)

[0843] 실시예 92: N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXIX)

[0844] 반응식 59



[0845]

[0846] N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVIII)

[0847] n-부탄올(5mL) 중의 4-클로로-2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘(CXXIV, 800mg, 3.42mmol) 용액에 탄산 칼륨(2.36g, 5.0당량)과 메틸히드라진(630mg, 4.0당량)을 첨가하였다. 그 혼합물을 교반기가 장착된 오토 클레이브에서 100°C 에서 15시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각한 후에 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x25mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(pet 에테르/EtOAc=3/1 내지 DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제하여 N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXVIII, 220mg, 36% 수율)을 얻었다.

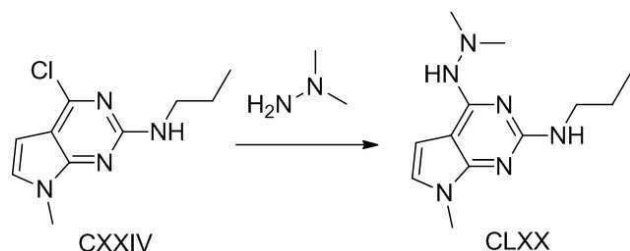
[0848] N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXIX)

[0849] N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(220mg, 0.94mmol)을 H_2O (10mL)와 0.5M HCl 수용액(2mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXIX, 238mg)을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) $m/z = 235$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.50-8.10 (br, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0850] 실시예 93: N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXX)

[0851] 실시예 94: N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXXI)

[0852] 반응식 60



[0853]

[0854] N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXX)

[0855] 디옥산(30mL) 중의 4-클로로-2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘(1.1g, 5mmol)과 1,1-디메틸히드라진(450mg, 7.5mmol) 용액에 xphos(622mg, 1mmol), Pd₂(dba)₃(458mg, 0.5mmol) 및 Cs₂CO₃(2.45g, 7.5mmol)을 첨가하였다. 그 용액을 주사 바늘을 사용하여 10분 동안 그것을 통해 아르곤의 거품을 발생시킴으로써 가스를 제거하였다. 그런 다음 그 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그것을 실온으로 냉각시킨 후에 물(20mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3x40mL). 유기층을 조합하여 물과 식염수 용액으로 차례로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공제거하고, 그 결과의 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=30/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(CLXX, 100mg, 8% 수율, 약 85% 순도)을 얻었다.

[0856] N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(CLXXI)

[0857] N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진(100mg, 0.4mmol)을 H₂O(5mL)와 0.5M HCl 수용액(1mL)에 녹이고, 그 용액을 동결 건조하여 N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-히드라진 염산염(110mg)을 황색 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z = 249 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 6.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.67-1.72 (m, 2H), 1.01-1.04 (m, 3H).

[0858] 실시예 95: 쥐에서 오피오이드-유도성 호흡 저하에 미치는 화합물(XXXVI)의 효과

[0859] 모든 동물 실험을 갈레온 파마슈티칼스(Galleon Pharmaceuticals) 동물실험윤리위원회(IACUC)에 의해 승인된 동물 보호 및 이용에 대한 미국 법규를 따라 수행하였다. 경정맥에 미리 캐놀러를 삽입시켜 놓은 (약물 투여를 위해) 쥐들을 최소 60분 동안, 또는 동물이 더 이상 움직이지 않을 때까지 체적 변동 기록을 위한 챔버에 적응을 시켰다. 각 동물에게 10mg/mL의 농도로 멸균수에 녹인 모르핀 황산염(10mg/kg)(Baxter Healthcare Corporation 공급)을, 5 내지 10초의 기간에 걸쳐 경정맥 카테터(catheter) 안에 주사함으로써 투약하였다.

[0860] 화합물(XXXVI)을 20% 히드록시프로필 β-시클로덱스트란(그래프상의 20%bcd)에 pH 4.5에서 0.45mg/mL의 농도로 녹였다. 5분의 주기 후, compd(A)로 표지한 화합물(XXXVI)를 경정맥 안에 0.10mg/kg/분의 용량으로 20분 동안, 그런 다음에는 0.30mg/kg/분의 용량으로 20분 동안 주입함으로써 투여하였다(예컨대 20 μL/분/0.3kg 쥐는 0.03mpk/분이 된다).

[0861] 이 용량으로 주입하고 20분 후에, 주입 펌프를 잠그고(infusion pumps off), 모든 동물에 20분 동안의 회복 기간을 준 후 쥐의 건강과 행동에 대해 후-연구 분석을 하였다. 분당 환기량 데이터는 화합물(XXXVI)가 쥐에서 비히클에 비교하여 오피오이드-유도성 호흡 저하를 상당히 반전시켰음을 나타낸다. 그 결과는 도 1에 도시한다.

[0862] 실시예 96: 쥐에서 혈액 가스에 미치는 모르핀과 화합물(XXXVI)의 효과

[0863] 경정맥에 캐놀러가 삽입되어 있고, 대퇴부 동맥에 카테터가 있는 쥐(각각 약물 투여 및 혈액 샘플을 얻기 위해)를 할란(Harlan) 실험실로부터 얻어서 실험과정을 시작할 때까지 갈레온 파마슈티칼스에 있는 동물 시설에 맡겼다. 모든 동물 실험은 갈레온 파마슈티칼스 IACUC에 의해 승인된 동물 보호 및 이용에 관한 미국 법규를 따라 수행하였다. 각 동물에게 10mg/mL의 농도로 멸균수에 녹인 모르핀 황산염(10mg/kg)을, 20초에 걸쳐 경정맥 안에 주사하고, 20초 동안에는 0.9% NaCl 식염수를 주사함으로써 투약하였다. 모르핀을 투여하기 전에, 250 μL

의 동맥혈 샘플 두 개를 대퇴부 동맥으로부터 사전에 해파린 처리한 주사기 안으로 채혈하였다. 샘플을 Radiometer의 ABL Flex 800 상에서 분석하였는데, 이때 pO_2 , pCO_2 , pH, saO_2 및 다른 변수들이 기록되었다. 동맥혈의 흡인된 부피는 빈혈 및/또는 탈수를 방지하기 위해 설치류의 대퇴부 동맥 카테터 내로 서서히 백플러싱 되는 실온의 멸균 식염수(약 300 μ L)로 대체하였다. 그런 다음 모르핀을 투여하였고, 2분 후에 또 다른 혈액 샘플을 채혈하였다.

[0864] 모르핀을 투여하고 5분 간격으로, compd(A)로 표지한 화합물(XXXVI)를 경정맥 안으로의 주입을 통해 0.1, 0.3 및 1.0mg/kg/분의 농도(PBS 완충액에 녹아있음)로 투여하였다. 주입은 $t=15$ 분에 시작하였고, $t=35$ 분에 마쳤다. 동맥혈 가스 분석을 시간지점 $t=12, 18, 25, 35, 40, 45$, 및 50분에 하였다. 데이터는 화합물(XXXVI)이 비히클과 비교하여 쥐에서 오피오이드-유도된 호흡 저하를 상당히 반전시키는 것을 나타낸다. 그 결과는 도 2a 및 도 2b에 도시하고, 아래의 표 6에 나타나 있다.

표 6

화합물	n	용량 (mpk/분)	pH (% 반전)	PaCO ₂ (% 반전)	PaO ₂ (% 반전)	SaO ₂ (% 반전)
XXXVI	6	1	60	94	26	62
XXXVI	11	0.3	55	72	-16	43
XXXVI	10	0.1	37	47	16	51
XXXVI	6	0.03	20	18	-2.0	42

[0865] 실시예 97: 쥐에서 저산소성 환기 반응(HVR) 및 HVR에 미치는 화합물(XXXVI)의 효과

[0865] 경정맥에 미리 캐놀러를 삽입시켜 놓은 (약물 투여를 위해) 쥐들을 최소 60분 동안, 또는 동물이 더 이상 움직이지 않을 때까지 혈량 측정을 위한 챔버에 적응을 시켰다. 각 동물에게 compd(A)로 표지한 화합물(XXXVI)를, 0.03mg/kg/분으로 경정맥 카테터 내로의 주입을 통해 50분의 기간 동안 투약하였다. 20분의 시간 후에 등탄산가스성(isocapnic) 저산소성 혼합물(12% O_2 , 나머지는 N_2)을 가스 혼합기(gas mixer, CWE inc. GSM-3 가스 혼합기)를 사용하여 20분 동안 모든 실내에 투여하였다. 그런 다음 가스 혼합기를 잠갔고, 그 결과 정상적인 실내 공기가 실내로 들어가게 되었다. 10분 후 주입 펌프를 잠그고, 모든 동물에게 20분의 회복 기간을 준 후, 쥐 건강과 행동에 대한 후-연구 분석을 하였다. 분당 환기 데이터는 화합물(XXXVI)가 비히클과 비교하여 쥐의 저산소성 환기 반응을 상당히 강화시키는 것을 나타낸다.

[0868] 실시예 98: 원숭이에서 오피오이드-유도된 호흡 저하에 미치는 화합물(XXXVI)의 효과

[0869] 성장기 마카크 원숭이(4살 *Macaca fascicularis*, 2 내지 5kg, $n=13$)를 연구에 사용하였다. 동물 사육은 USDA 지침 하에 수행하였고, 프로토콜은 이스트 캐롤라이나 유니버시티(East Carolina University)의 동물실험윤리위원회에 의해 승인받았다.

[0870] 마취를 5% 이소플루란으로 유도한 후, 1.5 내지 2% 이소플루란(100% O_2 , 2L/분)으로 유지하였다. 전박 정맥에 캐놀러를 삽입하였다. 인덱스 체적 변동 기록에 의한 호흡 기능을 모니터링하기 위해 비보메트릭스 라이프셔츠(Vivometrics Lifeshirts, 미국 캘리포니아주의 벤투라(Ventura) 소재)를 동물에게 맞추었다. 복부와 갈비의 케이지 편향을 정성적 진단 보정(QDC) 과정을 사용하여 보정하였고, 1회 호흡량을 15mL로 표준화하였는데, 그것은 이들 동물이 종래의 기법을 사용하여 이전에 측정된 것과 같은 전형적인 1회 호흡량을 나타냈다. 심장 박동을 3-lead ECG에 의해 연속적으로 모니터링하였다.

[0871] ETCO₂를 마이크로스트립 CO₂ 센서(Cardell 모니터, Model 9405)에 연결된 신생아 비강 캐놀러를 통해 측정하였다. SpO₂와 HR을 상박의 내면에 위치한 반사 탐침(Nelcor Max-Fast)을 사용하여 맥박 산소포화도 측정법에 의해 모니터링하였다. HR을 또한 동물의 움직임을 맥박 산소포화도 측정장치 신호의 세기를 손상시킬 때 측정을 허용하는 ECG로부터 측정하였다. BP를 마취된 동물에서 발목에 위치한 수압을 사용하여 측정하였다.

[0872] 화합물(XXXVI)을 20%의 히드록시프로필 β -시클로덱스트란(HPBCD)에 녹이고 2 μ 주사기 필터를 사용하여 멸균 여과하였다. 그런 다음 compd(A)로 표지한 화합물(XXXVI)을 0.20mg/kg/분의 속도로 5분 동안 투여한 후, 0.10mg/kg/분으로 10분 동안 주입 속도를 늦추었다. 분당 환기량과 최종 호흡의 CO₂를 모니터링하였다. 모르핀 효과를 반전시키고 실험을 결론짓기 위해 날록손 HCl(0.05mg/kg/정맥 내)을 투여하였다. 데이터는 compd(A)가 오피

오이드에 의해 유발된 최종-호흡 이산화탄소 증가를 완전히 반전시켰고, 또한 분당 환기량을 증가시켰음을 나타냈다(도 4).

[0873] **실시예 99: 약물이 투여되지 않은 쥐에서 용량-의존성 분당 환기량(MV)에 미치는 화합물(XXXVI)과 (L)의 효과**

[0874] 모든 수술 과정은 압축된 의료용 공기 중의 2% 이소플루란에 의해 유도된 마취 하에 수행하였다. 반듯이 누워있는 상태의 쥐에 오른쪽 대퇴부 정맥을 폴리에틸렌 튜브(PE-50)를 사용하여 카테터를 삽입하였다. 이 카테터는 유체 및 약물 투여를 위해 사용하였다. 동시에 오른쪽 대퇴부 동맥에도 혈압을 모니터하기 위해 카테터를 삽입하였다. 자발적으로 호흡하는 쥐에서의 호흡 변수를 측정하기 위하여, 기관에 13 게이지 기관 튜브(2.5mm ID, 미국 펜실베이니아주의 인스텍 솔로몬(Instech Solomon) 소재)를 사용하여 관을 삽입하였다.

[0875] 1.5% 이소플루란에서 안정한 기준선을 수립한 후에, 각각 compd(A) 및 compd(B)로 표지한 화합물(XXXVI) 및 (L)에 대한 누적되는 용량-의존성(0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg) 환기 반응을 자발적으로 호흡하는 쥐로부터 유발시켰다. 상응하는 약물로부터 각 용량에서의 최대 피크 분당 환기량(MV) 값을 계산하고, 그것을 사용하여 ED₅₀ 값을 생성하였다. 그 결과를 도 5에 나타낸다. 두 가지 화합물(XXXVI) 및 (L)은 둘 다 용량-의존성 방식으로 분당 환기량을 증가시켰고, 이때 ED₅₀ 값은 각각 0.14 및 0.13mg/kg이었다.

[0876] **실시예 100: 약물을 투여하지 않은 쥐에서 용량-의존성 분당 환기량(MV)에 미치는 화합물(CXXI)의 효과**

[0877] compd(C)로 표지된 화합물(CXXI)은 상기 과정 후에 용량-의존성 방식으로 분당 환기량을 증가시키는 것으로 나타났다. 그 결과를 도 6에 나타낸다.

[0878] **실시예 101: 오피오이드-처리된 쥐에서 화합물(L)의 효과**

[0879] 실시예 6의 과정을 따르면, compd(B)로 표지된 화합물(L)은 도 7A 내지 7D에 도시된 것처럼, 쥐에서 pH, SaO₂ 및 pO₂를 증가시키고 pCO₂ 수준을 감소시킴으로써 혈액 가스 및 pH에 미치는 오피오이드의 효과를 반전시키는 것으로 나타났다.

[0880] **실시예 102: 오피오이드-처리된 쥐에서 화합물(CXLII)의 효과**

[0881] 실시예 6의 과정을 따르면, compd(D)로 표지된 화합물(CXLII)은 도 8A 내지 8D에 도시된 것처럼, 쥐에서 pO₂ 수준을 증가시키고, (SaO₂) 산소 포화도를 증가시키고, pCO₂ 수준을 감소시키고, pH를 상승시킴으로써 혈액 가스 및 pH에 미치는 오피오이드의 효과를 반전시키는 것으로 나타났다.

[0882] **실시예 103: 쥐의 오피오이드-유도된 호흡 저하에 미치는 화합물(CXLII)의 효과**

[0883] 실시예 5의 과정을 따르면, compd(D)로 표지된 화합물(CXLII)은 쥐에서 체적 변동 기록법에 의해 측정되는 것과 같이 분당 환기량(MV)을 증가시킴으로써 오피오이드-유도된 호흡 저하를 반전시키는 것으로 나타났다. 그 결과를 도 9에 나타낸다.




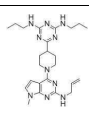


















[0884] **실시예 104: 약물을 투여하지 않은 쥐에서 분당 환기량(MV)과 심장혈관 변수에 미치는 화합물의 효과**

[0885] 모든 수술 과정은 압축된 의료용 공기 중의 2% 이소플루란에 의해 유도된 마취 하에 수행하였다. 반듯이 누운 자세의 쥐에서, 오른쪽 대퇴부 정맥을 폴리에틸렌 튜브(PE-50)를 사용하여 카테터를 삽입하였다. 이 카테터는 유체 및 약물 투여를 위해 사용하였다. 동시에 오른쪽 대퇴부 동맥에도 혈압과 심장 박동을 모니터하기 위해 카테터를 삽입하였다. 자발적으로 호흡하는 쥐에서의 호흡 변수를 측정하기 위하여, 기관에 13 게이지 기관 튜브(2.5mm ID, Instech Solomon, PA, USA)를 사용하여 관을 삽입하였다.

[0886] 1.5% 이소플루란에서 안정한 기준선을 수립한 후에, 화합물(전형적으로 1mpk의 용량임)을 IV 투여하고, 심장혈관 출력(평균 동맥 압력(MAP) 및 심장 박동)과 함께 환기 변수를 자발적으로 호흡하는 쥐들로부터 발생시켰다. 최대 피크 분당 환기량(MV) 반응(MPR)을, 분당 환기량 대 기준선의 변화(DMV)와 함께 아래의 표에 나타낸 바와 같이 얻었다.

표 7

화합물	구조	제형	용량	pH	MV		CV	
					MPR	△MV	MAP(mmHg)	심장박동(B/분)

(1,5)-8-(4,6-비스(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥타-n-3-온		20% HP β D	1mpk	5	213	98	114	308
(1,5)-8-(4,6-비스(이소부틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥타-n-3-온		20% HP β D	1mpk	5	237	137	117	345
N ⁴ -이소프로필-7-메틸-N ² -프로필-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	5	402	320	118	340
6-(1-(2-(알릴아미노)-7-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	5	154	60	114	350
N ⁴ -이소프로필-7-메틸-N ² -프로필-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	5	327	224	93	318
CLX, CLXI		20% HP β D	1mpk	5	182	103	96	336
CXXXI, CXXXII		20% HP β D	1mpk	4	204	130	101	348
N ⁴ ,7-다이소프로필-N ² -프로필-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	6	250	155	103	356
CXXXVI, CXXXVII		20% HP β D	1mpk	4	238	143	98	389
N ⁴ -이소프로필-N ² -프로필-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4	259	172	96	387
XXIX		20% HP β D	1mpk	4-6	253	161	92	371
CXLI, CXLII		20% HP β D	1mpk	4-6	264	163	93	336
XX		20% HP β D	1mpk	4-6	213	60	92	432
XXII		20% HP β D	1mpk	4-6	252	130	95	415
N ² ,N ⁴ -디프로필-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4-6	336	164	94	427
XXV		20% HP β D	1mpk	4-6	257	126	98	430
N ² -에틸-6-(메톡시아미노)-N ⁴ -프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4-6	208	117	95	445
7-메틸-N-프로필-4-(1,2,2-트리메틸-히드라지닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민		20% HP β D	1mpk	4	175	83	93	372
		15/65/20	1mpk	5	167	89	87	376
N ² ,N ⁴ -디프로필-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	6	175	93	93	385
		20% HP β D	1mpk	4	263	167	99	381
N ² -메틸-N ⁴ ,N ⁶ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4,6-트리아민		15/65/20	1mpk	5	145	106	92	285
6-(1,2-디메틸히드라지닐)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	5	338	216	97	329
LIII, LIV		20% HP β D	1mpk	4-6	288	179	96	403















6-(메톡시(메틸)아미노)-N ² ,N ⁴ -디프로필피리미딘-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4-6	355	243	90	356
6-(이소프로폭시(메틸)아미노)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk		271	209	98	378
6-(에틸(이소프로폭시)아미노)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4	308	191	89	351
6-(이소부톡시(메틸)아미노)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4	248	133	87	351
6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4	213	110	112	411
6-((시클로프로필메톡시)(메틸)아미노)-N ² ,N ⁴ -디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민		20% HP β D	1mpk	4	261	152	98	362
CLII, CLIII		20% HP β D	1mpk	4	49	0.33	79	245
XXXV, XXXVI		15% DMA 85% D5W	1mpk	5-6	207	135	87	268
XLVII		20% HP β D	1mpk	5	150.73	61.48	109.6	350.52
XLVIII		15/65/20	1mpk	5	114	30.13	98	300
XXXV, XXXVI		20% HP β D	1mpk	4-5	344	210	90	321
CLV, CLVI		20% HP β D	1mpk	4	170	57	111	349
XXXIII		20% HP β D	1mpk	4-6	147	53	89	480
LIII, LIV		20% HP β D	1mpk	4-6	288	179	96	403

표 8

화합물	제형	용량	pH	MV		CV			
				MPR	DMV	MAP(mmHg)		HR(B/분)	
						BL	DE	BL	DE
CXX, CXXI	20% HP β CD	1mpk	4.5	355	243	107	2.3	293	17
CLXX, CLXXI	20% HP β CD	1mpk	4	175	83	93	-1.0	372	-9.0
CXLIX, CL	20% HP β CD	1mpk	4	175	93	93	-1.7	385	-28
CLXX, CLXXI	15/65/20	1mpk	5	167	89	87	1.0	376	-3.8
XXXV, XXXVI	20% HP β CD	1mpk	5	267	164	101	-1.7	335	43
CXLIX, CL	20% HP β CD	1mpk	6	263	167	99	-3	381	-18
XXXI	20% HP β CD	1mpk	4	140	43	101	2.6	372	2.5

CXIII, CXIV	20% HP β CD	1mpk	4	167.1	46	101	-4	368	23
CXV, CXVI	15/65/20	1mpk	4	155.7	33.8	97	-5	374	-5
CXVII, CXVIII	20% HP β CD	1mpk	4.5	143.8	15	92	-8	365	-2
LXXII, LXXIII	20% HP β CD	1mpk	4	176	82	358	8	108	-4
LXXVI, LXXVII	20% HP β CD	1mpk	4	308	191	351	15	89	-2
LXXXII, LXXXIII	20% HP β CD	1mpk	4	248	133	351	19	87	10
LXXXIV, LXXXV	20% HP β CD	1mpk	4	213	110	411	15	112	-1
XCI, XCII	20% HP β CD	1mpk	4	261	152	362	63	98	-2

[0889] **실시예 105: 벤조디아제핀-유도된 호흡 저하(BIRD)에 미치는 화합물(XXXVI)의 효과**

[0890] 한 측면으로, 본 연구의 목적은 쥐에서 미다졸람에 의해 유도된 호흡 저하에 미치는 화합물(XXXVI)의 정맥 내 주입의 효과를 평가하는 것이었다.

[0891] 화합물(XXXVI)을 멸균수 중의 20% 히드록시프로필-베타-시클로덱스트란에 녹이고, pH 중이 및 NaOH 또는 HCl을 사용하여 4 내지 8의 pH로 적정하여, 1.5mg/mL 농도의 투명하고 안정한 용액을 만들었다. 다른 화합물: 백스터(Baxter, Inc.)사에서 10mg/ml 용액으로서 공급받은 모르핀 황산염, 및 호스피라(Hospira, Inc.)사에서 5mg/ml로서 공급받은 미다졸람.

[0892] **물질:** Harlan에 의해 수술에 의해 경정맥에 캐놀러가 삽입되어 있고, 투약시 250 내지 350g인 수컷 스프라그-도울리 쥐(할란(Harlan, Inc.)사). 온도/습도 보정이 이루어지는 12개의 챔버가 있는 체적 변동 기록 시스템(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115); 벅스코(Buxco, Inc.)사로부터 공급(PLY 3223; 미국 노스캐롤라이나주 윌밍턴 소재의 벅스코사) 바이오시스템즈(Biosystems) XA, 소프트웨어, v2.11.1. 맞춤형 12 사이트 자동화 투약 시스템(하버드 장치(Harvard Apparatus); 인스테크사).

[0893] **방법:** 쥐 진신에 대한 체적 변동 기록법을 사용하여 분당 환기량과 호흡 패턴을 평가하고 정량하였다. 호흡 파형을 동물과 챔버 사이의 공기의 교환으로부터 작성하였다. 이 교환은 압력 변환기를 사용하여 측정된 공기 부피의 변화를 유도하였고, 그것은 호흡 파형을 구성한다. 대기 온도 및 습도를 또한 챔버 조건을 표본으로 하는 온도 및 습도 탐침을 사용하여 측정하였다. 그런 다음 호흡 조절을 보정하기 위하여 보정 요인을 측정하고 표준화된 알고리즘(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115)을 사용하여 호흡 파형에 적용하였고, 그것을 변수 COMP로서 기록하였다(부록 참조).

[0894] 모든 동물을 최소한 1시간 동안, 또는 데이터 수집 전 동물이 더 이상 움직임이 없을 때까지 (최대 2시간) 체적 변동 기록 챔버에 적응시켰다. 볼루스 주사(IV) 투약은 용량당 5 내지 10초의 속도로 투여하였고, 카테터에는 완전한 약물 투여를 보장하기 위해 350 μ L의 멸균 식염수로 플러싱하였다. 12마리의 동물 모두(6마리는 비히클 처리; 6마리는 약물 처리함)를 60초 주기 내에 동시에 투약하였다. 정맥 내 주입을 위해서 비히클 또는 시험 화합물을 기술된 바와 같이 0.1mg/mL 원액으로서 제조하였고, 하버드 장치 주입 펌프를 사용하여 투여하였다. 화합물(XXXVI)을 30분 주기에 걸쳐 0.1mg/kg/분의 용량을 제공하기 위해, 20 μ L/분/0.3kg의 속도로, 미다졸람의 볼루스 IV 투여 후 5분 후에 시작하여 주입을 통해 제공하였다. 포함된 연구는 다중 동물에게 동시에 투약하는 실험계획으로 인해 어느 것도 블라인드로 수행하지 않았다. 모든 체적 변동 기록 데이터를 Buxco 장비에 의해 자동으로 기록하였다.

[0895] **통계학적 분석:** 호흡 데이터를 일정한 고르기의 숨쉬기(breath-by-breath)를 기초로 수집하고, 데이터 분석을 위해 1분 시간 단위로 평균을 계산하였다. 투약 사이의 시간인 각각의 표시된 획득 상태에 대해, 사전 처리 기준값으로부터의 % 변화는 다음과 같은 다중 환기 변수에 대한 각 집단에 대해 계산하였다: 호흡 빈도(f), 1회 호흡량(TV), 누적된 부피(AV), 분당 환기량(MV), 흡기 시간(Ti), 호기 시간(Te), 피크 흡기 흐름(PIF), 피크 호기 흐름(PEF), 이완 시간(RT), 말기 흡기 정지기(EIP), 말기 호기 정지기(EEP), 델타 부피(DV), 50% TV에서의

호기 흐름(EF50), 거부 지수(Rinx), 보정(Comp), 개선된 정지(Penh), 정지(PAU), PEF 속도(Rpef), 상대 습도(RH), 및 대기 온도(Temp).

[0896] 맞춤형 비주얼 베이직 재구조 분석 마크로를 사용하여 각각의 규정된 획득 주기에 대한 곡선 아래의 면적(AUC)과 피크 반응 값을 사용하여, 각 변수를 % 차이를 계산하기 위해 비히클과 비교하였다. 추가로 화합물에 의한 약물 유도된 호흡 저하의 % 반전을 모든 비히클 (또는 미처리) 동물로부터 유도된 평균 호흡 저하를 사용하여 계산하여 연구되는 모든 동물의 평균 사전-처리 기준선과 비교하였다.

[0897] 결과: 화합물(XXXVI)(0.1mg/kg/분)은 MV에서 BIRD 유도된 감소를 주입 주기의 말기(t=38)에 100배 반전시켰다. 화합물(XXXVI)은 MV(도 15), TV(도 16), AV, Te, PIF, PEF, 및 EEP에 대한 미다줄람의 효과를 반전시키는 효과를 나타냈고, f(도 17), Ti, RT, EIP, dv, EF50, Rinx, Comp, Penh, PAU, Rpaf, RH 및 Temp에 대해서는 명백한 효과를 나타내지 않았다. 모든 그룹에서 분당 환기량의 작은 증가는 동물의 흥분으로 인한 인공 주사로서 처리된 IV 볼루스 주사 중에 자주 볼 수 있었고, 환기에 대한 다른 드러나는 영향은 없었다.

[0898] 잠재적인 부작용을 모니터링하였고, 시험한 용량의 화합물(XXXVI)의 투여 후에 해로운 행동 효과는 관찰되지 않았다. 이들 실험의 결과는 화합물(XXXVI)이 미다줄람 유도된-호흡 저하를 반전시키고, 시험된 용량을 쥐가 잘 견디는 것으로 나타남을 증명하였다.

[0899] 실시예 106: 탄산과잉증에 대한 화합물(XXXVI)의 효과

[0900] 한 측면으로, 본 연구의 목적은 쥐에서 탄산과잉성 환기 반응(HCVR)에 미치는, 정맥 내 주입에 의해 투여된 화합물(XXXVI)의 효과를 평가하는 것이었다.

[0901] 멸균 수 중의 20% 히드록시프로필-베타-시클로덱스트란인 비히클을 사전에 중량을 측정해 놓은 화합물에 첨가하고 그것을 격렬하게 혼합하여 투명한 용액을 만들었다. 1.5mg/mL 원액을 만들어 0.10mg/kg/분의 주입 용량을 제공하는 데 사용하였다. 별도로 0.45mg/mL의 원액을 만들어 0.03mg/kg/분의 주입 용량을 제공하였다. 모든 화합물 용액과 비히클을 적정하여 pH 종이를 사용하고, NaOH 또는 HCl 용액으로 적정하여 pH를 4 내지 8로 만들었다.

[0902] 투약시 250 내지 350g인 수컷 스프라그-도울리 쥐(Harlan, Inc.)는 Harlan에 의해 경정맥에 캐놀러가 삽입되어 있도록 수술로 처리되었다. Biosystems XA, 소프트웨어, v2.11.1. 맞춤형 12 사이트 자동화 투약 시스템(하버드 장치; 인스텍사)을 사용하는, 온도/습도 보정이 이루어지는 12개의 챔버가 있는 체적 변동 기록 시스템(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115); 벅스코사로부터 공급(PLY 3223; 미국 노스캐롤라이나주 윌밍턴 소재의 벅스코사). 탄산과잉증 농도(3% CO₂, 21% O₂, 나머지는 질소)를 제공하기 위하여 이 실험에 가스 혼합기(씨더블유이(CWE Inc.)사)를 사용하였다. 100% O₂, CO₂, 및 질소를 함유하고 있는 3개의 탱크를 가스 혼합기에 부착시키고, 각 체적 변동 기록계에 2L/분의 속도로 가스 혼합물 공급 속도를 맞추었다.

[0903] 쥐의 전신에 대한 체적 변동 기록법을 사용하여 분당 환기량과 호흡 패턴을 평가하고 정량하였다. 호흡 파형을 동물과 챔버 사이의 공기의 교환으로부터 작성하였다. 이 교환은 압력 변환기를 사용하여 측정된 공기 부피의 변화를 유도하였고, 그것은 호흡 파형을 구성한다(Lomask M., 2005, "Respiration measurement in the whole body plethysmography", Buxco Inc., 검색 사이트, <http://www.buxco.com/downloads/LomaskWBP.pdf>). 대기 온도 및 습도를 또한 챔버 조건을 표본으로 하는 온도 및 습도 탐침을 사용하여 측정하였다. 그런 다음 호흡 조절을 보정하기 위하여 보정 요인을 측정하고 표준화된 알고리즘(Epstein et al., 1980, J. Apply Physiol. 49:1107-1115)을 사용하여 호흡 파형에 적용하였고, 그것을 변수 COMP로서 기록하였다.

[0904] 모든 동물을 최소한 1시간 동안, 또는 동물이 더 이상 움직임이 없을 때까지(데이터 수집 전 최대 2시간) 체적 변동 기록 챔버에 적응시켰다. 분당 환기량(MV)을, 1회 호흡량(TV)과 호흡 빈도(f)의 직접 측정으로부터 식 $MV=TV \times f$ 를 사용하여 바이오시스템 XA 소프트웨어에 의해 계산하였다. 분당 환기량(mL/분)은 환기 성능을 평가하기 위한 공통적인 종점이다. 프로토콜은 화합물(XXXVI)이 20분 주입으로서 제공된 후 화합물(XXXVI) 주입에 더불어 3% 탄산과잉증에 20분 노출되는 것을 포함한다. 탄산과잉증을 나타내고 20분 후에 화합물(XXXVI) 주입을 추가로 10분 동안 계속하였고, 그 결과 총 화합물(XXXVI) 주입 시간은 50분이었다. 각 실험은 화합물(XXXVI)(0.03 또는 0.10mg/kg/분)을 받아 시험된 6마리와 비히클을 받은 6마리를 포함하였고, 동물들은 모두 탄산과잉증(3%)에 대해 도전받았다. 동물을 계속해서 모니터링하였고, 해로운 행동 효과에 대해서도 관찰하였다. 그런 발견들은 각각의 개별적인 시험 동물에 대해 실험실 노트북에 기록하였다.

[0905] 통계학적 분석: 호흡 데이터를 일정 고르기의 숨쉬기를 기초로 수집하고, 데이터 분석을 위해 1분 시간 단위로

평균을 계산하였다. 투약 사이의 시간인 각각의 표시된 획득 상태에 대해, 사전 처리 기준값으로부터의 AUC % 변화는 다음을 포함하는 다중 환기 변수에 대한 각 집단에 대해 계산하였다: 호흡 빈도(f), 1회 호흡량(TV), 누적된 부피(AV), 분당 환기량(MV), 흡기 시간(Ti), 호기 시간(Te), 피크 흡기 흐름(PIF), 피크 호기 흐름(PEF), 이완 시간(RT), 말기 흡기 정지기(EIP), 말기 호기 정지기(EEP), 델타 부피(dV), 50% TV에서의 호기 흐름(EF50), 거부 지수(Rinx), 보정(Comp), 개선된 정지(Penh), 정지(PAU), PEF 속도(Rpef), 상대 습도(RH), 및 대기 온도(Temp).

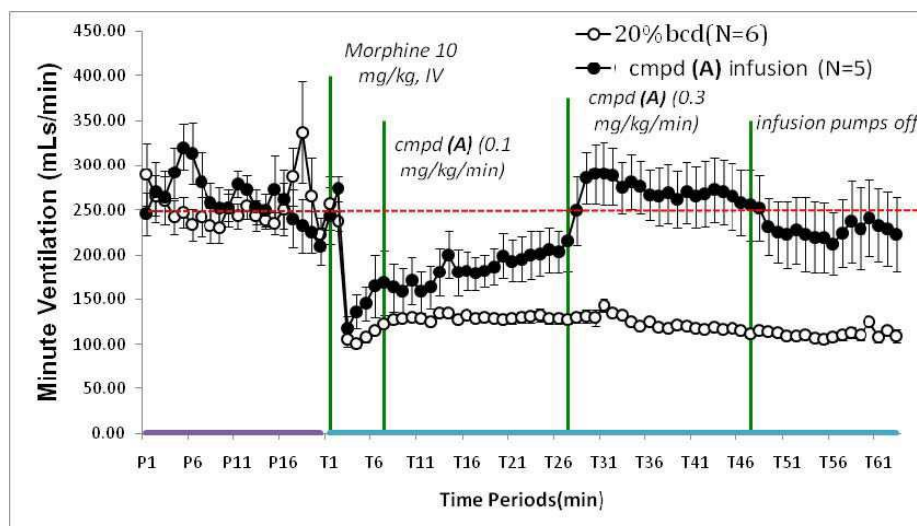
[0906] 맞춤형 비주얼 베이직 재구조 분석 마크로(Lopotosky, S. Galleon Buxco Restructure tool, v5.2, 2008)를 사용하여 각각의 규정된 획득 주기에 대한 곡선 아래의 면적(AUC)과 피크 반응 값을 사용하여, 각 변수를 % 차이를 계산하기 위해 비히클과 비교하였다. 단일의 독립형 연구에 대한 모든 데이터 분석은 재구조 분석 마크로(Lopotosky, S. Galleon Buxco Restructure tool, v5.2, 2008)를 사용하여 행하였다. 두 가지 용량을 모두 포함한 모든 병합된 데이터 분석은 탄산과잉증 연구를 위해 MV, TV, 및 f만에 대해서 그래프드 프리즘(Graphpad Prism)으로 수행하였다. 추가로 % 증가는 그룹의 피크 반응에 대한 탄산과잉증 도전 직전에 집단 평균을 토대로 계산하였다.

[0907] 결과 및 논의: 화합물(XXXVI)의 투여는 약물처리되지 않은 동물에서 0.10mg/kg/분에서는 호흡을 자극하는 반면, 0.03mg/kg/분에서는 거의 또는 전혀 효과를 나타내지 않았다. 나아가 동물이 화합물(XXXVI)을 받은 경우 탄산과잉증(3% CO₂)에 대한 노출은 비히클로 처리되었을 때와 비교하여 용량 의존성 방식으로 증가된 MV 반응을 유발하였다. 화합물(XXXVI)은 0.03 또는 0.1mg/kg/분 IV에서, 보다 높은 용량인 0.10mg/kg/분에서는 과잉탄산증 환기 반응(HCVR)의 증대를 유발하였고, 0.03mg/kg/분에서는 아무런 효과를 나타내지 않았다. 0.03mg/kg/분과 비히클 그룹은 t=62부터 t=67에 HCVR의 60% 축진을 유발하였다. 0.10mg/kg/분은 동일한 시간 지점에 HCVR 도전 중에 화합물(XXXVI) 단독으로 인해 상승된 MV 외에 MV의 44%의 증가를 증명하였다. HCVR에 대한 0.03mg/kg/분에서의 화합물(XXXVI)은 PIF에 대해서만 효과를 나타냈고, f, TV, AV, MV, Ti, Te, PEF, RT, EIP, EEP, dV, EF50, Rinx, Comp, Penh, PAU, Rpef, RH 또는 Temp에서는 인식할만한 변화를 보이지 않았다. 0.10mg/kg/분 용량은 f, TV, MV, Ti, Te, PIF, PEF, EIP, EF50, Comp, 및 RH에 대해서는 효과를 나타냈으며, EEP, dV, Rinx, Penh, PAU, Rpef, 및 Temp에서는 인식할만한 변화를 보이지 않았다. 이들 데이터는 화합물(XXXVI)이 주입되었을 때 탄산과잉증의 환기 효과를 증강시킬 수 있고, 그 결과 급성 저산소 혈증을 보일 때 환기를 촉진한다는 것을 시사한다. 또한 시험된 용량에서 화합물(XXXVI)과 관련된 임상적으로 부작용은 관찰되지 않았다.

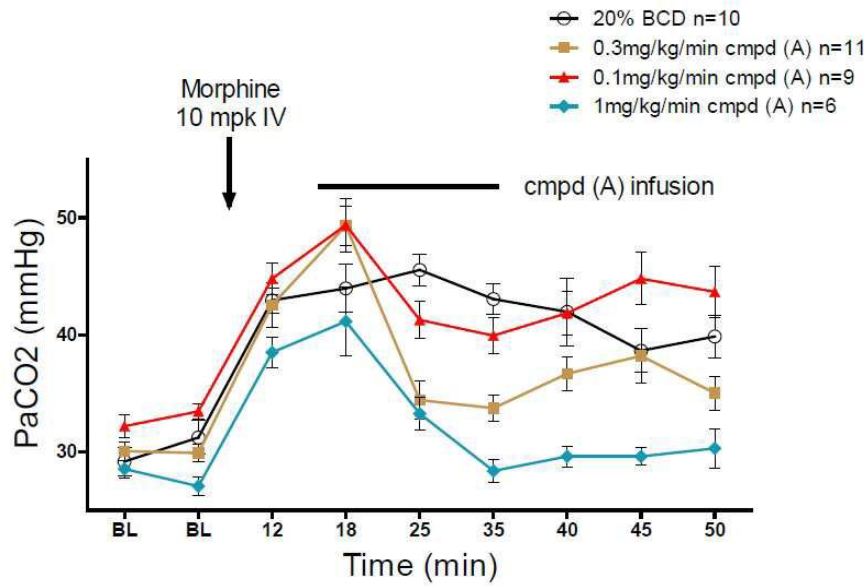
[0908] 따라서 본원에서 인용된 각각의 및 모든 특허, 특허 출원, 및 공보의 개시 내용은 그것들의 전체가 본원에서 참고로 인용된다. 본 발명이 명시된 구체예와 관련하여 개시되었지만, 본 발명의 다른 구체예 및 변형예가 당업자들에 의해 본 발명의 사상 및 범주를 벗어남이 없이 고안될 수 있다는 것이 명백하다. 첨부된 청구범위는 그런 모든 구체예 및 동등한 변형예를 포함하는 것으로 간주되는 것으로 의도된다.

도면

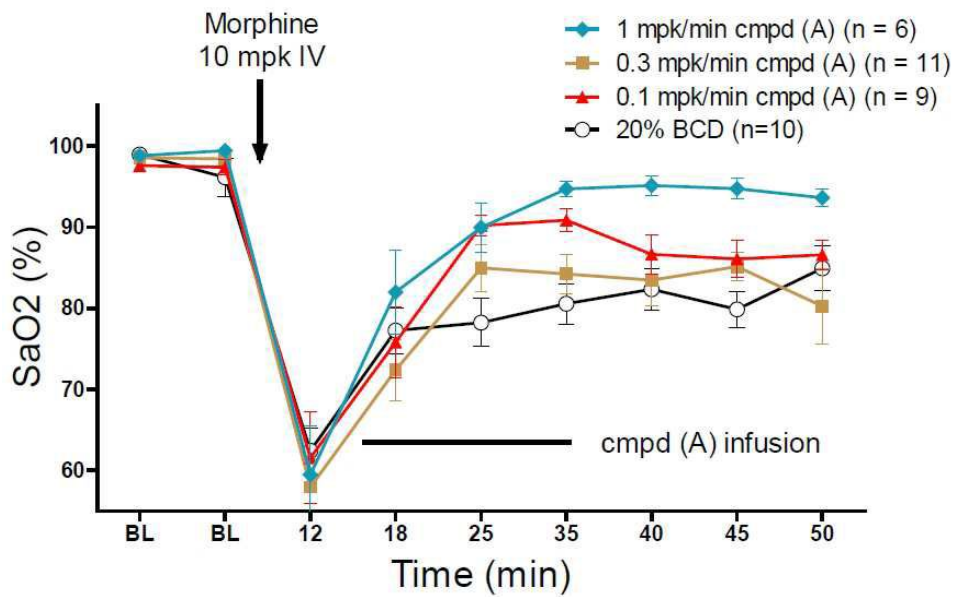
도면1



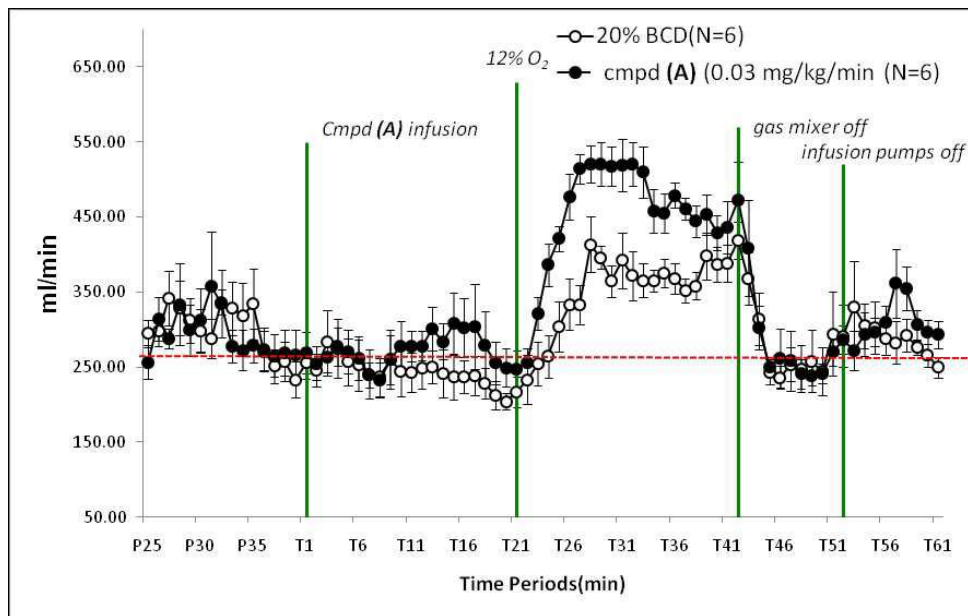
도면2a



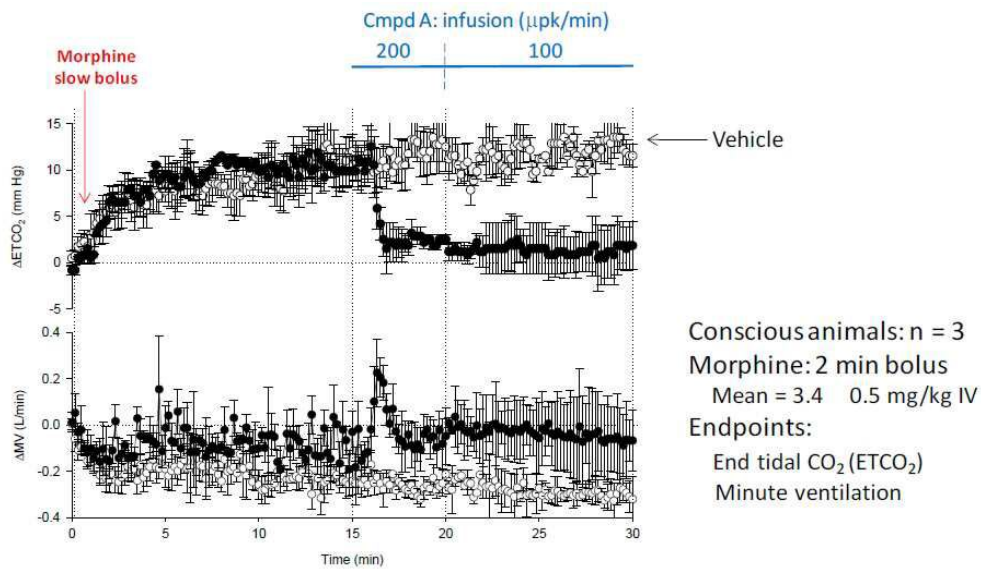
도면2b



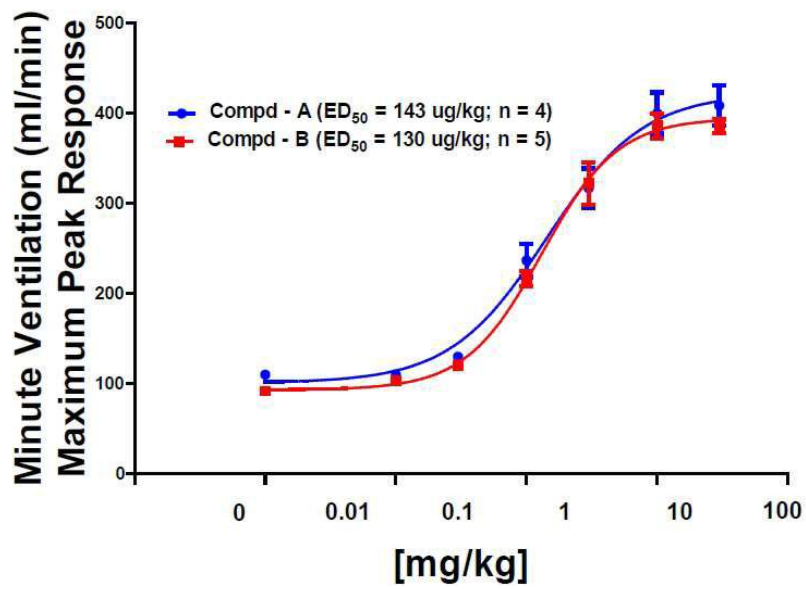
도면3



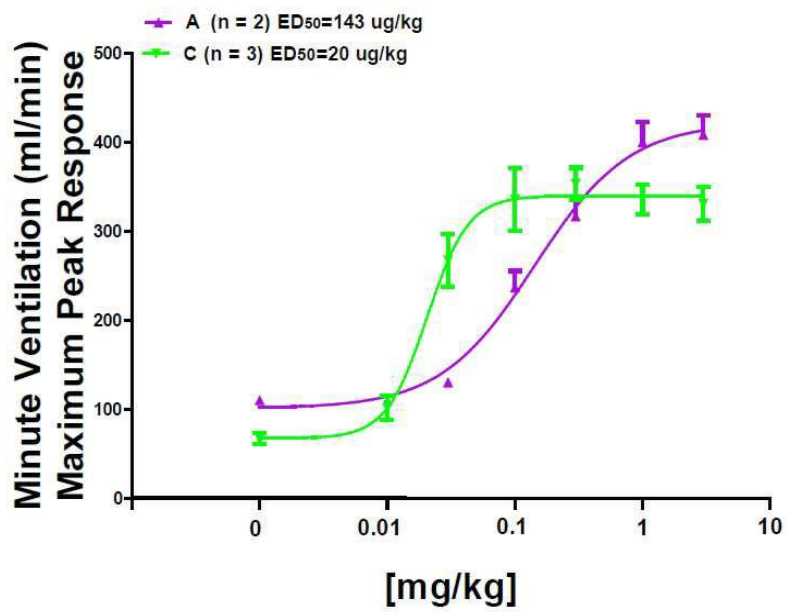
도면4



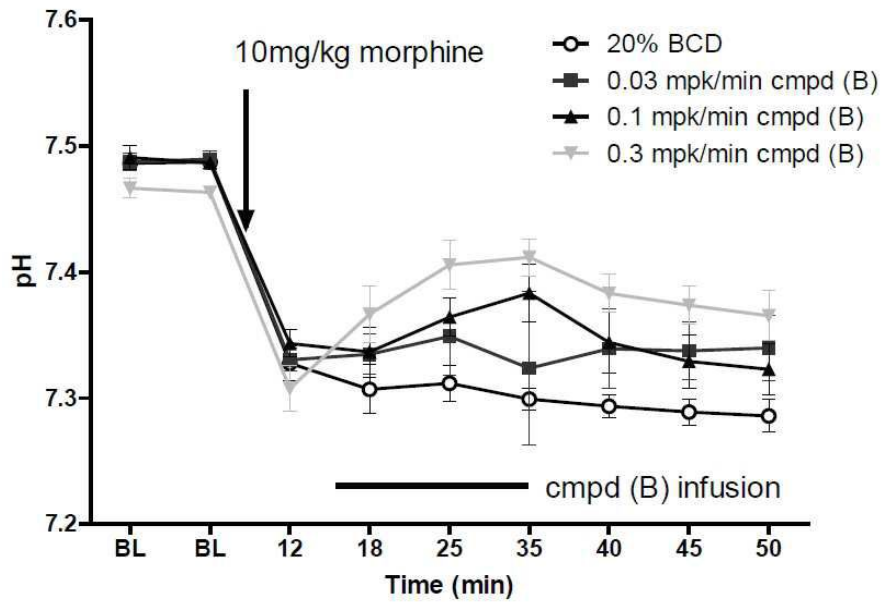
도면5



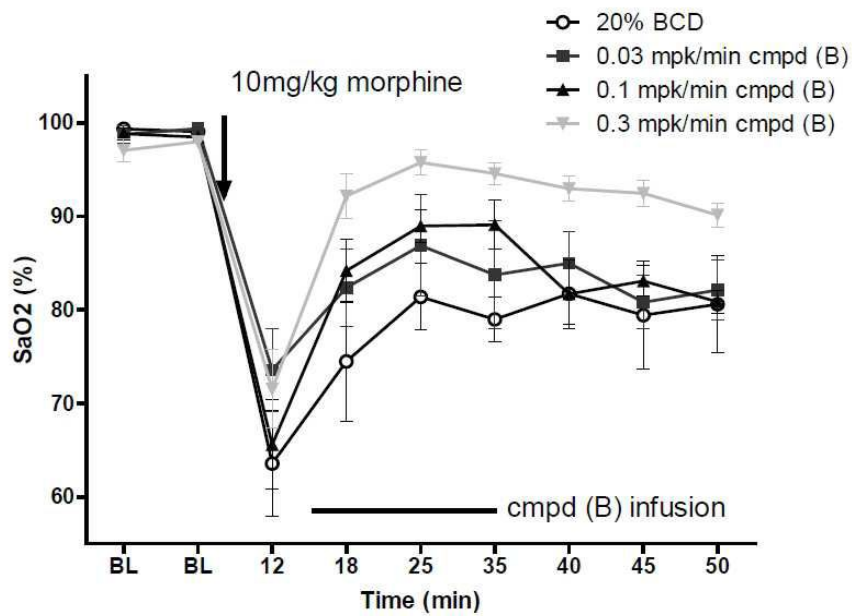
도면6



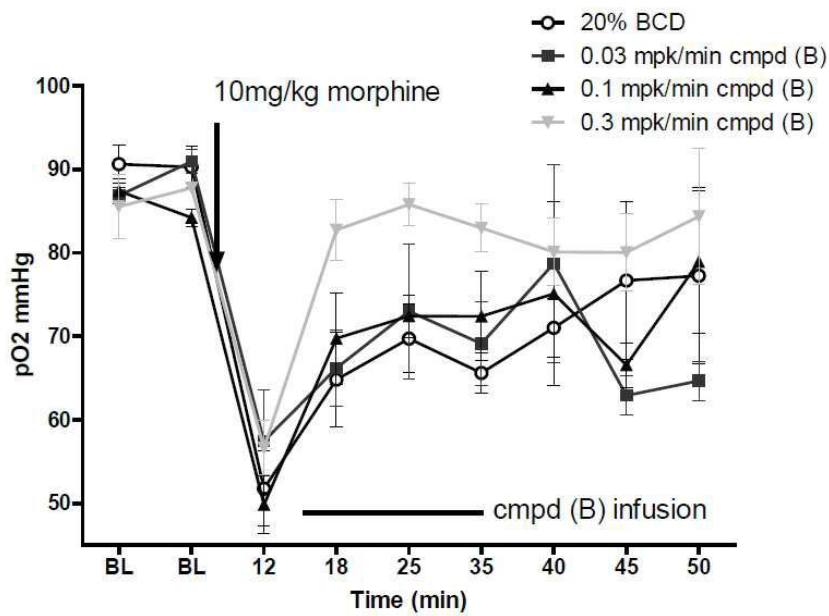
도면7a



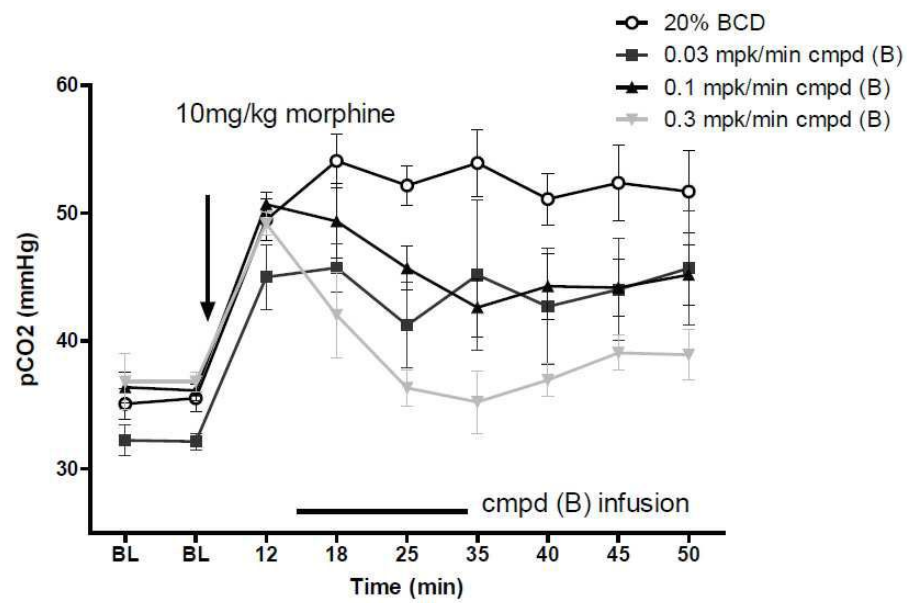
도면7b



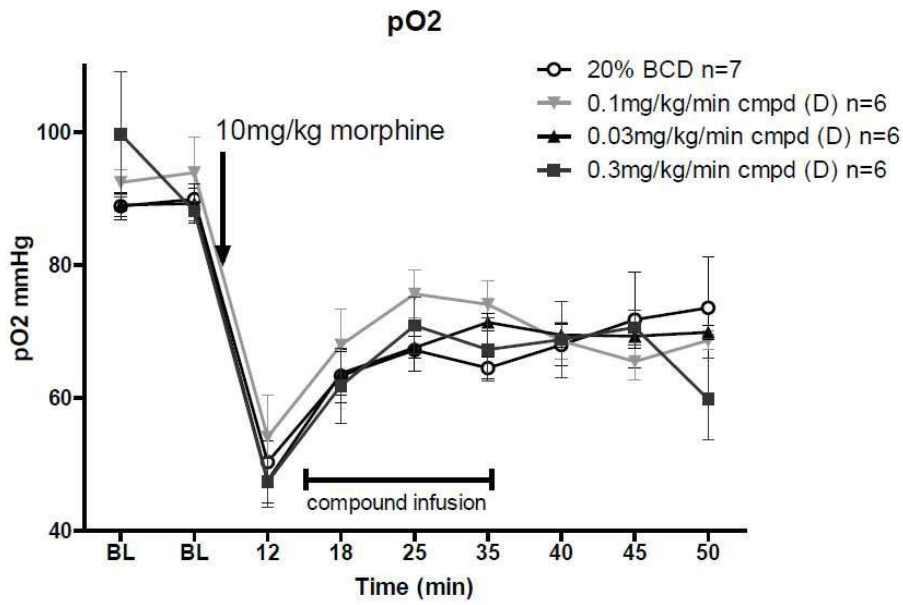
도면7c



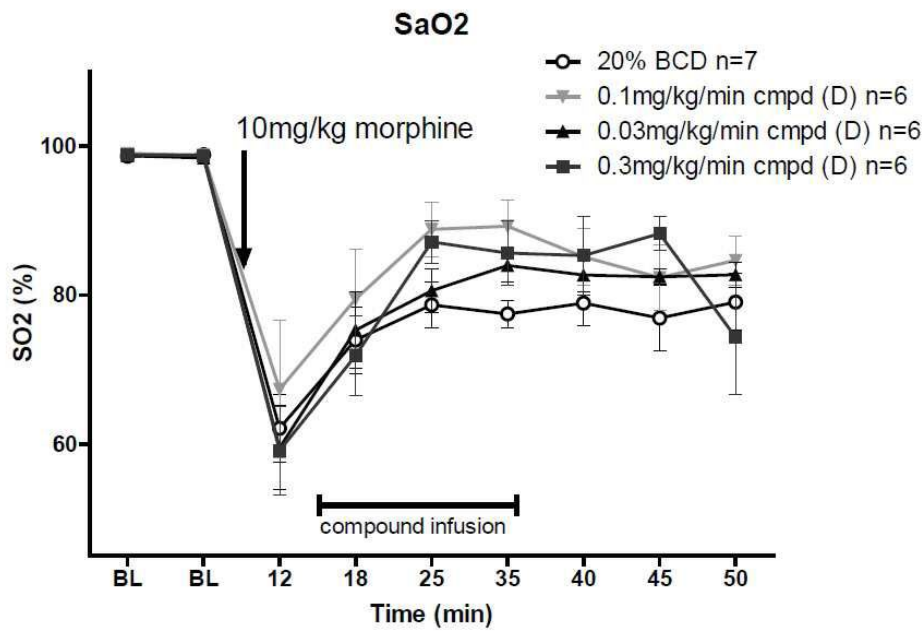
도면7d



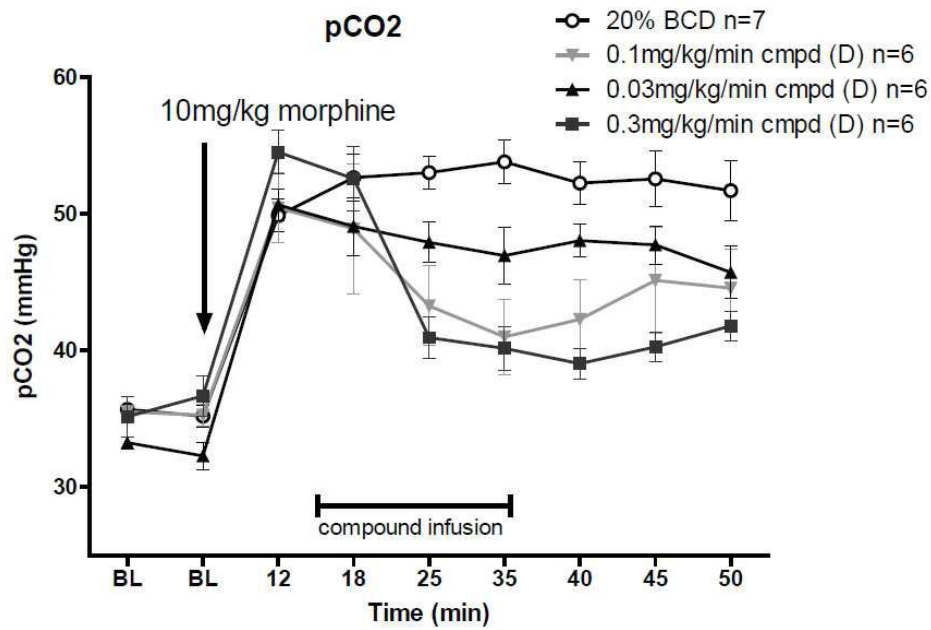
도면8a



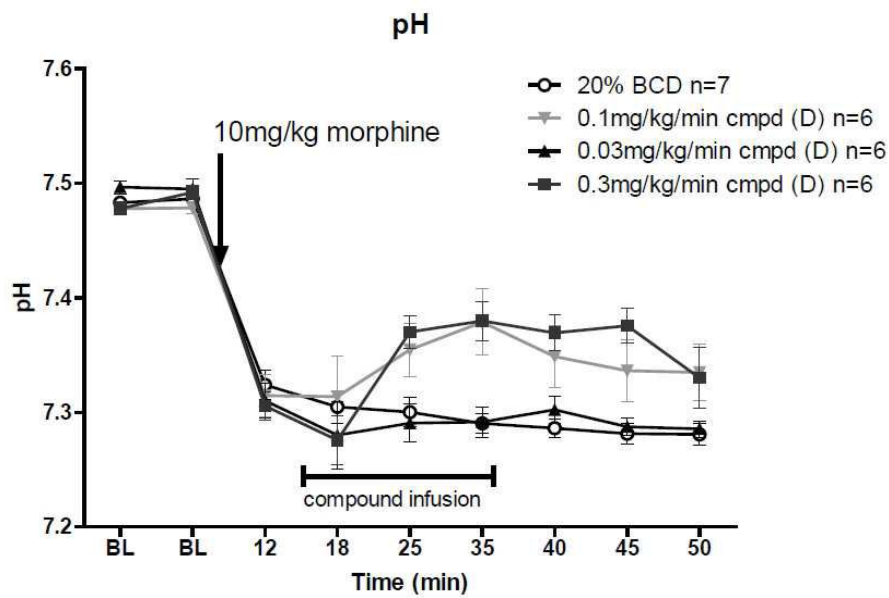
도면8b



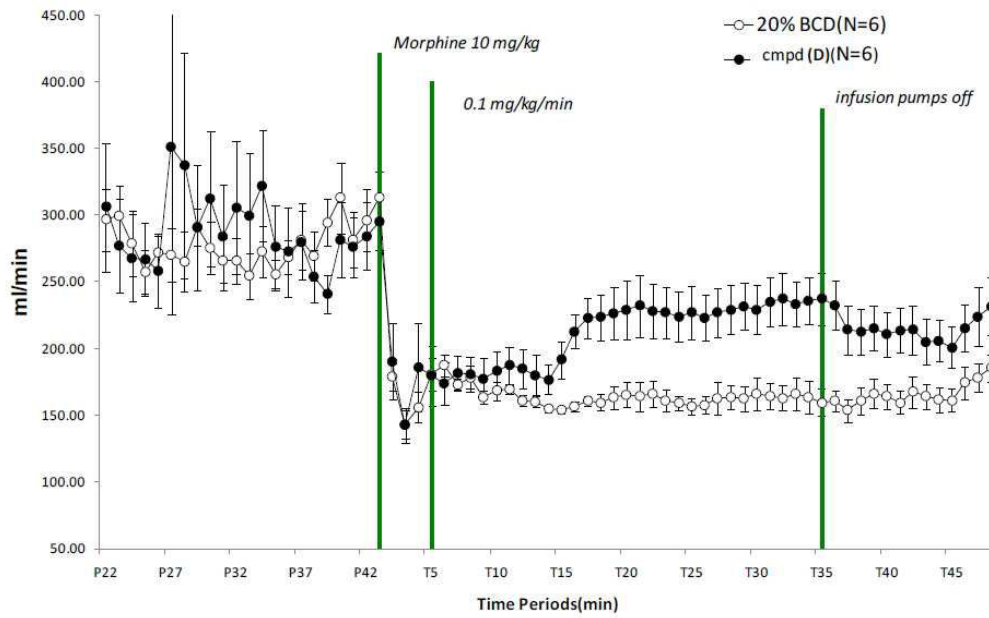
도면8c



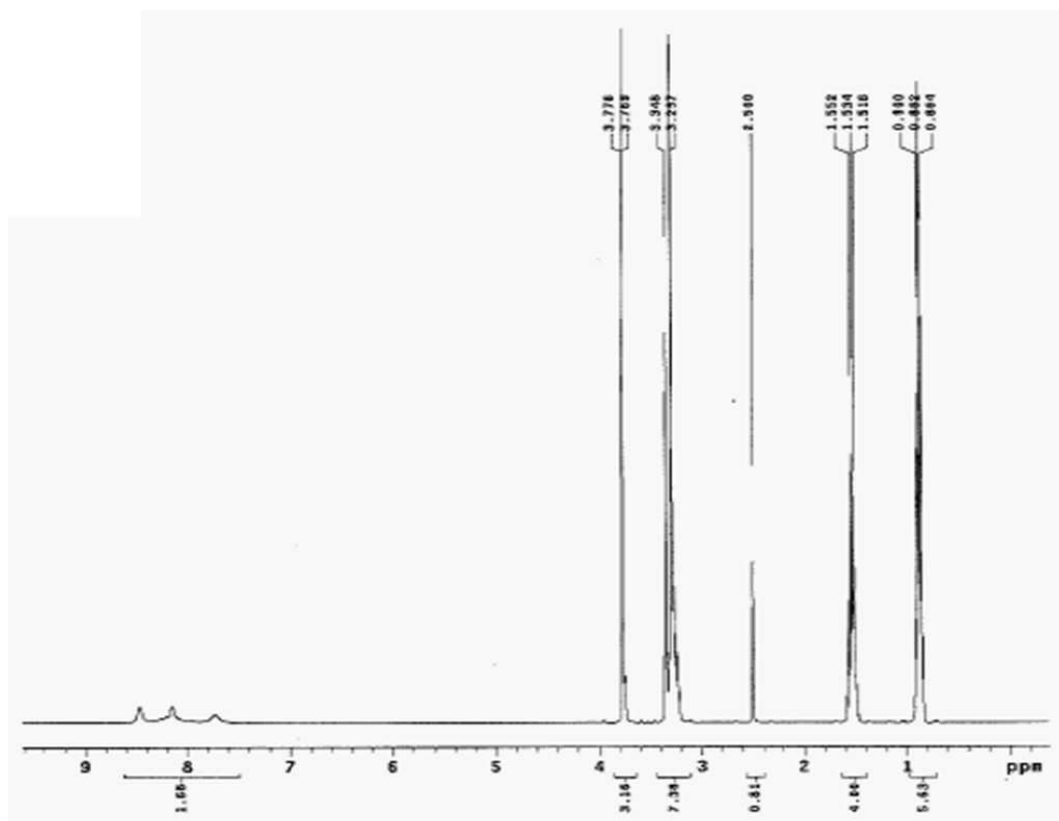
도면8d



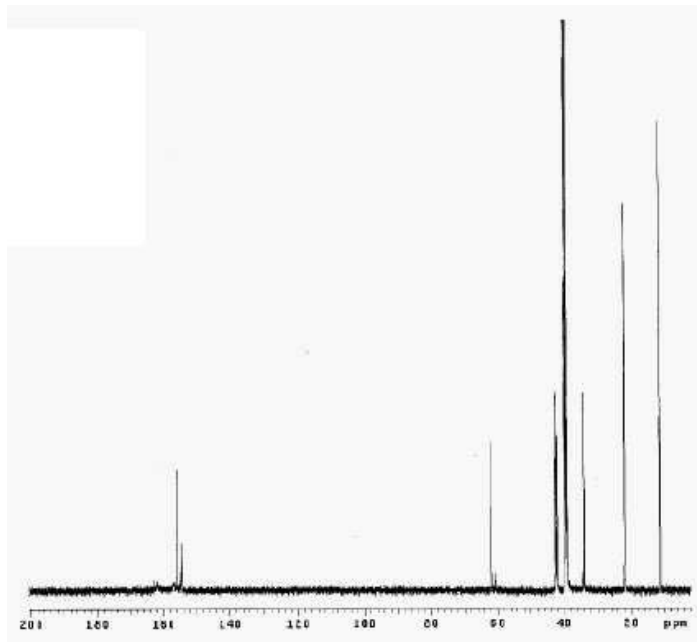
도면9



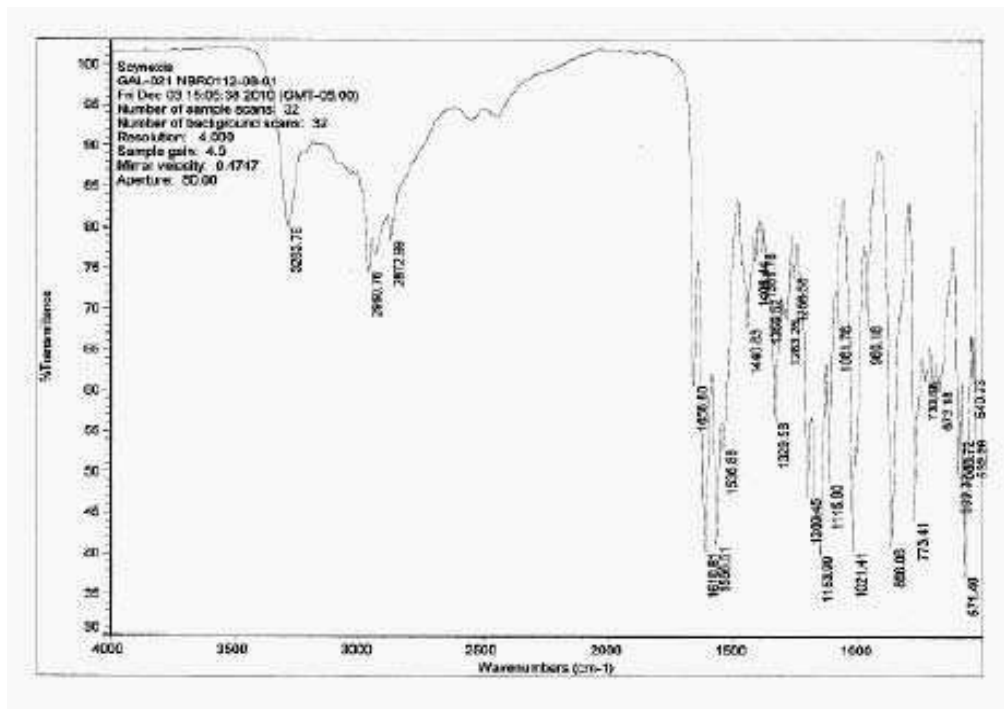
도면10



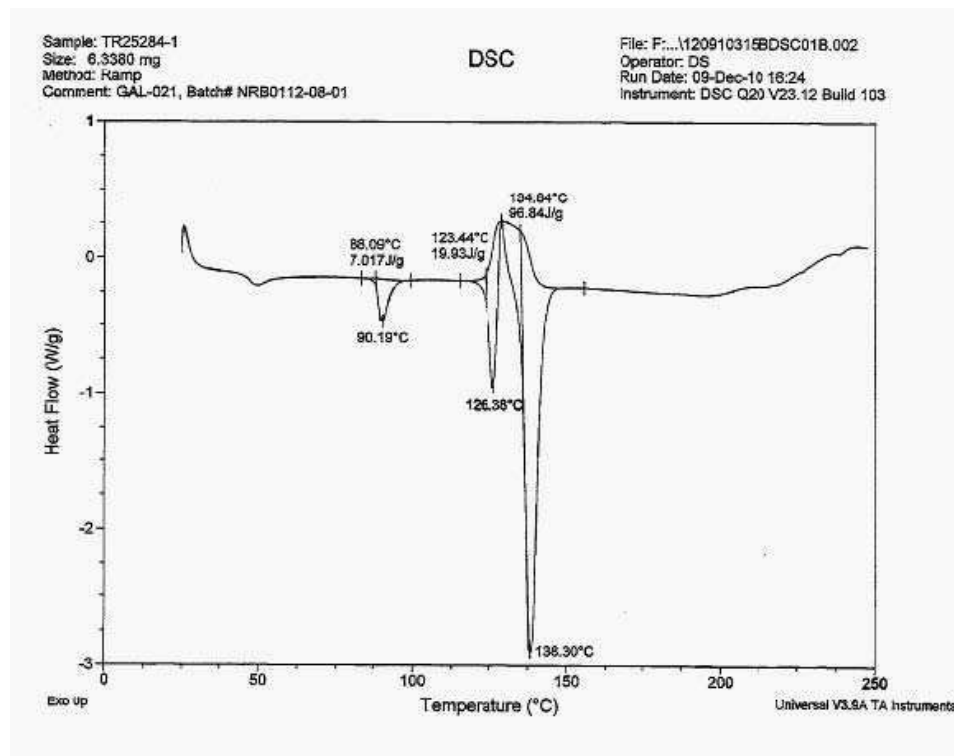
도면11



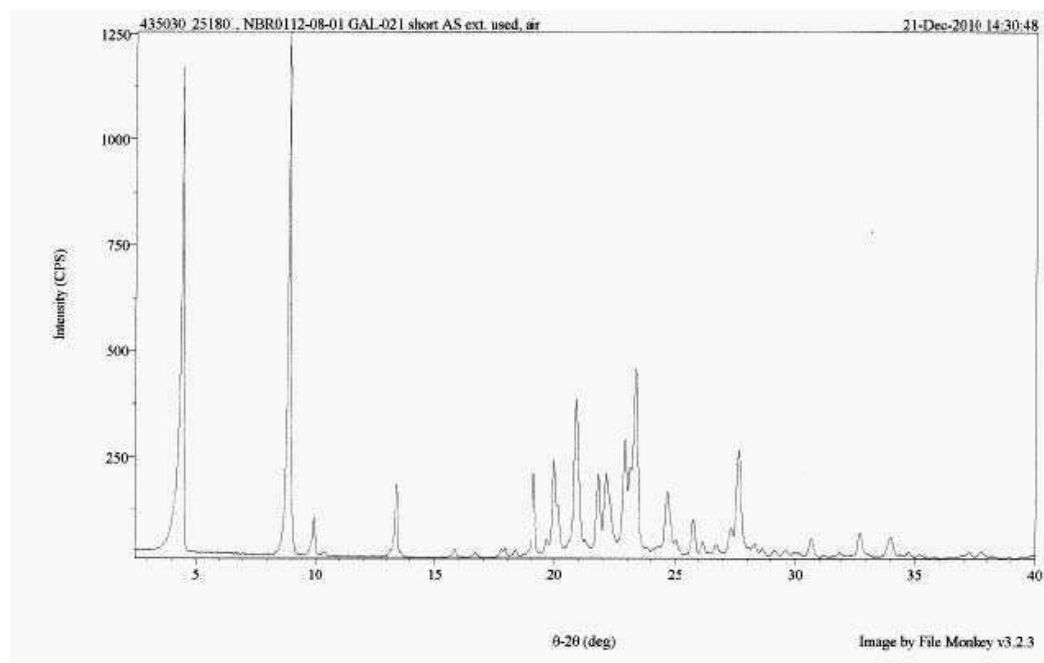
도면12



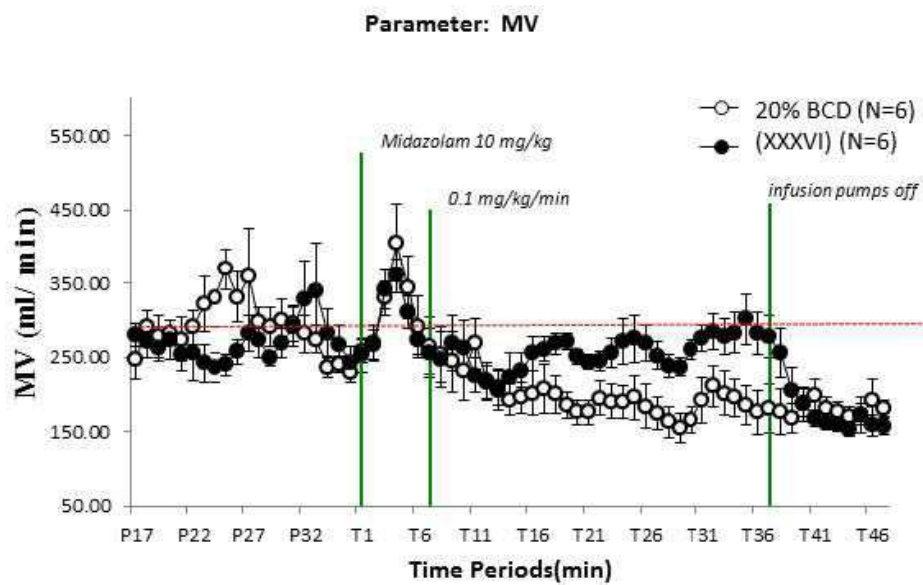
도면13



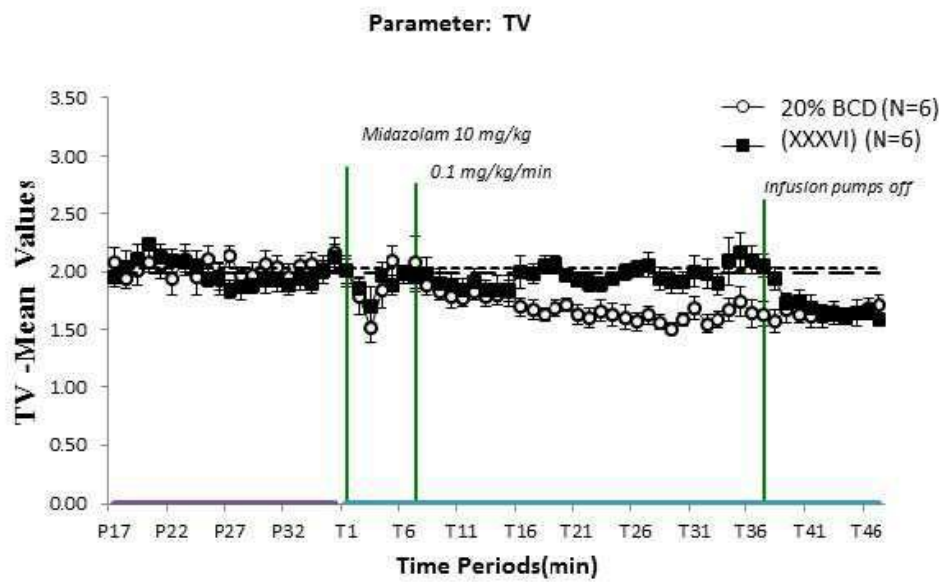
도면14



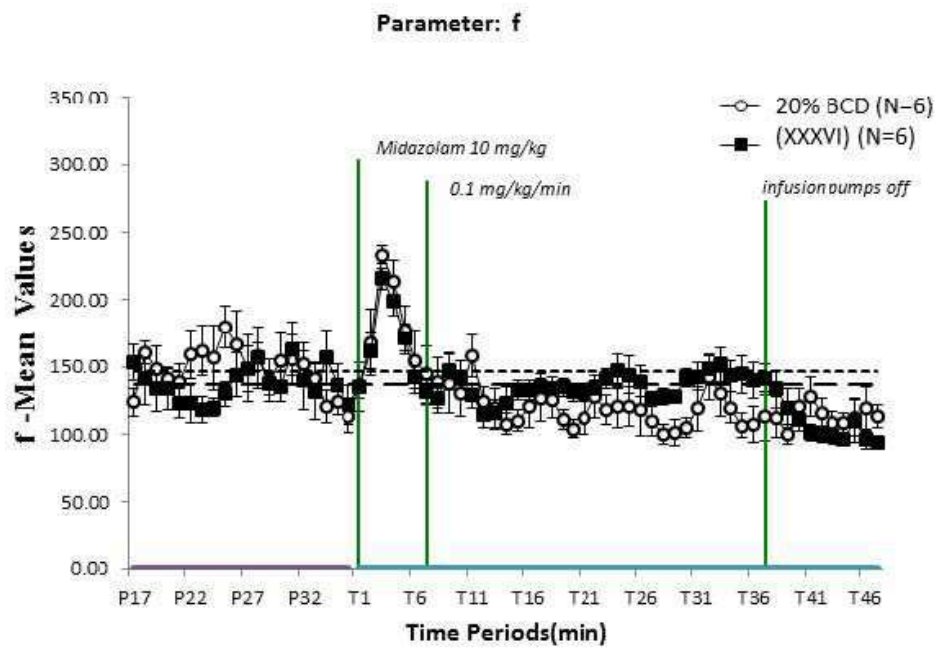
도면15



도면16



도면17



도면18

