

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
 C07D 401/12
 C07D 403/12
 C07D 215/00

(11) 공개번호 10-2005-0043967
 (43) 공개일자 2005년05월11일

(21) 출원번호	10-2005-7004455
(22) 출원일자	2005년03월16일
번역문 제출일자	2005년03월16일
(86) 국제출원번호	PCT/EP2003/010154
국제출원출원일자	2003년09월12일
	(87) 국제공개번호 WO 2004/026836
	국제공개일자 2004년04월01일

(30) 우선권주장	PCT/EP02/10417	2002년09월17일	유럽특허청(EPO)(EP)
------------	----------------	-------------	----------------

(71) 출원인	액테리온 파마슈티칼 리미티드 스위스 올슈월 4123, 게버베스트라세 16
(72) 발명자	알싸오위, 하메드 프랑스, 풀베르스하임 애프-68840, 알레 데스 그리오텝스 04 빈케르트, 크리스토프 스위스, 바젤 체하-4054, 인 텐 지에겔호에펜 89 매티스, 보리스 스위스, 에게르킨겐 체하-4622, 바움가르텐스트라쎄 839 무엘레르, 클라우스 프랑스, 헤겐하임 애프-68220, 루에 데 부쉬 월레르 4 네이레르, 올리버 스위스, 알레스하임 체하-4144, 브라크마트스트라쎄 1 쉬에르츠, 마이클 스위스, 에팅겐 체하-4107, 샤이엔가에셀리 2 웰러, 토마스 스위스, 비닝겐 체하-4102, 호엘줄리스트라쎄 58 벨케르, 조르그 독일, 로라흐 79539, 마우에르스트라쎄 8 클로젤, 마틴 스위스, 비닝겐 체하-4102, 원터할데 3비

(74) 대리인	강명구
----------	-----

심사청구 : 없음

(54) 1-피리딘-4-일-요소 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 화학식 1의 신규한 1-피리딘-4-일 요소 유도체 및 제약학적 조성물의 제조에서 활성 성분으로서 이들의 용도에 관한다. 본 발명은 또한, 이들 화합물의 제조 공정, 화학식 1의 한가지 이상 화합물을 함유하는 제약학적 조성물 및 특허 신경호르몬 길항제로서 이들의 용도에 관한다.

배경기술

우로텐신(urotensin) II는 엔도텔린-1보다 최대 28배까지 강한 매우 강력한 혈관수축제로 간주되는 환형 11개-아미노산 펩티드이다. 우로텐신 II는 G-단백질 결합된 수용체인 UT 수용체(GPR14 또는 SENR)의 활성화를 통하여 매개된다 (Ames RS, et al, "Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14" Nature(1999) 401, 282-6. Mori M, Sugo T, Abe M, Shimomura Y, Kurihara M, Kitada C, Kikuchi K, Shintani Y, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. "Urotensin II is the endogenous ligand of a G-protein-coupled

orphan receptor, SENR(GPR14)" Biochem. Biophys. Res. Commun.(1999) 265,123-9. Liu Q, Pong SS, Zeng Z, et al, "Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14" Biochem. Biophys. Res. Commun.(1999) 266, 174-178) 우로텐신 II와 이의 수용체는 진화적으로 멀리 떨어진 종에서 보존되는데, 이는 상기 시스템에 대한 중요한 생리학적 역할을 암시한다(Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. "Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. Urophysiology and the caudal neurosecretory system of fishes" Recent Prog. Horm. Res.(1985) 41, 533-552). 광염성 어류(euryhaline fish)에서 우로텐신 II는 삼투조절 역할을 하고, 사람에서 우로텐신 II는 강력하고 복합적인 작용을 발휘한다. 우로텐신 II에 대한 반응은 해부학적 근원 및 조사되는 조직의 종에 좌우된다(Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, Ohlstein EH, Willette RN. "Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey" Br. J. Pharmacol.(2000) 131, 1262-1274. Douglas, SA, Ashton DJ, Sauermelch CF, Coatney RW, Ohlstein DH, Ruffolo MR, Ohlstein EH, Aiyar NV, Willette R "Human urotensin-II is a potent vasoactive peptide: pharmacological characterization in the rat, mouse, dog and primate" J. Cardiovasc. Pharmacol.(2000) 36, Suppl 1:S163-6).

다른 신경호르몬과 유사하게, 우로텐신 II는 혈관활성 특성에 더하여 성장 촉진 및 친섬유성 작용을 한다. 우로텐신 II는 평활근 세포 증식을 증가시키고 кол라겐 합성을 촉진한다(Tzandis A, et al, "Urotensin II stimulates collagen synthesis by cardiac fibroblasts and hypertrophic signaling in cardiomyocytes via G(alpha)q- and Ras-dependent pathways" J. Am. Coll. Cardiol.(2001) 37, 164A. Zou Y, Nagai R, and Yamazaki T, "Urotensin II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats" FEBS Lett(2001) 508, 57-60). 우로텐신 II는 호르몬 방출을 조절한다(Silvestre RA, et al, "Inhibition of insulin release by urotensin II-a study on the perfused rat pancreas" Horm Metab Res(2001) 33, 379-81). 우로텐신 II는 심방과 심실 심장세포에 직접적으로 작용한다(Russell FD, Molenaar P, and O'Brien DM "Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart in vitro" Br. J. Pharmacol.(2001) 132, 5-9). 우로텐신 II는 암 세포주에 의해 생산되고, 이의 수용체 역시 이들 세포에서 발현된다(Takahashi K, et al, "Expression of urotensin II and urotensin II receptor mRNAs in various human tumor cell lines and secretion of urotensin II-like immunoreactivity by SW-13 adrenocortical carcinoma cells" Peptides(2001) 22, 1175-9; Takahashi K, et al, "Expression of urotensin II and its receptor in adrenal tumors and stimulation of proliferation of cultured tumor cells by urotensin II" Peptides(2003) 24, 301-306; Shenouda S, et al, "Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma" J Histochem Cytochem(2002) 50, 885-889). 우로텐신 II와 이의 수용체는 척수와 뇌 조직에서 발견되고, 우로텐신 II를 생쥐의 뇌실내 주입하면 행동 변화가 유도된다(Gartlon J, et al, "Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats" Psychopharmacology(Berlin)(2001) 155, 426-33).

우로텐신 II의 조절이상은 사람 질환과 연관한다. 상승된 순환 수준의 우로텐신 II는 고혈압 환자, 심부전 환자, 당뇨병 환자, 신장 이식을 기다리는 환자에서 감지된다(Totsune K, et al, "Role of urotensin II in patients on dialysis" Lancet(2001) 358, 810-1; Totsune K, et al, "Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus" Clin Sci(2003) 104, 1-5; Heller J, et al, "Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension" J Hepatol(2002) 37, 767-772).

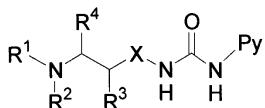
우로텐신 II의 작용을 차단하는 능력을 가진 물질은 다양한 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다. WO-2001/45694, WO-2002/78641, WO-2002/78707, WO-2002/79155, WO-2002/79188, WO-2002/89740, WO-2002/89785, WO-2002/89792, WO-2002/89793, WO-2002/90337, WO-2002/90348, WO-2002/90353에서는 우로텐신 II 수용체 길항제로서 특정 셀폰아마이드 및 우로텐신 II 불균형과 연관된 질환의 치료에서 이들의 용도를 개시한다. WO-2001/45700과 WO-2001/45711에서는 우로텐신 II 수용체 길항제로서 특정 피롤리딘 또는 피페리딘 및 우로텐신 II 불균형과 연관된 질환의 치료에서 이들의 용도를 개시한다. 이들 유도체는 4-피리딜-유사 부분을 보유하는 요소 유도체를 포함하지 않기 때문에 본 발명의 화합물과 상이하다. WO-2002/047456과 WO-2002/47687에서는 우로텐신 II 수용체 길항제로서 특정 2-아미노-퀴놀론 및 우로텐신 II 불균형과 연관된 질환의 치료에서 이들의 용도를 개시한다. WO-2002/058702에서는 우로텐신 II 수용체 길항제로서 특정 2-아미노-퀴놀린 및 우로텐신 II 불균형과 연관된 질환의 치료에서 이들의 용도를 개시한다. 이들 유도체는 퀴놀린 고리의 4번 위치에서 치환된 요소 기능기를 보유하지 않기 때문에 본 발명의 화합물과 상이하다. WO-2001/66143에서는 우로텐신 II 수용체 길항제로서 유용한 특정 2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-b]퀴놀린-4-일아민 유도체를 개시하고, WO-2002/00606에서는 우로텐신 II 수용체 길항제로서 유용한 특정 비페닐 화합물을 개시하고, WO-2002/02530 역시 우로텐신 II 수용체 길항제로서 유용한 특정 화합물을 개시한다.

EP 428434에서는 뉴로ки닌(neurokinin)과 물질 P 길항제로서 특정 알킬우레이도피리딘을 개시한다. WO-99/21835에서는 H⁺-ATPase와 글리코펩타이드 저해물질로서 특정 우레이도퀴놀린을 개시한다. WO-01/009088에서는 CCR-3 수용체의 저해물질로서 특정 치환된 헤테로아릴요소를 개시한다. 이들 우레이도피리딘 유도체 모두 본 발명의 화합물과 조성에서 상이하다. 본 발명은 우로텐신 II 수용체 길항제로서 유용하고 신규한 1-피리딘-4-일 요소 유도체를 제시한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 1 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라셈체, 부분입체이성질성 라셈체의 혼합물 및 이들의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매 복합물, 형태학적 형태에 관한다:

화학식 1



Py는 치환되지 않거나 2번, 6번 또는 8번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 독립적으로 단일-또는 이중-치환된 퀴놀린-4-일; 치환되지 않거나 7번 위치에서 저급 알킬로 단일치환된 [1,8]나프티리딘-4-일; 또는 치환되지 않거나 2번과 6번 위치에서 이중치환된 파리딘-4-일(여기서, 2번 위치에서 치환체는 R^5R^6N- , 저급 알킬, 아릴-저급 알킬 또는 (E)-2-아릴-에텐-1-일이고, 6번 위치에서 치환체는 수소 또는 저급 알킬이다)을 나타내고;

X는 부재하거나 메틸렌기를 나타내고;

R^1 은 수소; 저급 알킬; 아릴; 아릴-저급 알킬; 아릴로 이중치환된 저급 알킬; 또는 아릴로 이중치환되고 아릴기를 보유하는 탄소 원자에서 OH, CN 또는 $CONR^7R^8$ 로 추가로 치환된 저급 알킬을 나타내고;

R^2 는 R^3 과 결합하여 질소 원자를 보유하는 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 는 고리 원자로서 여기에 부착되고, 이런 경우에 R^4 는 수소를 나타내거나; 또는

R^2 는 R^4 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 는 고리 원자로서 여기에 부착되고, 이런 경우에 R^3 은 수소를 나타내고;

R^2 와 R^3 사이에 또는 R^2 와 R^4 사이에 형성된 고리는 치환되지 않거나 저급 알킬, 아릴, 아릴-저급 알킬, 하이드록시 또는 아릴옥시로 단일 치환되고;

R^5 와 R^6 은 독립적으로 수소; 저급 알킬; 아릴; 아릴-저급 알킬을 나타내거나 질소 원자와 결합하여 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성하고;

R^7 과 R^8 은 독립적으로 수소; 저급 알킬; 아릴; 아릴-저급 알킬을 나타내거나 질소 원자와 결합하여 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

화학식 1 화합물의 정의에서, ‘저급 알킬’은 1 내지 7개 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 4개 탄소원자를 포함하는 직쇄와 분지쇄 작용기를 의미한다. 저급 알킬 작용기는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 환형 알킬기 역시 포함한다. 저급 알킬의 바람직한 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다.

‘아릴’은 하나이상의 치환체, 바람직하게는 1-2개의 치환체를 선택적으로 보유하는 페닐, 비페닐 또는 나프틸 작용기를 의미하는데, 이들 각각은 시아노, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 아미노, 카르복시 등에서 독립적으로 선택된다. 아릴기의 바람직한 예는 페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-브로모페닐, 4-시아노페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오르페닐, 4-비페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-브로모페닐, 2-시아노페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오르페닐, 2-비페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-브로모페닐, 3-시아노페닐, 3-클로로페닐, 3-플루오르페닐, 3-비페닐, 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일 등이다.

‘아릴-저급 알킬’은 하나의 수소 원자가 앞서 정의된 아릴기로 치환된 앞서 정의된 저급 알킬기를 의미한다. 아릴-저급 알킬기의 바람직한 예는 3-페닐프로필, 펜에틸, 벤질 및 페닐 고리에서 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알킬옥시 또는 할로겐으로 치환된 벤질 등이다.

‘(E)-2-아릴-에텐-1-일’작용기의 바람직한 예는 (E)-2-페닐에텐-1-일, (E)-2-(4-플루오르페닐)에텐-1-일, (E)-3-페닐프로펜-1-일 등이다.

‘아릴로 치환된 저급 알킬’작용기의 바람직한 예는 2,2-디페닐에틸, 3,3-디페닐프로필, 1-벤질-2-페닐-에틸 등이다.

‘아릴로 이중치환되고 아릴기를 보유하는 탄소 원자에서 OH, CN 또는 $CONR^7R^8$ 로 추가로 치환된 저급 알킬’작용기의 바람직한 예는 2,2-디페닐-2-하이드록시-에틸, N,N-디메틸-2,2-디페닐-4-일-부틸아마이드, N,N-디에틸-2,2-디페닐-4-일-부틸아마이드 등이다.

본 발명은 화학식 1 화합물의 제약학적으로 수용가능한 염을 포괄한다. 제약학적으로 수용가능한 염에는 하이드로할로겐산(hydrohalogenic acid), 예를 들면, 염산이나 브롬산, 황산, 인산, 질산, 구연산, 포름산, 아세트산, 말레산, 주석산, 메틸설피산, p-톨릴설피산 등과 같은 유기산과 무기산과의 염, 또는 화학식 1 화합물이 산성인 경우에 알칼리 또는 토류 알칼리 염기, 예를 들면, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘과 같은 무기염기와의 염이 포함된다.

본 발명은 화학식 1 화합물의 상이한 용매화 복합물을 포괄한다. 용매화는 제조 과정에서 달성되거나 예로써 화학식 1의 최초 무수성 화합물의 흡습성의 결과로서 독립적으로 진행될 수 있다.

또한, 본 발명은 화학식 1 화합물의 상이한 형태학적 형태, 예를 들면, 결정성 형태 및 이들의 염과 용매화 복합물을 포괄한다. 특정 이형(heteromorph)은 서로 다른 분해 특성, 안정성 프로필 등을 보이는데, 이들 모두 본 발명의 범위에 속한다.

화학식 1 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 보유할 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라샘체, 부분입체이성질성 라샘체의 혼합물의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명은 이들 형태를 모두 포함한다. 이들 혼합물은 당분야에 공지된 방법, 다시 말하면 칼럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, HPLC, 결정화 등으로 분리할 수 있다.

바람직한 화학식 1 화합물은 R^3 이 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 가 수소이고, Py, X, R^1 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

다른 바람직한 화학식 1 화합물은 R^4 가 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^3 이 수소이고, Py, X, R^1 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1 화합물은 Py가 2번 또는 8번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 독립적으로 단일-또는 이중-치환된 퀴놀린-4-일이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 Py가 2번 위치에서 R^5R^6N -로 치환된 피리딘-4-일이고, R^5 가 저급 알킬이고, R^6 이 아릴-저급 알킬이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 Py가 2번 위치에서 R^5R^6N -로 치환된 피리딘-4-일이고, R^6 이 수소이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Py가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 Py가 2번과 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 Py가 2번 위치에서 아릴 저급-알킬로, 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 R^1 이 아릴로 이중치환된 저급 알킬이고, R^2 , R^3 , R^4 , X, Py가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 바람직한 화학식 1의 화합물은 R^1 이 아릴로 이중치환되고 아릴기를 보유하는 탄소 원자에서 OH, CN 또는 $CONR^7R^8$ 로 추가로 치환된 저급 알킬이고, R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , X, Py가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R^3 이 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 가 수소이고, Py가 2번 또는 8번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 독립적으로 단일-또는 이중-치환된 퀴놀린-4-일이고, R^1 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

다른 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R^3 이 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 가 수소이고, Py가 2번 위치에서 R^5R^6N -로 치환된 피리딘-4-일이고, R^6 이 아릴-저급 알킬이고, R^5 가 저급 알킬이고, R^1 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R^3 이 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 가 수소이고, Py가 2번 위치에서 R^5R^6N -로 치환된 피리딘-4-일이고, R^6 이 수소이고, R^1 과 R^5 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R^3 이 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 가 수소이고, Py가 2번과 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R^1 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R^3 이 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 가 수소이고, Py가 2번 위치에서 아릴 저급-알킬로, 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R^1 이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 X가 부재하고, R³이 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴가 수소이고, R¹이 아릴로 이중치환된 저급 알킬이고, Py가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

가장 바람직한 화학식 1 화합물은 X가 부재하고, R³이 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴가 수소이고, Py가 2번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 단일치환된 퀴놀린-4-일이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

다른 가장 바람직한 화학식 1 화합물은 X는 부재하고, R³이 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py가 2번 위치에서 R⁵R⁶N-로 치환된 피리딘-4-일이고, R⁶이 수소이고, R¹과 R⁵가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 가장 바람직한 화학식 1 화합물은 X가 부재하고, R³이 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴가 수소이고, Py가 2번과 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R¹이 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

또 다른 가장 바람직한 화학식 1 화합물은 X가 부재하고, R³이 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²가 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴가 수소이고, R¹이 아릴로 이중치환된 저급 알킬이고, Py가 화학식 1에 정의된 바와 동일한 화합물이다.

특히 바람직한 화학식 1 화합물의 예는 아래와 같다:

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소

1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-펜에틸-피롤리딘-3-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-[1-(3-페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-나프탈렌-1-일메틸-피롤리딘-3-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-나프탈렌-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-요소

1-(1-비페닐-4-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-[1-(4-페닐-사이클로메틸)-피롤리딘-3-일]-요소

1-[(R)-1-(1-메틸-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-메틸-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(2,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피페리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피페리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

(R)-1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

(S)-1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(R)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일메틸]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일메틸]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

NN-디에틸-4-(S)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드;

NN-디에틸-4-(R)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드

NN-디메틸-4-(S)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드

NN-디메틸-4-(R)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드

1-(1-비페닐-3-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-((S)-1-비페닐-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3-시아노-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(R)-1-(3-시아노-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-요소

1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-요소

1-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소

1-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소

1-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-3-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소

1-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-3-[(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소

1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-파리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-파리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-파리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-[2-메틸-6-((E)-스티릴)-파리딘-4-일]-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-2-[(E)-2-(4-플루오르-페닐)-비닐]-6-메틸-파리딘-4-일-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-파리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-파리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-파리딘-4-일)-요소

1-[*(S)*-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-피리딘-4-일)-요소

1-[2-(벤질-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-3-[*(S)*-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소

1-[*(S)*-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-피리딘-4-일)-요소

1-[*(S)*-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-2-[2-(4-플루오르-페닐)-에틸]-6-메틸-피리딘-4-일-요소

1-[*(S)*-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-요소;

1-[*(S)*-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-프로필아미노-피리딘-4-일)-요소

1-(2-사이클로펜틸아미노-피리딘-4-일)-3-[*(S)*-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소

1-(2-벤질아미노-피리딘-4-일)-3-[*(S)*-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소.

우로텐신 II의 작용을 저해하는 능력으로 인하여, 상기한 화합물은 우로텐신 II의 작용과 연관하고 혈관수축 증가 또는 증식을 수반하는 질환 상태의 치료에 사용할 수 있다. 이런 질환의 예는 고혈압, 죽상경화증, 협심증이나 심근 허혈, 울혈성 심부전, 심부전, 심장 부정맥, 신장 허혈, 만성 신장 질환, 신부전, 뇌출중, 뇌혈관 연축, 뇌 허혈, 치매, 편두통, 뇌지주막하 출혈, 당뇨병, 당뇨성 동맥혈증, 당뇨성 신경병증, 연결 조직 질환, 경변증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 고소 폐 부종, 레이노 증상, 문맥 고혈압, 갑상선 기능이상, 폐 부종, 폐 고혈압 또는 폐 설플유증이다. 이들은 풍선이나 스텐트 혈관재생술(angioplasty) 이후 재협착증, 암, 전립선 비대증, 발기 장애, 청력 상실, 흑내장, 만성 기관지염, 천식, 그램 네거티브 패혈증, 쇼크, 겸상적혈구 백혈병, 사구체신염, 신장통, 뇌내장, 당뇨 합병증, 혈관이나 심장 수술 또는 장기 이식후의 합병증, 사이클로스포린 치료의 합병증, 통증, 약물 중독, 정신분열증, 알츠하이머병, 불안, 강박 행동, 간질성 발작, 스트레스, 우울증, 치매, 신경근육 질환, 신경퇴행성 질환 및 우로텐신 II 또는 우로텐신 II 수용체의 조절이상과 관련된 다른 질환의 치료에도 사용할 수 있다.

이들 조성물을 장관 또는 경구 형태(예, 정제, 당의정, 젤라틴 캡슐, 액밀전, 용액 또는 혼탁액); 비강 형태(예, 스프레이) 또는 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 화합물은 근육내, 장관외 또는 정맥내 형태, 예를 들면 주사 용액 형태로 투여될 수 있다.

이들 제약학적 조성물을 락토오스, 옥수수 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이들의 염과 같은 제약 분야에 통상적인 무기 및/또는 유기 부형제와 혼합된 화학식 1 화합물 또는 제약학적으로 수용가능한 이들의 염을 함유할 수 있다.

젤라틴 캡슐에 식물 오일, 왁스, 지방, 지질 또는 반-지질 폴리올 등이 사용될 수 있다. 용액과 시럽의 제조에 예로써 물, 폴리올, 사카로오스, 글루코오스 등이 사용된다. 주사가능물질은 물, 폴리올, 알코올, 글리세린, 식물성 오일, 레시틴, 리포솜 등을 사용하여 제조한다. 좌약은 천연이나 수소화된 오일, 왁스, 지방산(지방), 액체 또는 반-액체 폴리올 등으로 제조한다.

이들 조성물은 방부제, 안정도 개선 물질, 절도 개선이나 조절 물질, 용해도 개선 물질, 감미료, 염료, 미감 개선 화합물, 삼투압을 변화시키는 염, 완충제, 항-산화제 등을 추가로 함유할 수 있다.

화학식 1 화합물은 하나 또는 복수의 다른 치료요법적으로 유용한 물질, 예를 들면 펜톨라민, 페녹시벤즈아민, 아테놀롤, 프로프라놀롤, 티몰롤, 메토프롤롤, 카르테올롤, 카베디올 등과 같은 α -와 β -차단제; 하이드랄라진, 미녹시딜, 디아족시드, 플로세퀴난 등과 같은 혈관확장제; 딜티아젬, 니카르디핀, 니모디핀, 베라파밀, 니페디핀 등과 같은 칼슘-길항제; 실자프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴 등과 같은 안지오텐신 전환 효소(ACE)-저해물질; 피나시딜, 크로마칼립 등과 같은 칼륨 채널 활성물질; 리소르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 에프로사르탄, 텔미사르탄, 타소사르탄 등과 같은 안지오텐신 수용체 길항제; 하이드로클로로티아자이드, 클로로티아자이드, 아세톨아마이드, 부메타나이드, 푸로세마이드, 메톨라준, 클로로탈리돈 등과 같은 이뇨제; 메틸도파, 클로니딘, 구아나벤즈, 레세르핀 등과 같은 교감신경차단제; 보센탄, 테조센탄, 다루센탄, 아트라센탄, 엔라센탄, 시탁센탄 등과 같은 엔도텔린 수용체 길항제; 로바스타틴, 프라비스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 심바스타틴 등과 같은 항-고지혈제; 고혈압, 혈관 질환 또는 상기한 다른 질환을 치료하는데 사용되는 다른 치료약물과 병용할 수도 있다.

용량은 광범위하게 변할 수 있지만 특정 상황에 맞추어 조절해야 한다. 일반적으로, 일일 경구 형태로 대략 70 kg 체중의 성인에게 제공되는 용량은 대략 3 mg 내지 3 g, 바람직하게는 대략 5 mg 내지 1 g, 특히 바람직하게는 10 mg 내지 300 mg이다. 이런 용량은 일일 동등 중량의 1 내지 3회 분량으로 투여된다. 통상적으로, 어린이는 체중과 연령에 맞게 좀더 적은 분량을 복용한다.

본 발명에 따른 화합물의 전반적인 제조 방법

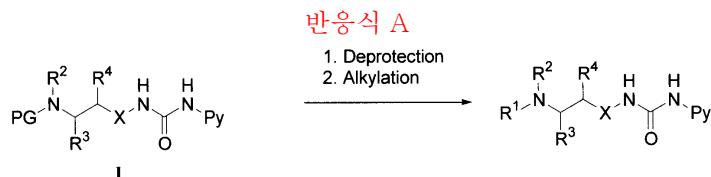
화학식 1 화합물은 후술한 일반적인 반응 순서에 따라 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 간단명료하게 하기 위하여 화학식 1 화합물을 결과하는 가능한 합성 방법 중 일부만 기술한다.

화학식 1 화합물의 합성을 위하여, 반응식 A-G에 예시된 합성 루트를 이용할 수 있다. 반응식 A-G에 이용된 X, Py, R², R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 동일하다. 일부 경우에, 보호기(PG)의 이용이 요구된다. 보

호기의 이용은 당분야에 공지되어 있다(참조: "Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). 본 명세서에서, 보호기는 벤질옥시카르보닐(Cbz), 벤질(Bn) 또는 tert-부틸옥시카르보닐(Boc)인 것으로 간주된다.

화학식 1 화합물의 제조

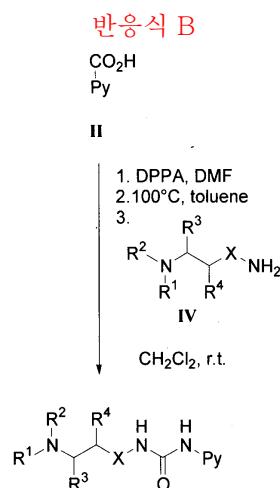
이들 화합물은 반응식 A에 따라 제조된다.



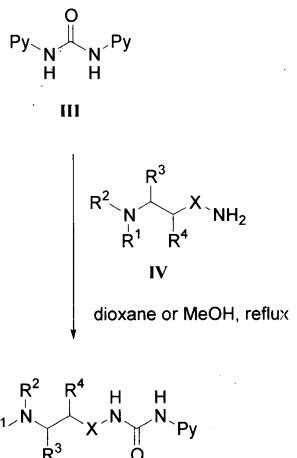
반응식 A에서 화학식 I의 1,3-이중치환된 요소는 당분야에 공지된 과정에 따라 R^2 에 부착된 질소에서 탈보호시키고(참조: "Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), 이후 알킬화시켜 화학식 1 화합물을 제공한다. 적절하게는, N -알킬화는 THF에 녹인 환원제 NaBHAc_3 를 이용하여, 상업적으로 가용하거나 당분야에 공지된 방법으로 제조된 알데하이드 또는 캐톤에 의한 환원성 아민화로 달성한다. 대안으로, N -알킬화는 화학양론적 과량의 산 제거제, 예를 들면, Na_2CO_3 또는 DIPEA의 존재 하에 THF와 같은 극성 용매에서, 상업적으로 가용하거나 당분야에 공지된 방법으로 제조된 할라이드 R^1-X 또는 메탄설포네이트 $\text{R}^1-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 과의 반응으로 달성할 수 있다. 대안으로, N -알킬화는 화학양론적 과량의 산 제거제, 예를 들면, TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 THF와 같은 극성 용매에서, 상업적으로 가용하거나 당분야에 공지된 방법으로 제조된 활성화된 카르복실산 유도체와의 반응, 이후 실온에서 THF와 같은 비양성자성 용매에서 LiAlH_4 와 같은 환원제 처리에 의한 아마이드 중간물질의 환원으로 달성할 수 있다. 화학식 I의 보호된 요소의 제조는 아래의 반응식 D 내지 F에서 기술한다.

대안으로, 화학식 1 화합물은 반응식 B와 C에 따라 제조된다.

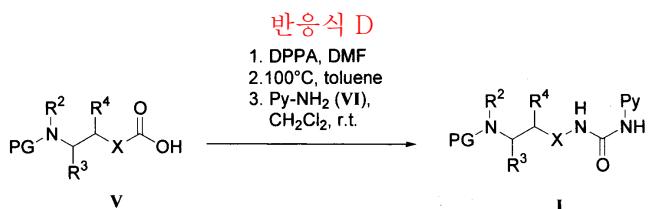
화학식 IV의 라세미 또는 거울상이성질에서 순수한 아민은 상업적으로 가용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다. 화학식 II의 피리딘-4-카르복실산 유도체는 상업적으로 가용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다. 반응식 B에 따라, 화학식 IV의 아민은 CH_2Cl_2 와 같은 용매에서, 유도된 아실 아자이드의 재정렬을 통하여 화학식 II의 산으로부터 *in situ* 형성된 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 I의 보호된 요소를 제공한다. 대안으로, 화학식 I의 요소는 반응식 C에 도시된 바와 같이 디옥산 또는 메탄올과 같은 극성 용매에서, 가열에 의한 화학식 IV의 아민과 화학식 III의 요소의 반응으로 생성할 수 있다. 화학식 III의 요소는 아래의 반응식 G에 따라 제조된다.



반응식 C



반응식 A에서 화학식 I의 보호된 요소는 아래의 반응식 D에 따라 제조된다.



화학식 V의 단일 보호된 라세미 또는 거울상이성질에서 순수한 카르복실산은 상업적으로 사용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다. 화학식 VI의 4-아미노-페리딘 유도체는 상업적으로 사용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다(참조: "A Convenient Preparation of 4-Pyridinamine Derivatives, M. Malinowski, L. Kaczmarek, J. Prakt. Chem. (1988) 330, 154–158). 반응식 D에 따라, 화학식 VI의 4-아미노-페리딘 유도체는 CH_2Cl_2 와 같은 용매에서, 유도된 아실 아자이드의 재정렬을 통하여 화학식 V의 산으로부터 *in situ* 형성된 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 I의 보호된 요소를 제공한다.

대안으로, 반응식 A에서 화학식 I의 보호된 요소는 아래의 반응식 E와 F에 따라 제조된다.

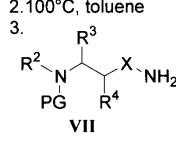
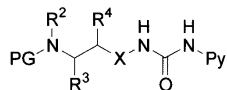
화학식 VII의 단일 보호된 라세미 또는 거울상이성질에서 순수한 아민은 상업적으로 가용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다. 반응식 E와 F에 따라, 화학식 1 화합물의 제조를 위한 반응식 B와 C에 기술된 일반적인 방법을 이용하여, 화학식 VII의 아민은 화학식 II의 산으로부터 *in situ* 형성된 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 I의 보호된 요소를 제공한다. 대안으로, 화학식 VII의 아민은 화학식 III의 요소와 반응시켜 화학식 I의 보호된 요소를 제공한다.

반응식 E

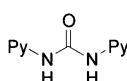


II

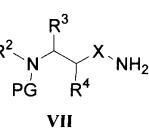
1. DPPA, DMF
2. 100°C, toluene
3.

 CH_2Cl_2 , r.t.

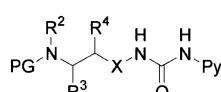
반응식 F



III



dioxane or MeOH, reflux



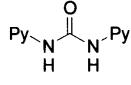
화학식 III의 효소는 아래의 반응식 G에 따라 제조된다.

반응식 G

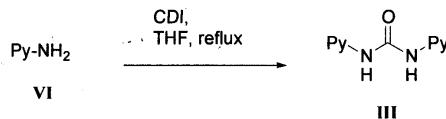
1. DPPA, DMF
2. 100°C, toluene
3. Py-NH₂ (VI),
 CH_2Cl_2 , r.t.



II



III



III

화학식 II의 피리딘-4-카르복실산 유도체는 상업적으로 사용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다. 화학식 VI의 4-아미노-피리딘 유도체는 상업적으로 사용하거나 당분야에 공지된 방법으로 용이하게 제조된다. 반응식 G에 따라, 화학식 VI의 4-아미노-피리딘 유도체는 CH_2Cl_2 와 같은 용매에서, 유도된 아실 아자이드의 재정렬을 통하여 화학식

II의 산으로부터 *in situ* 형성된 이소시아네이트와 반응시켜 화학식 III의 요소를 제공한다. 대안으로, 화학식 VI의 4-아미노-피리딘 유도체는 THF와 같은 극성 비양성자성 용매에서, 카르보닐디이미다졸(CD)과 반응시켜 화학식 III의 요소를 제공한다.

본 발명의 상기한 상세한 설명은 다수의 무-제한적 실시예에 의해 더욱 예시된다.

실시예

약어 목록:

AcOH 아세트산

aq. 수성

염수 물에 녹인 sat. 염화나트륨 용액

BSA 소 혈청 알부민

cat. 촉매성

CDI 카르보닐디이미다졸

DIPEA 디이소프로필에틸아민

DMAP 4-디메틸아미노피리딘

DMF 디메틸포름아마이드

DMSO 디메틸설폐사이드

DPPA 디페닐포스포릴아자이드

EDC N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸-카르보디이미드

EDTA 에틸렌디아민 테트라-아세트산

EtOAc 에틸 아세테이트

Et₂O 디에틸 에테르

FC 플래시 크로마토그래피

Fe(acac)₃ 철(III)-아세틸아세토네이트

Hex 헥산

HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸

HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

HV 높은 진공 조건

LC-MS 액체 크로마토그래피-질량 분광법

LiAlH₄ 리튬 수소화 알루미늄

MeOH 메탄올

min 분

MHz 메가헤르츠

MPLC 중간압 액체 크로마토그래피

NaBHAc3 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드

NaHMDS 소디움 비스(트리메틸실릴)아마이드

NMP N-메틸피롤리돈

NMR 핵 자기 공명

ppm 백만분율

PBS 인산염 완충액

Pd(dppf)Cl₂ 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(Ⅱ)

디클로라이드 디클로로메탄 복합체

PG 보호기

r.t. 실온

sat. 포화된

SiO₂ 실리카 젤

TEA 트리에틸아민

TFA 트리플루오르아세트산

THF 테트라하이드로푸란

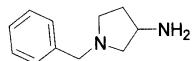
TLC 박막 크로마토그래피

t_R 체류 시간

반응은 통상적으로, 완전 건조된 유리 기구에서 N₂ 가스와 같은 불활성 대기하에 실시한다. 용매는 판매업체로부터 받은 원상태로 사용된다. 증발은 갑압하에 50°C의 수조 온도(water bath temperature)에서 회전 증발기에서 실시한다. LC-MS 특성화는 ESI 이온화 양식을 이용한 Finnigan HP1100 플랫폼에서 실시하고, 양성 이온 감지는 Navigator AQA 감지기로 실시한다. 분석적 액체 크로마토그래피 분리는 4.6 x 30 mm 크기의 C18 칼럼 및 0.5% 포름산을 함유하는 물에서 6분 구배의 2-95% CH₃CN으로 구성되는 0.45 mL/min 유속의 이동상에서 실시한다. 체류 시간(t_R)은 분(min)으로 표시한다. TLC는 미리-코팅된 실리카 젤 60 F₂₅₄ 유리-지지된 플레이트(Merck)에서 실시한다. MPLC는 SiO₂-칼럼 및 헵坦-EtOAc로 구성된 이동상, 또는 C18 칼럼 및 물-MeOH로 구성된 이동상을 이용한 Labomatic 플랫폼에서 실시한다. 예비 HPLC는 21 x 60 mm 크기의 C18 칼럼 및 0.5% 포름산을 함유하는 물에서 일정한 구배의 2-95% CH₃CN으로 구성된 이동상을 이용한 Varian/Gilson 플랫폼에서 실시한다.

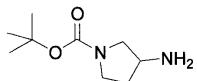
중간물질의 제조. 실시예 A.

A1. 1-벤질-피롤리딘-3-일아민.



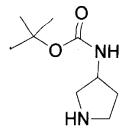
상기 물질은 라세미 형태와 거울상이성질에서 순수한 형태로 상업적으로 가용하다.

A2. 3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르.



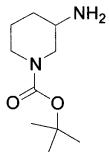
상기 물질은 라세미 형태로 상업적으로 가용하다.

A3. 피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르.



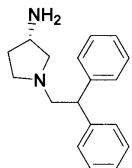
상기 물질은 라세미 형태와 거울상이성질에서 순수한 형태로 상업적으로 가용하다.

A4. 3-아미노-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르.



상기 물질은 라세미 형태로 상업적으로 가용하다.

A5.(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민.



A5.1. [(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르.

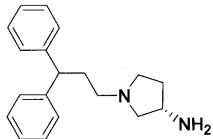
THF(80 mL)에 녹인 (S)-피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르(실시예 A3., 2.5 g, 13.4 mmol), 디페닐아세트알데하이드(2.63 g, 13.4 mmol), NaBHAc₃(4.0 g, 19 mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반한다. 혼합물은 CH₂Cl₂(150 mL)로 희석하고 sat. aq. Na₂CO₃(2 x 50 mL)과 sat. aq. NaCl(50 mL)로 세척한다. 유기상은 건조시키고 (Na₂SO₄) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 FC(SiO₂, EtOAc-헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

A5.2. (S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민.

CHCl₃(50 mL)에 녹인 [(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르(4.37 g, 11.9 mmol) 용액에 TFA(20 mL)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 2시간동안 교반한다. 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 CH₂Cl₂(100 mL)에 용해시키고 aq. NaOH(1M, 100 mL)와 함께 1시간동안 교반한다. 상은 분리하고, 수상은 CH₂Cl₂(2 x 30 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하고 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

아래의 화합물은 실시예 A5에 기술된 방법을 이용하여, 피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르(실시예 A3)의 적절한 부분입체이성질체 및 상업적으로 가용한 알데하이드 또는 케톤으로부터 제조된다.

실시예 번호	실시예
A6.	(R)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민
A7.	(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민
A8.	(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민

A9. (S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일아민.

A9.1. [(S)-1-(3,3-디페닐-프로피오닐)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르.

CH_2Cl_2 (50 mL)에 녹인 (S)-피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르(실시예 A3., 930 mg, 5 mmol), 3,3-디페닐프로피온산(1.36 g, 6 mmol), HOt(1.35 g, 10 mmol), TEA(1.4 mL, 10 mmol), 출매량 DMAP의 냉각(0°C) 혼합물에 EDC(1.15 g, 6 mmol)를 첨가한다. 혼합물은 실온에서 15시간동안 교반한다. 혼합물은 sat. aq. Na_2CO_3 (25 mL)으로 급랭시키고, 상은 분리하고, 수상은 CH_2Cl_2 (3x 50 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 FC(SiO_2 , EtOAc-헵탄)로 정제하여 비정제 표제 화합물을 수득한다.

A9.2. [(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르.

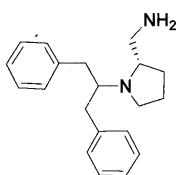
THF(20 mL)에 녹인 [(S)-1-(3,3-디페닐-프로피오닐)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르(1.97 g, 5 mmol) 용액은 THF(100 mL)에 녹인 LiAlH₄(760 mg, 20 mmol)의 냉각(0°C) 혼탁액에 첨가하고, 혼합물은 15시간동안 실온으로 데운다. 반응 혼합물은 EtOAc(250 mL)와 MeOH(30 mL)에 조심스럽게 첨가하고, 이후 여과가능 침전물이 생성될 때까지 sat. aq. NaHCO_3 (25 mL)을 첨가한다. 혼합물은 여과하고, 필터덩어리(filtercake)는 MeOH(2 x 50 mL)로 세척하고, 여과액은 증발시킨다. 잔류물은 최소량의 MeOH에 집어넣고 CH_2Cl_2 (300 mL)로 회석하며 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하며 증발시킨다. 잔류물은 FC(SiO_2 , EtOAc-헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

A9.3. (S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일아민.

CHCl_3 (50 mL)에 녹인 [(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르(1.97 g, 5 mmol) 용액에 TFA(20 mL)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 2시간동안 교반한다. 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시키고 aq. NaOH(1M, 100 mL)와 함께 1시간동안 교반한다. 상은 분리하고, 수상은 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

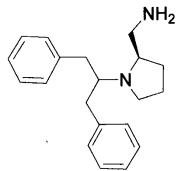
아래의 화합물은 실시예 A9에 기술된 방법을 이용하여, 피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르(실시예 A3)의 적절한 입체이성질체 및 상업적으로 사용한 카르복실산으로부터 제조된다.

실시예 번호	실시예
A10.	(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일아민
A11.	2-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-1,1-디페닐-에탄올
A12.	2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-1,1-디페닐-에탄올

A13. C-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일]-메틸아민.

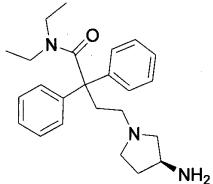
THF(4 mL)에 녹인 L-프롤린아마이드(121 mg, 1.06 mmol), 디벤질케톤(223 mg, 1.06 mmol), NaBHAc_3 (270 mg, 1.27 mmol)의 혼합물은 실온에서 15시간동안 교반한다. 혼합물은 THF(15 mL)에 녹인 LiAlH₄(224 mg, 5.3 mmol)의 냉각(0°C) 혼탁액에 첨가하고, 혼합물은 15시간동안 실온으로 데운다. 반응 혼합물은 EtOAc(100 mL)와 MeOH(5 mL)에 조심스럽게 첨가하고, 이후 sat. aq. NaHCO_3 (2 mL)을 첨가한다. 혼합물은 여과하고, 필터덩어리는 MeOH(2 x 20 mL)로 세척하고, 여과액은 증발시킨다. 잔류물은 최소량의 MeOH에 집어넣고 CH_2Cl_2 (100 mL)로 회석하며 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하며 증발시킨다. 잔류물은 FC(SiO_2 , EtOAc-MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

A14. C-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일]-메틸아민.



상기 화합물은 실시예 A13에 기술된 방법을 이용하여, D-프롤린아마이드와 디벤질케톤으로부터 제조된다.

A15. 4-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-N,N-디에틸-2,2-디페닐-부틸아마이드.



A15.1. 4-브로모-2,2-디페닐-부티릴 클로라이드.

티오닐클로라이드(29 mL, 40 mmol)는 CHCl₃(50 mL)에 녹인 4-브로모-2,2-디페닐-부틸산(3.05 g, 9.5 mmol) 혼합물에 첨가하고, 혼합물은 환류에서 3시간동안 가열한다. 혼합물은 진공에서 증발시켜 비정제 표제 화합물을 수득한다.

A15.2. [(S)-1-(3-디에틸카보모일-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르.

CH₂Cl₂(20 mL)에 녹인 4-브로모-2,2-디페닐-부티릴 클로라이드(509 mg, 1.5 mmol) 용액은 -10°C에서 냉각하고 CH₂Cl₂(5 mL)에 녹인 디에틸아민(110 mg, 1.5 mmol) 용액을 첨가하며, 20분후 CH₂Cl₂(5 mL)에 녹인 TEA(0.21 mL, 1.5 mmol) 용액을 첨가한다. 혼합물은 -10°C에서 10분동안 교반하고, CH₂Cl₂(5 mL)에 녹인 (S)-피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르(186 mg, 1 mmol) 용액을 첨가한다. 혼합물은 15시간동안 실온으로 테우고 sat. aq. Na₂CO₃(50 mL)으로 급랭시키며, 상은 분리하고, 수상은 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)로 추출한다. 유기 추출물은 모으고 건조시키며(MgSO₄) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 MPLC(SiO₂, EtOAc-헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

A15.3. 4-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-N,N-디에틸-2,2-디페닐-부틸아마이드.

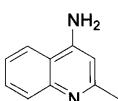
CHCl₃(10 mL)에 녹인 [(S)-1-(3-디에틸카보모일-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-카바민산 tert-부틸에스테르(341 mg, 0.7 mmol) 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 0.5시간동안 교반한다. 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 CH₂Cl₂(50 mL)에 용해시키고 aq. NaOH(1M, 30 mL)와 함께 1시간동안 교반한다. 상은 부리하고, 수상은 CH₂Cl₂(2 x 30 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하고 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

아래의 화합물은 실시예 A15에 기술된 방법을 이용하여, 피롤리딘-3-일-카바민산 tert-부틸에스테르(실시예 A3)의 적절한 입체이성질체, 4-브로모-2,2-디페닐-부티릴 클로라이드(실시예 A15.1.), 상업적으로 가용한 디알킬아민으로부터 제조된다.

실시예 번호	실시예
A16.	4-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-N,N-디에틸-2,2-디페닐-부틸아마이드
A17.	4-((S)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-N,N-디에틸-2,2-디페닐-부틸아마이드
A18.	4-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-N,N-디에틸-2,2-디페닐-부틸아마이드

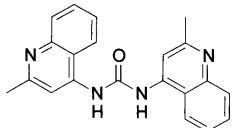
중간물질의 제조. 실시예 B.

B1. 4-아미노-2-메틸퀴놀린.



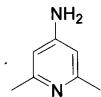
상기 물질은 상업적으로 가용하다.

B2. 1,3-비스-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.



100 mL THF에 녹인 4-아미노-2-메틸퀴놀린(실시예 B1, 9.49g, 60 mmol)과 CDI(4.87g, 20 mmol)의 혼탁액은 실온에서 0.5시간동안 실온에서, 이후 환류에서 1시간동안 교반한다. 추가의 CDI(2.5g, 15.4 mmol)를 첨가하고 15시간동안 계속 가열한다. 형성된 침전물은 여과하고 THF(2x50 mL)와 에테르(3x50 mL)로 세척하며 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

B3. 2,6-디메틸-파리딘-4-일아민.



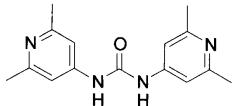
B3.1. 2,6-디메틸-4-니트로-파리딘 1-옥사이드.

루티딘-N-옥사이드(19 g, 155 mmol)는 0°C로 냉각하고, 0°C에서 H₂SO₄를 HNO₃에 첨가하여 준비된 발연(fuming) HNO₃(100 %, 37.5 mL)과 conc. H₂SO₄(95-97%, 52.5 mL)의 혼합물을 천천히 첨가한다. 혼합물은 80°C에서 3시간동안 가열한다. 혼합물은 냉수(500 mL)에 조심스럽게 부어넣는다. 형성된 백색 침전물은 여과한다. 침전물은 CH₂Cl₂(100 mL)에 용해시키고, 여과액은 CH₂Cl₂(4x75 mL)로 추출한다. 유기 추출물은 용해된 침전물과 합치고 sat. aq. NaCl로 세척하며 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하며 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

B3.2. 2,6-디메틸-파리딘-4-일아민.

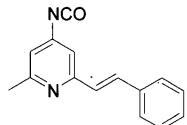
2,6-디메틸-4-니트로-파리딘 1-옥사이드(9.62 g, 57 mmol)는 AcOH(300 mL)에 용해시키고 Fe(29 g)를 첨가한다. 혼합물은 100°C에서 1시간동안 교반한다. 혼합물은 실온으로 냉각하고 여과한다. 필터덩어리는 AcOH로 철저하게 세척하고 폐기한다. 여과액은 증발시키고 물(100 mL)로 희석하며 NaOH(1M, 100 mL)로 염기화시키고 형성된 침전물로부터 여과하고, 여과액은 CHCl₃(10 x 50 mL)으로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 햅탄-CHCl₃으로부터 결정화시켜 표제 화합물을 수득한다.

B4. 1,3-비스-(2,6-디메틸-파리딘-4-일)-요소.



2,6-디메틸-파리딘-4-일아민(1.22 g, 10 mmol)은 건성 디옥산(30 mL)에 용해시키고 CDI(891 mg, 5.5 mmol)를 첨가한다. 혼합물은 80°C에서 1시간동안 가열한다. 추가의 CDI(160 mg)를 첨가하고 15시간동안 계속 교반한다. 혼합물은 증발시키고 FC(SiO₂, EtOAc-MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

B5. 4-이소시아나토-2-메틸-6-스티릴-파리딘.



B5.1. 2-메틸-6-스티릴-이소니코틴산

$\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (3:1, 10 mL)에 녹인 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산(171.6 mg, 1 mmol), 2-페닐-에텐보론산(180.0 mg, 1.2 mmol), K_2CO_3 (414 mg), Pd(dppf) $\text{Cl}_2-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (27 mg)의 혼탁액은 아르곤하에 90°C에서 15시간동안 교반한다. 용액은 실온으로 냉각하고 aq. 염화수소산(2M, 1.5 mL)을 첨가하여 pH를 3으로 조정한다. 혼합물을 증발 건조시키고 MPLC(C18, $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

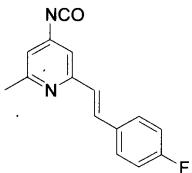
B5.2. 2-메틸-6-스티릴-이소니코티닐 아자이드.

DMF(5 mL)에 녹인 2-메틸-6-스티릴-이소니코틴산(214 mg, 0.89 mmol) 용액에 0°C에서 TEA(0.21 mL, 1.5 mmol)와 DPPA(366 mg, 1.33 mmol)를 천천히 첨가한다(30분). 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간동안, 실온에서 0.5시간동안 교반한다. 반응물은 얼음(20 g)으로 급랭시키고 Et_2O (6 x 30 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 포화된 NaHCO_3 (2 x 15 mL)과 물(2 x 10 mL)로 순차적으로 세척하고, 가열없이 진공에서 증발시킨다. 잔류물은 FC(SiO_2 , $\text{EtOAc}-\text{헵탄}$)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

B5.3. 4-이소시아나토-2-메틸-6-스티릴-피리딘.

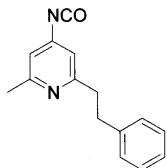
2-메틸-6-스티릴-이소니코티닐 아자이드(79.9 mg, 0.3 mmol)는 건성 톨루엔(4 mL)에 용해시키고 환류에서 2시간동안 가열한다. 표제 산물의 생성 용액은 표제 화합물의 추가 정제없이 다음 단계에 사용한다.

B6. 2-[2-(4-플루오르-페닐)-비닐]-4-이소시아네이토-6-메틸-피리딘.



표제 화합물은 실시예 B5에 기술된 방법을 이용하여, 2-(4-플루오르-페닐)-에텐보론산과 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산으로부터 제조된다.

B7. 4-이소시아나토-2-메틸-6-펜에틸-피리딘.



B7.1. 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산 tert-부틸에스테르.

$\text{N,N-디메틸포름아마이드-디-tert.-부틸-아세탈}$ (19 mL, 80 mmol)은 건성 톨루엔(100 mL)에 녹인 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산(3.40g, 19.8 mmol)의 고온(65°C, 플라스크 온도) 혼탁액에 40분동안 첨가한다. 투명한 오렌지색 용액은 80°C에서 48시간동안 교반하고 실온으로 냉각하며 톨루엔(100 mL)으로 희석한다. 용액은 물(2 x 40 mL), sat. aq. NaHCO_3 (3 x 30 mL), sat. aq. NaCl(25 mL)로 세척하고 건조시키며(Na_2SO_4) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 FC(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

B7.2. 2-메틸-6-펜에틸-이소니코틴산

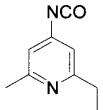
에테르(10 mL)에 녹인 펜에틸마그네슘브로마이드(펜에틸브로마이드(0.66 g, 3.6 mmol)와 마그네슘(0.083 g, 3.4 mmol)으로부터 새로 제조됨) 용액은 THF(60 mL)에 녹인 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산 tert-부틸에스테르(실시예 B7.1, 0.76 g, 3.34 mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (21.2 mg, 0.06 mmol), NMP(0.6 mL)의 냉각(-40°C)되고 기계적으로 교반된 용액에 첨가한다. 혼합물은 0.5시간동안 실온으로 데우고 에테르(150 mL)로 희석하며 aq. KHSO_4 (1M, 40 mL)로 급랭시킨다. 상은 분리하고, 수상은 에테르(2 x 50 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(MgSO_4) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 MPLC(C18, MeOH- H_2O)로 정제하고 CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹인 2-메틸-6-펜에틸-이소니코틴산 tert-부틸에스테르를 첨가한다. TFA(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간동안 실온에서 교반한다. 혼합물은 증발시키고, 잔류물은 HV에서 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

B7.3. 2-메틸-6-펜에틸-이소니코티닐 아자이드.

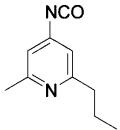
표제 화합물은 실시예 B5.2에 기술된 방법을 이용하여, 2-메틸-6-펜에틸-이소니코틴산으로부터 제조된다.

B7.4. 4-이소시아나토-2-메틸-6-펜에틸-피리딘.

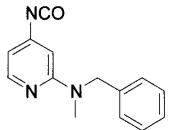
표제 화합물은 실시예 B5.3에 기술된 방법을 이용하여, 2-메틸-6-펜에틸-이소니코티닐 아자이드로부터 제조된다.

B8. 2-에틸-4-이소시아나토-6-메틸-피리딘.

표제 화합물을 실시예 B7에 기술된 방법을 이용하여, 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산 tert-부틸에스테르(실시예 B7.1.)와 에틸브로마이드로부터 제조된다.

B9. 4-이소시아나토-2-메틸-6-프로필-피리딘.

표제 화합물을 실시예 B7에 기술된 방법을 이용하여, 2-클로로-6-메틸-이소니코틴산 tert-부틸에스테르(실시예 B7.1.)와 프로필브로마이드로부터 제조된다.

B10. 벤질-(4-이소시아나토-피리딘-2-일)-메틸-아민.

B10.1. 2-(벤질-메틸-아미노)-이소니코틴산

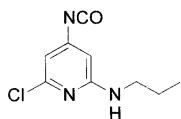
2-클로로-피리딘-4-카르복실산(300 mg, 1.9 mmol), 벤질메틸아민(230 mg, 1.9 mmol), 트리에틸아민(192 mg, 1.9 mmol)의 혼합물을 120°C에서 12시간동안 가열한다. 잔류물은 CH₂Cl₂(30 mL)에 용해시키고 1M aq. NaOH(3 x 5 mL)로 추출한다. 수층은 12N aq. HCl로 pH 1-2로 조정하고 EtOAc(6 x 5 mL)로 추출한다. 유기 추출물을 모으고 건조시키고 (MgSO₄) 중발시켜 표제 화합물을 수득한다.

B10.2. 2-(벤질-메틸-아미노)-이소니코티닐 아자이드.

표제 화합물은 실시예 B5.2에 기술된 방법을 이용하여, 2-메틸-6-펜에틸-이소니코틴산으로부터 제조된다.

B10.3. 벤질-(4-이소시아나토-피리딘-2-일)-메틸-아민.

표제 화합물은 실시예 B5.3에 기술된 방법을 이용하여, 2-메틸-6-펜에틸-이소니코티닐 아자이드로부터 제조된다.

B11. (6-클로로-4-이소시아나토-피리딘-2-일)-프로필-아민.

B11.1. 2-클로로-6-프로필아미노-이소니코틴산

n-프로필아민(590 mg, 10 mmol)과 2,6-디클로로이소니코틴산(192 mg, 1 mmol)의 혼합물은 스크루 캡 바이알에서 110°C에서 48시간동안 가열한다. 과량의 아민은 중발시키고, 혼합물을 2M aq. HCl(30 mL)에 부어 넣고 CH₂Cl₂(3x30 mL)

로 세척하며, 유기 추출물은 모으고 건조시키며(Na_2SO_4) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 $\text{MeOH}(1 \text{ mL})$ 에 부유시키고 1M aq. $\text{HCl}(10 \text{ mL})$ 로 희석한다. 혼탁액은 60°C 에서 가열하고, 형성된 침전물을 여과하고 $\text{HCl}(10 \text{ mL})$ 과 물($3\times 10 \text{ mL}$)로 세척하며, 고체는 HV에서 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

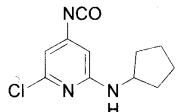
B11.2. 2-클로로-6-프로필아미노-이소니코티닐 아자이드.

표제 화합물은 실시예 B5.2에 기술된 방법을 이용하여, 2-클로로-6-프로필아미노-이소니코틴산으로부터 제조된다.

B11.3. (6-클로로-4-이소시아나토-피리딘-2-일)-프로필-아민.

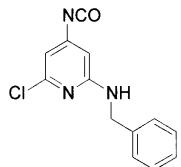
표제 화합물은 실시예 B5.3에 기술된 방법을 이용하여, 2-클로로-6-프로필아미노-이소니코티닐 아자이드로부터 제조된다.

B12. (6-클로로-4-이소시아나토-피리딘-2-일)-사이클로펜틸-아민.



표제 화합물은 실시예 B11에 기술된 방법을 이용하여, 사이클로펜틸아민과 2,6-디클로로이소니코틴산으로부터 제조된다.

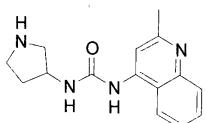
B13. 벤질-(6-클로로-4-이소시아나토-피리딘-2-일)-아민.



표제 화합물은 실시예 B11에 기술된 방법을 이용하여, 벤질아민과 2,6-디클로로이소니코틴산으로부터 제조된다.

중간물질의 제조. 실시예 C.

C1. 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소.



C1.1. 3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르.

$\text{MeOH}(20 \text{ mL})$ 에 녹인 3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(실시예 A2, 820 mg, 4.4 mmol)와 1,3-비스-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소(실시예 B2, 1.51g, 4.4 mmol)의 혼탁액은 환류에서 15시간동안 가열한다. 혼합물은 실온으로 냉각하고 sat. Na_2CO_3 -용액(30 mL)에 부어넣는다. 수상은 $\text{CH}_2\text{Cl}_2(4\times 50 \text{ mL})$ 로 추출하고, 유기 추출물은 1M- NaH_2PO_4 (50 mL)와 염수(50 mL)로 세척하고 건조시키고 증발시킨다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 - MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

C1.2. 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소 디하이드로클로라이드.

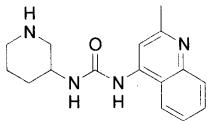
디옥산(10 mL)에 녹인 3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(실시예 C1.1, 740 mg, 2 mmol) 용액은 디옥산(2 mL)에 녹인 4M-HCl로 3시간동안 처리한다. 백색 침전물을 여과하고 에테르로 세척하고 건조시켜 디하이드로클로라이드 염으로 표제 화합물을 수득한다.

C1.3. 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소.

MeOH(2 mL)에 녹인 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소 디하이드로클로라이드(실시 예 C1.2, 343.3 mg, 1 mmol) 용액은 1M-NaOH(10 mL)에 첨가하고, 수상은 CH₂Cl₂(4x20 mL)로 추출한다. 유기 추출물은 건조시키고 (Na₂SO₄) 여과하고 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

대안으로, 표제 화합물은 실시 예 54에 기술된 방법을 이용하여, 1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소(실시 예 20-22)의 수소화(반응)로 라세미 또는 거울상이성질에서 순수한 형태로 제조할 수 있다.

C2. 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피페리딘-3-일-요소.

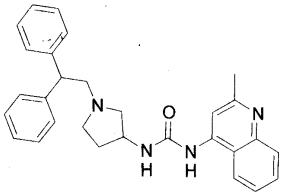


표제 화합물은 실시 예 C1에 기술된 방법을 이용하여, 3-아미노-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(실시 예 A4)와 1,3-비스-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소(실시 예 B2)로부터 제조된다.

최종 산물의 제조

실시 예 1.

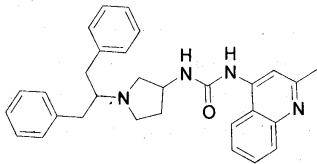
1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.



전성 THF(1.5 mL)에 녹인 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소 디하이드로클로라이드(실시 예 C1.2, 51.5 mg, 0.15 mmol), TEA(70 μL, 0.5 mmol), NaBHAc₃(67 mg, 0.32 mmol), 디페닐아세트알데하이드(36 μL, 0.20 mmol)의 용액은 실온에서 15시간동안 교반하고, 이후 용매를 증발시키고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

실시 예 2.

1-[1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.

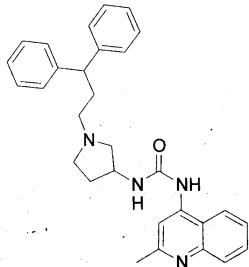


전성 THF(1.5 mL)에 녹인 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소 디하이드로클로라이드(실시 예 C1.2, 51.5 mg, 0.15 mmol), TEA(70 μL, 0.5 mmol), NaBHAc₃(67 mg, 0.32 mmol), 디벤질케톤(42.1 mg, 0.2 mmol)의 용액은 실온에서 15시간동안 교반하고, 이후 용매를 증발시키고 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

아래의 실시예는 각각 실시 예 1 또는 실시 예 2에 기술된 방법을 이용하여, 실시 예 C1.2의 적절한 입체이성질체 또는 라세미 혼합물 및 상업적으로 가용한 알데하이드 또는 케톤으로부터 제조된다.

실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
1.	1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.78	451.15
2.	1-[1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.79	465.26
3.	1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-펜에틸-피롤리딘-3-일)-요소	0.71	375.22
4.	1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-[1-(3-페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소	0.73	389.22

5.	1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-나프탈렌-1-일메틸-피롤리딘-3-일)-요소	0.73	411.19
6.	1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-나프탈렌-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-요소	0.73	411.21
7.	1-(1-비페닐-4-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.76	437.21
8.	1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-[1-(4-페닐-사이클로메틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.71	429.39
9.	1-[(R)-1-(1-메틸-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.71	465.42
10.	1-[(S)-1-(1-메틸-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.71	465.24

실시예 11.1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.

실시예 11.1.

1-[1-(3,3-디페닐-프로피오닐)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.

CH₂Cl₂(20 mL)에 녹인 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소 디하이드로클로라이드(실시예 C1.2, 172 mg, 0.5 mmol), 3,3-디페닐프로피온산(135.8 mg, 0.6 mmol), HOBr(81 mg, 0.6 mmol), TEA(0.28 mL, 2 mmol), 촉매량 DMAP의 냉각(0°C) 혼합물에 EDC(115 mg, 0.6 mmol)를 첨가한다. 혼합물은 실온에서 48시간동안 교반한다. 혼합물은 sat. aq. Na₂CO₃(25 mL)으로 급랭시키고, 상은 분리하고, 수상은 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하고 증발시켜 비정제 표제 화합물을 수득한다.

실시예 11.2.

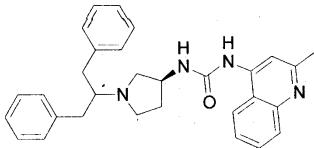
1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.

비정제 1-[1-(3,3-디페닐-프로피오닐)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소(실시예 11.1.)는 THF(5 mL)에 용해시키고 THF(20 mL)에 녹인 LiAlH₄(100 mg, 2.5 mmol)의 냉각(0°C) 혼탁액에 첨가한다. 혼합물은 15시간동안 실온으로 데운다. 반응 혼합물은 EtOAc(100 mL)와 MeOH(5 mL)에 조심스럽게 첨가하고, 이후 sat. aq. NaHCO₃(2 mL)을 첨가한다. 혼합물은 여과하고, 필터링어리는 MeOH(2 x 50 mL)로 세척하며, 여과액은 증발시킨다. 잔류물은 최소량의 MeOH에 집어넣고 CH₂Cl₂로 희석하며 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하며 증발시킨다. 잔류물은 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

아래의 실시예는 실시예 11에 기술된 방법을 이용하여, 실시예 C1.2. 또는 실시예 C2. 및 상업적으로 가용한 카르복실산으로부터 제조된다.

실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
11.	1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.73	465.16
12.	1-[1-(2,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.73	465.18
13.	1-[1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.69	467.16
14.	1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피페리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.71	465.43
15.	1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피페리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.74	479.26

실시예 16.1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.



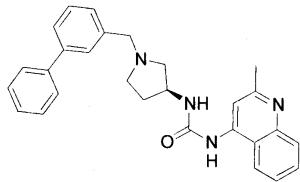
MeOH(2 ml)에 녹인 (S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민(실시예 A7, 70 mg, 0.25 mmol)과 1,3-비스-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소(실시예 B2, 86 mg, 0.25 mmol)의 혼탁액은 환류에서 15시간동안 가열한다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

아래의 실시예는 실시예 16에 기술된 방법을 이용하여, 실시예 A1. 또는 실시예 A5.-A18.의 적절한 입체이성질체 또는 라세미 혼합물 및 실시예 B2.로부터 제조된다.

실시 예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
16.	1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.73	465.27
17.	1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.73	465.20
18.	1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.73	465.22
19.	1-[(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.73	465.23
20.	(R)-1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.62	361.16
21.	(S)-1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.62	361.14
22.	1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.69	361.14
23.	1-[(S)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.68	467.24
24.	1-[(R)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.68	467.24
25.	1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일메틸]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	1.08	479.45
26.	1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일메틸]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	1.08	479.45
27.	N,N-디에틸-4-(S)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드	0.77	564.25
28.	N,N-디에틸-4-(R)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드	0.77	564.31
29.	N,N-디에틸-4-(S)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드	0.73	536.24
30.	N,N-디에틸-4-(R)-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드	0.72	536.47

실시예 31.

1-(1-비페닐-3-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.



실시예 31.1.

3-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일메틸-벤젠보론산.

표제 화합물은 실시예 1에 기술된 방법을 이용하여, 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소(실시예 C1.)와 3-포밀-벤젠보론산으로부터 제조된다.

실시예 31.2.

1-(1-비페닐-3-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.

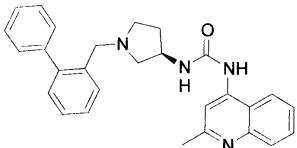
3-3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일메틸-벤젠보론산(139 mg, 0.34 mmol), 3M-aq. K₃PO₄(1 ml), 브로모벤젠(63 mg, 0.4 mmol), 디옥산(2 ml)의 혼합물은 아르곤으로 포화시키고 테트라카이스-(트리페닐포스핀)-팔라

듐(20 mg, 1.7 mmol)을 첨가한다. 혼합물은 100°C에서 15시간동안 가열하고 실온으로 냉각하며 sat. aq. Na₂CO₃(10 mL)으로 급랭시키고 CH₂Cl₂(3 x 15 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
31.	1-(1-비페닐-3-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.70	437.29

실시예 32.

1-((S)-1-비페닐-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소.



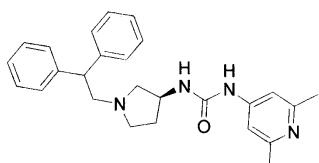
THF(4 mL)에 녹인 1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소 디하이드로클로라이드(실시예 C1.2, 172 mg, 0.5 mmol), 2-페닐벤질브로마이드(148.3 mg, 0.6 mmol), TEA(0.28 mL, 2 mmol)의 혼합물은 65°C에서 15시간동안 교반한다. 혼합물은 sat. aq. Na₂CO₃(25 mL)으로 급랭시키고 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하고 증발시킨다. 잔류물은 HPLC로 정제하여 비정제 표제 화합물을 수득한다.

아래의 실시예는 실시예 32에 기술된 방법을 이용하여, 실시예 C1.의 적절한 입체이성질체 및 상업적으로 사용 가능한 브로마이드로부터 제조된다.

실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
32.	1-((S)-1-비페닐-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.69	437.16
33.	1-[(S)-1-(3-시아노-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.74	490.23
34.	1-[(R)-1-(3-시아노-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소	0.74	490.25

실시예 35.

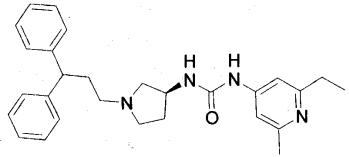
1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소.



디옥산(2 mL)에 녹인 (S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민(실시예 A5., 66.6 mg, 0.25 mmol), TEA(35 μL, 0.25 mmol), 1,3-비스-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-요소(실시예 B4., 67.5 mg, 0.25 mmol)의 혼탁액은 환류에서 24시간 동안 가열한다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

아래의 실시예는 실시예 35에 기술된 방법을 이용하여, 실시예 A5.-A12. 및 실시예 B2.로부터 제조된다.

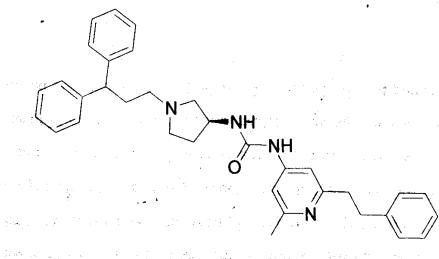
실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
35.	1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.68	415.41
36.	1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-요소	0.70	429.41
37.	1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-요소	0.71	429.42
38.	1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.66	431.18
39.	1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(R)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.66	431.22
40.	1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소	0.71	429.22
41.	1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소	0.71	429.24

실시예 42.1-[*(S*)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-피리딘-4-일)-요소.

CH_2Cl_2 에 녹인 (*S*)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일아민(실시예 A9., 70 mg, 0.25 mmol) 용액에 톨루엔(2 mL)에 녹인 2-에틸-4-이소시아나토-6-메틸-피리딘(실시예 B8., 0.3 mmol)의 새로 준비된 용액을 첨가한다. 혼합물은 20°C에서 15시간동안 교반한다. 용매를 증발시키고 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

아래의 실시예는 실시예 42에 기술된 방법을 이용하여, 실시예 A5.-A10. 및 실시예 B5.-B10.로부터 제조된다.

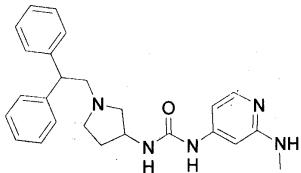
실시 예 번호	실시예	t_R	[M+H] ⁺
42.	1-[<i>(S</i>)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-피리딘-4-일)-요소	0.72	443.25
43.	1-[<i>(S</i>)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-피리딘-4-일)-요소	0.72	443.24
44.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-피리딘-4-일)-요소	0.70	429.22
45.	1-[<i>(S</i>)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-[2-메틸-6-((<i>E</i>)-스티릴)-피리딘-4-일]-요소	0.80	517.45
46.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-2-[<i>(E</i>)-2-(4-플루오르-페닐)-비닐]-6-메틸-피리딘-4-일-요소	0.79	521.42
47.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-피리딘-4-일)-요소	0.77	505.41
48.	1-[<i>(S</i>)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-피리딘-4-일)-요소	0.74	457.43
49.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-피리딘-4-일)-요소	0.71	443.39
50.	1-[<i>(S</i>)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-피리딘-4-일)-요소	0.73	457.42
51.	1-[2-(벤질-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-3-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.75	506.33

실시예 52.1-[*(S*)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-피리딘-4-일)-요소.

MeOH (10 mL)에 녹인 1-[*(S*)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-[2-메틸-6-((*E*)-스티릴)-피리딘-4-일]-요소(실시예 45., 10.4 mg, 0.02 mmol), Pd-C 10 %(10 mg)의 혼탁액은 수소 대기하에 15시간동안 교반한다. 촉매는 여과하고, 반응 혼합물은 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

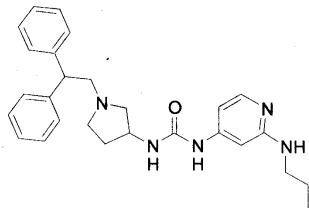
아래의 화합물은 유사한 방식으로 제조된다.

실시 예 번호	실시예	t_R	[M+H] ⁺
52.	1-[<i>(S</i>)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-피리딘-4-일)-요소	0.79	519.50
53.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-2-[2-(4-플루오르-페닐)-에틸]-6-메틸-피리딘-4-일-요소	0.78	523.48

실시예 54.1-[*(S*)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-요소.

MeOH(10 mL)에 녹인 1-[2-(벤질-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-3-[*(S*)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소(실시예 51., 151.7 mg, 0.3 mmol), Pd-C 10 %(50 mg)의 혼탁액은 수소(7 bar)하에 실온에서 72시간동안 교반한다. 촉매는 여과하고, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물은 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
54.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸아미노-피리딘-4-일)-요소	0.67	416.36

실시예 55.1-[*(S*)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-프로필아미노-피리딘-4-일)-요소.

실시예 55.1.

1-(2-클로로-6-프로필아미노-피리딘-4-일)-3-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소.

표제 화합물은 실시예 42에 기술된 방법을 이용하여, *(S*)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일아민(실시예 A5.) 및 (6-클로로-4-이소시아나토-피리딘-2-일)-프로필-아민(실시예 B11.)로부터 제조된다.

실시예 55.2.

1-[*(S*)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-프로필아미노-피리딘-4-일)-요소.

표제 화합물은 실시예 52에 기술된 방법을 이용하여, 1-(2-클로로-6-프로필아미노-피리딘-4-일)-3-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소로부터 제조된다.

아래의 화합물은 유사한 방식으로 제조된다.

실시예 번호	실시예	t _R	[M+H] ⁺
55.	1-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-프로필아미노-피리딘-4-일)-요소	0.71	444.34
56.	1-(2-사이클로로펜틸아미노-피리딘-4-일)-3-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.74	470.22
57.	1-(2-벤질아미노-피리딘-4-일)-3-[<i>(S</i>)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소	0.74	492.35

실시예 58. 시험관내 생물학적 특성화

우로텐신 II의 작용에 대한 화학식 I 화합물의 저해 활성을 아래에 기술된 검사 과정을 이용하여 입증할 수 있다:

- 횡문근육종(rhabdomyosarcoma) 세포주에 대한 사람 [¹²⁵I]-우로텐신 II 결합의 저해

사람 [¹²⁵I]-우로텐신 II의 전체 세포 결합은 전체 세포 엔도텔린 결합 분석법(Breu V et al., In vitro characterization of Ro-46-2005, a novel synthetic non-peptide antagonist of ET_A and ET_B 수용체. FEBS Lett. 1993, 334, 210-214)으로부터 수정된 방법으로 사람-유래된 TE-671 횡문근육종 세포(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, cell line #ACC-263)를 이용하여 실시한다.

상기 분석은 폴리프로필렌 마이크로역가 평판(Nunc, CatNo 442587)에서 25 mM HEPES(Fluka, CatNo 05473), 1.0% DMSO(Fluka, CatNo 41644), 0.5%(w/v) BSA Fraction V(Fluka, CatNo 05473)를 함유하는 250 μ l DMEM(Dubecocco's modified eagle medium), pH 7.4(GIBCO BRL, CatNo 31885-023)에서 실시한다. 300,000개의 부유된 세포는 부드럽게 교반하면서 20 pM 사람 [¹²⁵I]우로텐신 II(Anawa Trading SA, Wangen, Switzerland, 2130Ci/mmol) 및 증가하는 농도의 라벨되지 않은 길항제와 함께 20°C에서 4시간동안 배양한다. 최소화 최대 결합은 각각 100 nM 라벨되지 않은 U-II를 함유하는 시료와 함유하지 않는 시료로부터 달성된다. 4시간 배양 기간이후, 세포는 GF/C 필터플레이트(Packard, CatNo 6005174)에 여과한다. 필터플레이트는 건조시키고, 이후 50 μ l 신틸레이션 칵테일(Packard, MicroScint 20, CatNo 6013621)을 각 웰에 첨가한다. 필터플레이트는 마이크로플레이트 계수기(Packard Bioscience, TopCount NXT)에서 계산한다.

모든 검사 화합물은 100% DMSO에 용해시키고 희석한다. 분석물에 첨가하기에 앞서 분석 완충액에 10배 희석한다. 분석 물에서 DMSO의 최종 농도는 1.0%인데, 이는 결합을 간섭하지 않는 것으로 밝혀졌다. IC₅₀ 값은 [¹²⁵I]사람 U-II의 특이적인 결합을 50% 저해하는 길항제의 농도로 정의된다. 특이적인 결합을 상기한 바와 같이, 최대 결합과 최소 결합의 차이이다. 라벨되지 않은 사람 U-II에서 0.206 nM의 IC₅₀ 값이 확인되었다. 본 발명의 화합물은 상기 분석에서 1 내지 1000 nM의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.

2) 분리된 쥐 흉대 동맥(thoracic aorta)에서 사람 우로테신 II-유도된 수축의 저해

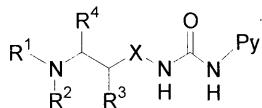
성체 월스터 쥐는 마취시키고 채혈한다. 흉대 동맥은 절제하고 절개하며 3-5 mm 고리로 절단한다. 내피는 내막 표면을 부드럽게 문질러 제거한다. 각 고리는 37°C로 유지되고 95% O₂와 5% CO₂로 포기된 Krebs-Henseleit 용액(mM 단위; NaCl 115, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.5, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, 글루코오스 10)으로 채워진 10 ml 분리된 실험조(organ bath)에 부유시킨다. 고리는 힘 변환기(force transducer)에 연결하고, 등장성 압력(isometric tension)을 기록한다(EMKA Technologies SA, Paris, France). 고리는 3g의 안정장력(resting tension)으로 잡아당긴다. 검사 화합물 또는 이의 담체와 함께 10분간 배양한 이후, 누적 용량의 사람 우로텐신 II(10^{-12} 내지 10^{-6} M)를 첨가한다. 검사 화합물의 기능적 저해 효능은 농도 비율, 다시 말하면 10^{-5} M 농도의 검사 화합물에 의해 유도된 EC₅₀의 우향화(shift of the right)를 산정하여 평가한다. EC₅₀은 반-극대 수축을 달성하는데 필요한 우로텐신의 농도이다. PA₂는 EC₅₀ 값에서 2배 이동을 유도하는 이론적인 길항물질 농도의 네거티브 로그이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화합식 1 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라ANDOMI, 부분입체이성질성 라ANDOMI의 혼합물 및 이들의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매 복합물, 형태학적 형태:

화학식 1



Py는 치환되지 않거나 2번, 6번 또는 8번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 독립적으로 단일-또는 이중-치환된 퀴놀린-4-일; 치환되지 않거나 7번 위치에서 저급 알킬로 단일치환된 [1,8]나프ти리딘-4-일; 또는 치환되지 않거나 2번과 6번 위치에서 이중치환된 피리딘-4-일(여기서, 2번 위치에서 치환체는 R⁵R⁶N-, 저급 알킬, 아릴-저급 알킬 또는 (E)-2-아릴-에텐-1-일이고, 6번 위치에서 치환체는 수소 또는 저급 알킬이다)을 나타내고;

X는 부재하거나 메틸렌기를 나타내고;

R¹은 수소; 저급 알킬; 아릴; 아릴-저급 알킬; 아릴로 이중치환된 저급 알킬; 또는 아릴로 이중치환되고 아릴기를 보유하는 탄소 원자에서 OH, CN 또는 CONR⁷R⁸로 추가로 치환된 저급 알킬을 나타내고;

R²는 R³과 결합하여 질소 원자를 보유하는 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, 이런 경우에 R⁴는 수소를 나타내거나; 또는

R^2 는 R^4 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 는 고리 원자로서 여기에 부착되고, 이런 경우에 R^3 은 수소를 나타내고;

R^2 와 R^3 사이에 또는 R^2 와 R^4 사이에 형성된 고리는 치환되지 않거나 저급 알킬, 아릴, 아릴-저급 알킬, 하이드록시 또는 아릴옥시로 단일 치환되고;

R^5 와 R^6 은 독립적으로 수소; 저급 알킬; 아릴; 아릴-저급 알킬을 나타내거나 질소 원자와 결합하여 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르풀린 고리를 형성하고;

R^7 과 R^8 은 독립적으로 수소; 저급 알킬; 아릴; 아릴-저급 알킬을 나타내거나 질소 원자와 결합하여 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르풀린 고리를 형성한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R^3 은 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^4 는 수소이고, Py, X, R^1 은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, R^4 는 R^2 와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R^2 는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R^3 은 수소이고, Py, X, R^1 은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, Py는 2번 또는 8번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 독립적으로 단일-또는 이중-치환된 퀴놀린-4-일이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, Py는 2번 위치에서 R^5R^6N- 로 치환된 피리딘-4-일이고, R^5 는 저급 알킬이고, R^6 은 아릴-저급 알킬이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, Py는 2번 위치에서 R^5R^6N- 로 치환된 피리딘-4-일이고, R^6 은 수소이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Py는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, Py는 2번과 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, Py는 2번 위치에서 아릴 저급-알킬로, 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R¹, R², R³, R⁴, X는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, R¹은 아릴로 이중치환된 저급 알킬이고, R², R³, R⁴, X, Py는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, R¹은 아릴로 이중치환되고 아릴기를 보유하는 탄소 원자에서 OH, CN 또는 CONR⁷R⁸로 추가로 치환된 저급 알킬이고, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, X, Py는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번 또는 8번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 독립적으로 단일-또는 이중-치환된 퀴놀린-4-일이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번 위치에서 R⁵R⁶N-로 치환된 피리딘-4-일이고, R⁶은 아릴-저급 알킬이고, R⁵는 저급 알킬이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번 위치에서 R⁵R⁶N-로 치환된 피리딘-4-일이고, R⁶은 수소이고, R¹과 R⁵는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번과 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번 위치에서 아릴 저급-알킬로, 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형, 6각형 또는 7각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, R¹은 아릴로 이중치환된 저급 알킬이고, Py는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번 위치에서 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬로 단일치환된 퀴놀린-4-일이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번 위치에서 R⁵R⁶N-로 치환된 피리딘-4-일이고, R⁶은 수소이고, R¹과 R⁵는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, Py는 2번과 6번 위치에서 저급-알킬로 이중치환된 피리딘-4-일이고, R¹은 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, X는 부재하고, R³은 R²와 결합하여 질소 원자를 보유하는 치환되지 않은 5각형 고리를 형성하고, R²는 고리 원자로서 여기에 부착되고, R⁴는 수소이고, R¹은 아릴로 이중치환된 저급 알킬이고, Py는 화학식 1에 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22.

제 1 항 내지 21 항중 어느 한 항에 있어서, 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-피롤리딘-3-일-요소

1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-펜에틸-피롤리딘-3-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-[1-(3-페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-나프탈렌-1-일메틸-피롤리딘-3-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-(1-나프탈렌-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-요소

1-(1-비페닐-4-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-3-[1-(4-페닐-사이클로메틸)-피롤리딘-3-일]-요소

1-[(R)-1-(1-메틸-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-메틸-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(2,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소

1-[1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[1-(2,2-디페닐-에틸)-피페리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[1-(3,3-디페닐-프로필)-피페리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 (R) -1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 (S) -1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-(1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(R)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일메틸]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-2-일메틸]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 NN -디에틸-4- (S) -3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드;
 NN -디에틸-4- (R) -3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드
 NN -디메틸-4- (S) -3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드
 NN -디메틸-4- (R) -3-[3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일-2,2-디페닐-부틸아마이드
 1-(1-비페닐-3-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-((S)-1-비페닐-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(3-시아노-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(R)-1-(3-시아노-3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-요소
 1-[(R)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-요소
 1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소
 1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소
 1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(R)-1-(2-하이드록시-2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-요소
 1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소
 1-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-3-[(R)-1-(3,3-디페닐-프로필)-피롤리딘-3-일]-요소
 1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-피리딘-4-일)-요소
 1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-피롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-피리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-페롤리딘-3-일]-3-(2-에틸-6-메틸-페리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-페롤리딘-3-일]-3-[2-메틸-6-((E)-스티릴)-페리딘-4-일]-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-2-[(E)-2-(4-플루오르-페닐)-비닐]-6-메틸-페리딘-4-일-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-페리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(1-벤질-2-페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-페리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-페리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-페롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-프로필-페리딘-4-일)-요소

1-[2-(벤질-메틸-아미노)-페리딘-4-일]-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-요소

1-[(S)-1-(3,3-디페닐-프로필)-페롤리딘-3-일]-3-(2-메틸-6-펜에틸-페리딘-4-일)-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-2-[2-(4-플루오르-페닐)-에틸]-6-메틸-페리딘-4-일-요소

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-(2-메틸아미노-페리딘-4-일)-요소;

1-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-3-(2-프로필아미노-페리딘-4-일)-요소

1-(2-사이클로펜틸아미노-페리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-요소

1-(2-벤질아미노-페리딘-4-일)-3-[(S)-1-(2,2-디페닐-에틸)-페롤리딘-3-일]-요소.

청구항 23.

고혈압, 죽상경화증, 협심증이나 심근 허혈, 울혈성 심부전, 심부전, 심장 부정맥, 신장 허혈, 만성 신장 질환, 신부전, 뇌졸중, 뇌혈관 연축, 뇌 허혈, 치매, 편두통, 뇌지주막하 출혈, 당뇨병, 당뇨성 동맥혈증, 당뇨성 신경병증, 연결 조직 질환, 경변증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 고소 폐 부종, 레이노 증상, 문맥 고혈압, 갑상선 기능이상, 폐 부종, 폐 고혈압 또는 폐 섬유증을 비롯한 우로텐신 II 또는 우로텐신 II 수용체와 연관되고 혈관 또는 심근 기능장애를 수반하는 질환의 치료를 위한 제 1 항 내지 22 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 통상적인 담체 물질과 어쥬번트를 함유하는 제약학적 조성물.

청구항 24.

풍선이나 스텐트 혈관재생술(angioplasty) 이후 재협착증, 암, 전립선 비대증, 발기 장애, 청력 상실, 흑내장, 만성 기관지염, 천식, 그램 네거티브 패혈증, 쇼크, 겹상적혈구 백혈병, 사구체신염, 신장통, 녹내장, 당뇨 합병증, 혈관이나 심장 수술 또는 장기 이식후의 합병증, 사이클로스포린 치료의 합병증, 통증, 약물 중독, 정신분열증, 알츠하이머병, 불안, 강박 행동, 간질성 발작, 스트레스, 우울증, 치매, 신경근육 질환 또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 제 1 항 내지 22 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 통상적인 담체 물질과 어쥬번트를 함유하는 제약학적 조성물.

청구항 25.

고혈압, 죽상경화증, 협심증이나 심근 허혈, 울혈성 심부전, 심부전, 심장 부정맥, 신장 허혈, 만성 신장 질환, 신부전, 뇌졸중, 뇌혈관 연축, 뇌 허혈, 치매, 편두통, 뇌지주막하 출혈, 당뇨병, 당뇨성 동맥혈증, 당뇨성 신경병증, 연결 조직 질환, 경변증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 고소 폐 부종, 레이노 증상, 문맥 고혈압, 갑상선 기능이상, 폐 부종, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 풍선이나 스텐트 혈관재생술(angioplasty) 이후 재협착증, 암, 전립선 비대증, 발기 장애, 청력 상실, 흑내장, 만성 기관지염, 천식, 그램 네거티브 패혈증, 쇼크, 겹상적혈구 백혈병, 사구체신염, 신장통, 녹내장, 당뇨 합병증, 혈관이나 심장 수술 또는 장기 이식후의 합병증, 사이클로스포린 치료의 합병증, 통증, 약물 중독, 정신분열증, 알츠하이머병, 불안, 강박 행동, 간질성 발작, 스트레스 또는 우울증의 치료를 위하여 다른 제약학적 활성 화합물과 병용되는 제 1 항 내지 22 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 26.

제 23 항 내지 25 항 중 어느 한 항에 제시된 질환의 치료를 위하여 ACE 저해물질, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, 바소프레신 길항제, 베타-아드레날린성 길항제, 알파-아드레날린성 길항제, 바소프레신 길항제, TNF알파 길항제, 페록시솜 증식제-활성제 수용체 조절물질에서 선택되는 다른 제약학적 활성 화합물과 병용되는 제 1 항 내지 22 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 27.

제 23 항 또는 24 항에 따른 제약학적 조성물을 투여하여 제 23 항 내지 25 항 중 어느 한 항에 제시된 질환으로 고생하는 환자를 치료하는 방법.

요약

본 발명은 신규한 1-피리딘-4-일 요소 유도체, 관련 화합물 및 제약학적 조성물의 제조에서 활성 성분으로서 이들의 용도에 관한다. 본 발명은 또한, 이들 화합물의 제조 공정, 이들 화합물 중에서 한가지 이상을 함유하는 제약학적 조성물 및 특히 신경호르몬 길항제로서 이들의 용도에 관한다.

색인어

1-피리딘-4-일 요소 유도체