(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[7]
C07D 311/58

(11) 공개번호 특2001-0024077
(43) 공개일자 2001년03월26일

(21) 출원번호 10-2000-7002823
(22) 출원일자 2000년03월17일
번역문제출일자 2000년03월17일
(86) 국제출원번호 PCT/SE1998/01603
(87) 국제공개번호 WO 1999/14212
(86) 국제출원출원일자 1998년09월09일
(87) 국제공개일자 1999년03월25일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀랜드 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쏘

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀랜드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 감비아 짐바브웨 인도네시아 유고슬라비아 시에라리온 크로아티아

(30) 우선권주장 9703377-3 1997년09월18일 스웨덴(SE)
(71) 출원인 아스트라제네카 악티에볼라그

스웨덴왕국 소더탈제 에스-151 85 바스트라 말라레함넨 9

(72) 발명자 베르그, 스테판

스웨덴 에스-151 85 쇠더텔제 아스트라제네카 악티에볼라그 알 앤드 디 쇠더텔제

니뢰프, 마틴

스웨덴 에스-151 85 쇠더텔제 아스트라제네카 악티에볼라그 알 앤드 디 쇠더텔제

로스, 스반테

스웨덴 에스-151 85 쇠더텔제 아스트라제네카 악티에볼라그 알 앤드 디 쇠더텔제

토르베르그, 세트-울로브

스웨덴 에스-151 85 쇠더텔제 아스트라제네카 악티에볼라그 알 앤드 디 쇠더텔제

(74) 대리인 주성민, 김영

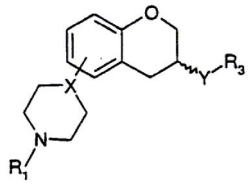
심사청구 : 없음

(54) 치환된 크로만 유도체

요약

본 발명은, 유리 염기의 형태의 하기 화학식 I의 신규한 피페리디닐- 또는 피페라지닐-치환된 디히드로-2H-1-벤조피란 유도체의 (R)-거울상이성질체, (S)-거울상이성질체 또는 라세미체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물, 그의 제조 방법, 상기 치료적 활성 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 상기 활성 화합물의 용도에 관한 것이다:

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 N 또는 CH이고;

Y는 NR_2CH_2, CH_2NR_2, NR_2CO, $CONR_2$, NR_2SO_2 또는 NR_2CONR_2이며, 여기서 R_2는 H 또는 C_1~C_6 알킬이고;

R_1은 H, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고;

R_3은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 또는 (CH_2)n-아릴이고, 여기서 아릴은 페닐 또는 N, O 및 S에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리이며, 이들은 R_4 및(또는) R_5로 1회 또는 2회 치환될 수도 있으며;

n은 0 내지 4이다.

대표도

도1

색인어

치환된 크로만 유도체, (R)-거울상이성질체, (S)-거울상이성질체, 라세미체, h5-HT1B 길항제

명세서

기술분야

본 발명은, 신규의 유리 염기 형태의 피페리디닐- 또는 피페라지닐-치환된 디히드로-2H-1-벤조피란 유도체의 (R)-거울상이성질체, (S)-거울상이성질체 또는 라세미체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물, 그의 제조 방법, 상기 치료적 활성 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 치료에서의 상기 활성 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 목적은, 인간을 포함한 포유동물에서의 치료적 용도의 화합물, 특히 h5-HT_{1B}-수용체 (이전에는 5-$HT_{1D\beta}$-수용체라고 불리웠음)로 명명되는 5-히드록시트립타민 수용체의 아족에 대해 선택적 효과를 갖는 화합물을 제공하는데 있다.

또한, 본 발명의 목적은 경구 투여후에 치료적 효과를 갖는 화합물을 제공하는데 있다.

배경기술

우울증, 불안증 등과 같은 여러 가지 중추 신경계 질환은 신경전달물질인 노르아드레날린 (NA) 및 5-히드록시트립타민 (5-HT) (이는 세로토닌으로 공지되어 있다)의 장애와 관련되는 것으로 보인다. 우울증의 치료에서 가장 빈번하게 사용되는 약물은 이러한 생리학적 작용물질의 하나 또는 모두의 신경전달을 개선시킴으로써 작용하는 것이라 생각된다. 5-HT 신경전달의 증가는 주로 우울한 기분 및 불안에 영향을 미치는 것으로 보이며, 반면 노르아드레날린 신경 전달의 증가는 우울증 환자에게서 발생하는 지체 증상에 영향을 미치는 것으로 보인다. 본 발명은 5-HT 신경전달에 대해 효과를 갖는 화합물에 관한 것이다.

세로토닌, 또는 5-HT 활성은 다수의 상이한 형태의 정신병적 장애에 관련되는 것으로 생각된다. 예를 들어, 5-HT 활성의 증가는 불안증과 관련되는데 반하여, 5-HT 방출의 감소는 우울증과 관련되는 것으로 생각된다. 또한, 세로토닌은 식사 장애, 위장 장애, 심장혈관 조절 장애 및 성기능 장애와 같은 다양한 상태에 연관되어 진다.

5-HT 수용체

5-HT의 여러가지 효과는, 세로토닌성 뉴론이 각종 호르몬, 예를 들어 코르티졸, 프롤락틴, β-엔도르핀, 바소프레신 등의 분비를 자극하는 사실에 관련될 수 있다. 이러한 각각의 상이한 호르몬의 분비는 특정한 원칙에 따라 여러 가지 상이한 5-HT (세로토닌)수용체 아형에 의해 조절되는 것으로 보여진다. 분자생물학 기술을 사용하여, 최근 이러한 수용체는 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 및 5-HT_7로 분류되었으며, 5-HT_1 수용체는 더욱 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} 및 5-HT_{1F} 아형으로 나뉘어진다. 각각의 수용체 아형은 상이한 세로토닌 작용에 관련되며 상이한 특성을 갖는다.

5-HT 전달의 조절

5-HT의 방출은 5-HT 수용체의 2 가지 상이한 아형에 의해 피드백-조절된다. 억제성의 5-HT_{1A} 자가수용체는 핵 봉선에서 세포체 상에 위치하며, 이는 5-HT에 의한 자극시에 5-HT 뉴론에서의 충동 전달을 저하시키고, 이에 의해 신경 말단에서 방출되는 5-HT를 감소시킨다. 억제성의 5-HT 수용체의 다른 아형인 h5-HT_{1B} 수용체 (설치류에서는 h5-HT_{1B} 수용체)는 5-HT 신경 말단상에 위치하며, 이는 5-HT의 방출량을 조절함으로써 5-HT의 시냅스 농도를 조정한다. 따라서, 이러한 말단 자가수용체의 길항제는, 시험관내 및 생체내 실험에서 증명된 바와 같이, 신경 충동에 의해 방출되는 5-HT의 양을 증가시킨다.

따라서, 말단 h5-HT_{1B} 자가수용체의 길항제를 사용하면 시냅스 5-HT 농도가 증가되고 5-HT 계에서의 전달이 향상된다. 즉, 항우울 효과를 생성하여, 우울증의 약제로서 유용하게 된다.

h5-HT_{1B} 수용체 아형의 다른 집단도 또한 존재한다. 이러한 후시냅스 수용체의 대부분은 다른 신경원 계의 신경 말단상에 위치하는 것으로 보인다 (따라서 헤테로수용체라고 불린다). h5-HT_{1B} 수용체는 억제 반응을 조정하기 때문에, 이러한 수용체 아형의 길항제는 또한 5-HT가 아닌 다른 신경전달물질의 방출을 증가시킬 수도 있다.

공지되어 있고 인정되어진 약리학적 시험에 따르면, h5-HT_{1B} 활성을 갖는 화합물은 완전한 작용물질, 부분적 작용물질 및 길항제로 나뉘어질 수 있다.

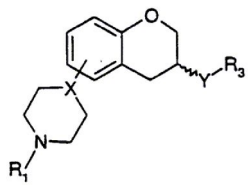
발명의 상세한 설명

발명의 개시

본 발명의 목적은 h5-HT_{1B} 수용체에 대해 선택적인 효과, 바람직하게는 길항제 특성을 갖고 또한 양호한 생체이용성을 갖는 화합물을 제공하는데 있다. 예를 들어 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D_1, D_{2A}, D_3, α_1 및 α_2 수용체에서 선택되는 다른 수용체에 대한 효과도 연구되어 있다.

따라서, 본 발명은 유리 염기 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체, (S)-거울상이성질체 또는 라세미체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 제공하며, 이는 h5-HT_{1B} 수용체에 대해 높은 선택적인 효과를 갖고 또한 경구 투여후에 충분한 생체이용성을 나타낸다.

화학식 I



상기 식에서,

X는 N 또는 CH이고;

Y는 NR_2CH_2, CH_2NR_2, NR_2CO, $CONR_2$, NR_2SO_2 또는 NR_2CONR_2이며, 여기서 R_2는 H 또는 C_1~C_6 알킬이고;

R_1은 H, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고;

R_3은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 또는 (CH_2)n-아릴이고, 여기서 아릴은 페닐 또는 N, O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리로서, 이들은 R_4 및(또는) R_5로 1회 또는 2회 치환될 수 있으며;

R_4는 H, C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, 할로겐, CN, CF_3, OH, C_1~C_6 알콕시, NR_6R_7, OCF_3, SO_3CH_3, SO_3CF_3, $SO_2NR_6R_7$, 페닐, 페닐-C_1~C_6 알킬, 페녹시, C_1~C_6 알킬페닐, N,O,S,SO 및 SO_2 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리 {여기서, 치환기(들)은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, 페닐-C_1~C_6 알킬, $(CH_2)_mOR_9$ (여기서, m은 2 내지 6이고, R_9은 H, C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 또는 페닐-C_1~C_6 알킬이다) 및 COR_8에서 선택된다}, N,O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로방향족 고리 (여기서, 치환기(들)은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 및 페닐-C_1~C_6 알킬에서 선택된다), 또는 COR_8이며;

R_6는 H, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고;

R_7는 H, C_1~C_6 알킬, 또는 C_3~C_6 시클로알킬이며;

R_8은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, CF_3, NR_6R_7, 페닐, N,O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리, 또는 N, O, S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 고리이며;

R_5는 H, OH, CF_3, OCF_3, 할로겐, C_1～C_6 알킬 또는 C_1～C_6 알콕시이고;

n은 0 내지 4이다.

본 명세서에서, C_1～C_6 알킬은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. C_1～C_6 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, t-펜틸, 네오-펜틸, n-헥실 또는 i-헥실일 수 있다.

본 명세서에서, C_1～C_6 알콕시는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. C_1～C_6 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시, i-펜틸옥시, t-펜틸옥시, 네오-펜틸옥시, n-헥실옥시 또는 i-헥실옥시일 수 있다.

본 명세서에서, C_3～C_6 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실일 수 있으며, 바람직하게는 시클로헥실이다.

본 명세서에서, 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도일 수 있다.

본 명세서에서, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리이며, 푸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 티아졸릴 또는 티에닐일 수 있다. 헤테로방향족 고리는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

본 명세서에서, N, O, S, SO 또는 SO_2에서 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 고리는 임의로 카르보닐 작용기를 함유할 수도 있으며, 바람직하게는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릭 고리이고, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피페리도닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐일 수 있으며, 바람직하게는 피페리디노, 1-피페라지닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노 및 4-피페리돈-1-일이다.

본 발명의 바람직한 실시태양은 Y가 NHCO 또는 CONH, 즉 아미드인 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물중에서, R_3가 비치환된 페닐 또는 1회 또는 2회 치환된 페닐, 특히 오르토-, 메타- 또는 파라-치환된 페닐인 화합물, 특히 치환기 R_4가 페닐, 페닐-C_1～C_6 알킬, 시클로헥실, 피페리디노, 1-피페라지닐, 모르폴리노, CF_3, 4-피페리돈-1-일, n-부톡시 또는 COR_8 (식 중 R_8은 페닐, 시클로헥실, 4-피페리돈-1-일, 1-피페라지닐, 모르폴리노, CF_3, 피페리디노 또는 NR_6R_7이다) 인 화합물이 바람직하다.

치환기의 조합 예는 다음과 같다:

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 히드록시에틸-피페라지닐이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 히드록시에틸-피페라지닐이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 벤질옥시에틸-피페라지닐이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 (CH_2)-페닐인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 벤질옥시에틸-피페라지닐이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 COR_8이고, R_8이 모르폴리노인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 COR_8이고, R_8이 NR_6R_7, $R_6R_7CH_3$, C_2H_5 또는 C_3H_7인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 COR_8이고, R_8이 모르폴리노인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 피페라지닐이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐이고, R_4가 페닐, 페닐메틸 또는 페닐에틸이고, R_5가 H인 화합물;

X가 CH이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 피페리디노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 $(CH_2)_2$-페닐이고, R_4가 모르폴리노이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 피페라지닐이고, R_5가 H인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐이고, R_4가 COR_8이고, R_8이 시클로헥실인 화합물;

X가 N이고, Y가 $CONR_2$이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 페닐인 화합물;

X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_1이 H, CH_3, $C_{2H}H_5$ 또는 C_3H_7이고, R_2가 H이고, R_3가 CH_2-페닐인 화합물.

바람직한 화합물은 다음과 같다:

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-모르폴리노벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-피페리디노벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-부톡시벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메틸벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-N,N-디에틸아미노벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메톡시벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-피페리돈-1-일)벤즈아미드,

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(헥사히드로-1,4-디아제핀-5-온-1-일)벤즈아미드, 및

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-벤질피페라진-1-일)벤즈아미드.

본 발명의 화합물은 유리 염기 형태의 라세미체 또는 (R)- 또는 (S)-거울상이성질체이거나 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물이다. (S)-거울상이성질체 형태의 화합물이 바람직한 것으로 생각된다.

본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용되는 비-독성 산 부가염을 형성하기 위하여 유기 및 무기산을 모두 사용할 수 있다. 산의 일예로 황산, 질산, 인산, 옥살산, 염산, 포름산, 히드로브롬산, 시트르산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디아세틸타르타르산, 팔모산, 에탄디술폰산, 술팜산, 숙신산, 프로피온산, 글리콜산, 말산, 글루콘산, 피루브산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 아트라닐산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 4-히드록시벤조산, 3,4-디히드록시벤조산, 3,5-디히드록시벤조산, 3-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 술파닐산, 나프탈렌술폰산, 아스코르브산, 시클로헥실술팜산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산을 들 수 있다. 이러한 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 쉽게 제조된다.

본 발명의 화합물의 바람직한 용매화물은 수화물이다.

제약 제제

두 번째 측면에서, 본 발명은 임의로 희석제, 부형제 또는 불활성 담체와 함께, 유효 성분으로서 유리 염기 형태의 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체 또는 라세미체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 치료 유효량 포함하는(comprising) 제약 제제를 제공한다.

본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 통상 유리 염기로서의 활성 성분 또는 제약학적으로 허용되는 비-독성 산 부가염, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 락테이트, 아세테이트, 포스페이트, 술페이트, 술파메이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트 등을 제약학적으로 허용되는 투여 형태로 포함하는 제약 제제의 형태로 경구, 직장내 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여 형태는 고상, 반고상 또는 액상 제제일 수 있다. 통상 활성 물질은 제제의 0.1 내지 99 중량%를 차지하며, 더욱 구체적으로는 주사용 제제에 대해서는 0.5 내지 20 중량%, 경구 투여용으로 적절한 제제에 대해서는 0.2 내지 50 중량%를 차지한다.

경구 투여용의 투여 단위의 형태로 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 제제를 제조하기 위하여, 선택된 화합물을 고체 부형제, 예를 들어 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 예컨대 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제, 및 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합한 다음 정제로 압축할 수 있다. 코팅 정제를 원하는 경우, 상기와 같이 제조된 코어를 예를 들어 아라비아 고무, 젤라틴, 탈크, 이산화티탄 등을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 코팅할 수도 있다. 대안적으로는, 정제를 당업자에게 공지된 중합체로 코팅하고, 쉽게 휘발되는 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물에 용해시킬 수 있다. 상이한 활성 물질 또는 상이한 양의 활성 화합물을 함유하는 정제들을 쉽게 구분하기 위하여 코팅물에 염료를 첨가할 수도 있다.

연질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위하여, 활성 물질을 예를 들어 식물성유 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 상기 언급된 정제용 부형제, 예를 들어 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 전분 (예, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴), 셀룰로스 유도체 또는 젤라틴을 사용하여 활성 물질의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 액상 또는 반고상의 약물을 경질 젤라틴 캡슐내에 충진할 수 있다.

직장내 투여를 위한 투여 단위는 용액 또는 현탁액일 수 있거나, 또는 중성 지방 베이스와의 혼합물에 활성 물질을 함유하는 좌약의 형태로 제조될 수 있거나, 또는 식물성유 또는 파라핀 유와 혼합된 활성 물질을 함유하는 젤라틴 직장내 캡슐로 제조될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 시럽 또는 현탁액의 형태, 예를 들어 본 발명의 활성 물질의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%를 함유하는 용액의 형태일 수 있으며, 밸런스는 당 및 에탄올, 물, 글리세롤과 프로필렌 글리콜의 혼합물이다. 임의로, 이러한 액체 제제는 착색제, 향료, 사카린 및 증점제로서의 카르복시메틸-셀룰로스 또는 당업자에게 공지된 기타 부형제를 함유할 수도 있다.

비경구적 투여를 위한 주사용 용액은 수용성의 제약학적으로 허용되는 활성물질의 염의 수용액으로 제조될 수 있으며, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 10 중량%의 농도이다. 이러한 용액은 또한 안정화제 및(또는) 완충제를 함유할 수도 있으며, 통상적으로 여러 가지 투여 단위 앰풀로 제공될 수 있다.

인간의 치료에 있어서 본 발명의 화합물의 적절한 1 일 투여량은 경구 투여시 약 0.01 내지 100 mg/체중(kg)이고, 비경구 투여시 0.001 내지 100 mg/체중(kg)이다.

본 발명의 화합물은 5-HT 재흡수 억제제, 예컨대 플루옥세틴, 파록세틴, 시탈로프람, 클로미프라민, 세르트랄린, 아라프로클레이트 또는 플루복사민, 바람직하게는 파록세틴 또는 시탈로프람과의 조합으로 사용될 수 있다. 다른 가능한 조합은 본 발명의 화합물을 모노아민 옥시다제 억제제, 예컨대 모클로베미드, 트라닐시프라민, 브로파로미드 또는 페넬진, 바람직하게는 모클로베미드 또는 페넬진과 함께 사용하

는 것이다. 또 다른 가능한 조합은 WO 96/33710에 개시된 화합물과 같은 5-HA_{1A}길항제, 바람직하게는(R)-5-카르바모일-3-(N,N-디시클로부틸아미노)-8-플루오로-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란과 함께 본 발명의 화합물을 사용하는 것이다.

의약 및 제약학적 용도

또다른 측면에 있어서, 본 발명은 치료법에서 h5-HT_{1B} 길항제, 부분적 작용물질 또는 완전한 작용물질로서, 바람직하게는 길항제로서의 화학식 I의 화합물의 치료 용도 및 5-히드록시트립타민 매개 질환의 치료에 있어서의 용도를 제공한다. 이러한 장애의 예는, 우울증 (우울증, 대 우울성 에피소드, 정서이상, 계절적 감정의 장애, 이극성 장애의 침울기), 불안증 (강박반응장애, 임장공포증을 갖거나 갖지않는 공황장애, 사회공포증, 특이공포증, 일반적인 불안증, 외상후 스트레스 장애), 인격 장애(충동조절장애, 모발발거증), 비만, 식욕 부진, 대식증, 월경전 증후군, 성기능 장애, 알콜 중독, 니코틴 중독, 자폐증, 주의력 부족, 활동항진 장애, 편두통, 기억 장애 (연령과 관련된 기억 손상, 조로 및 노년성 치매), 병적 공격, 정신 분열증, 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 발작, 운동 장애, 파킨슨병, 체온조절 장애, 통증 및 고혈압과 같은 CNS 에서의 장애이다. 히드록시트립타민에 의해 매개되는 장애의 다른 예는 요실금, 혈관 경련 및 종양(예, 폐 암종)의 증식 억제이다.

제조방법

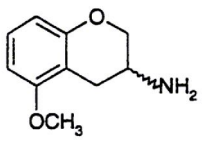
본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 방법에 대한 하기 설명에 걸쳐, 적절하다면, 유기 합성 분야의 숙련가에게 쉽게 이해될 수 있는 방식으로 적절한 보호기를 여러 반응물 및 중간체에 첨가하고 이어서 그로부터 제거할 수 있는 것으로 이해된다. 적절한 보호기의 예 뿐만 아니라 이러한 보호기를 사용하기 위한 통상적인 절차는 예를 들어 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis" T.W.Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991]에 기재되어 있다.

중간체의 제조 방법

1. Y가 NR_2CO이고 X가 N인 경우

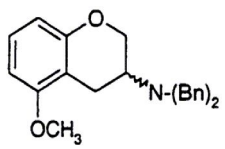
(i) 라세미체 (문헌 [Thorberg, S-O.; Hall, H.; Akesson,C.; Svensson, K.; Nilsson, J.L.G. Acta Pharm. Suec. 1987, 24(4), 169-182]에 기재됨) 또는 거울상이성질체 (특허출원 WO 93/07135호에 기재됨)로서의 하기 화학식 II의 화합물의 벤질화를 적절한 벤질화 시약, 예를 들어 벤질 브로마이드, 벤질 클로라이드와 같은 벤질 할라이드, 또는 활성화 알콜, 예를 들어 벤질-메실레이트 또는 토실레이트와의 반응에 의해 수행하여 하기 화학식 III의 화합물을 수득한다. 반응은 +20 ℃ 내지 +150 ℃범위내의 반응 온도에서 적절한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤 또는 아세토니트릴중에서 적절한 염기, 예를 들어 NaOH, $NaHCO_3$, K_2CO_3 또는 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민과 함께 화합물 II의 염 또는 염기를 사용함으로써 수행될 수 있다. 적절한 촉매, 예를 들어 요오드화 칼륨 또는 요오드화 나트륨이 존재하면 반응 속도가 증가될 수 있다.

화학식 II



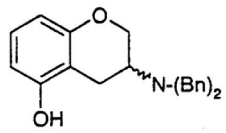
(ii) 하기 화학식 III의 화합물의 탈메틸화는 상기 화합물을 적절한 용매중에서 수성 HBr, HI, HBr/CH_3COOH, BBr_3, $AlCl_3$, 피리딘-HCl과 같은 산성 시약으로 처리하거나 또는 $CH_3C_6H_4S^-$ 또는 $C_2H_5S^-$와 같은 염기성 친핵 시약으로 처리함으로써 수행될 수 있으며, 화학식 IV의 화합물이 수득된다. 적절한 용매는 염화메틸렌 또는 클로로포름일 수 있고 반응 온도는 -78 ℃ 내지 +60 ℃이다.

화학식 III

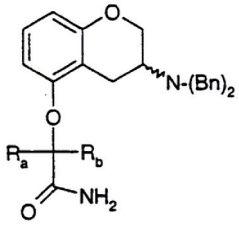


(iii) 하기 화학식 IV의 화합물의 하기 화학식 V의 화합물로의 전환은 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시킴으로써 수행될 수 있다. K_2CO_3, Na_2CO_3, KOH, NaOH, BuLi 또는 NaH와 같은 염기와의 반응에 의해 수득된 화학식 IV의 화합물의 염을 사용하여 방법을 수행할 수도 있다. 반응은 적절한 용매, 예를 들어 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 벤젠 또는 석유 에테르와 같은 비양성자성 용매중에서 수행될 수 있으며, 반응은 +20 ℃내지 +150 ℃범위에서 일어날 수 있다.

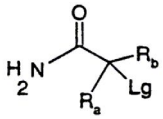
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



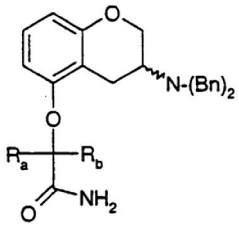
상기 식에서,

Lg는 이탈기, 예를 들어 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 또는 p-톨루엔술포닐옥시기와 같은 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기를 나타내고,

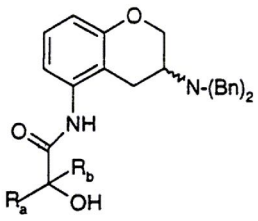
R_a 및 R_b는 수소 또는 메틸과 같은 저급 알킬기이다.

(iv) 하기 화학식 V의 화합물의 화학식 VII의 화합물로의 재배열은 +20 ℃ 내지 +150℃ 범위내의 반응 온도에서 적절한 용매, 예를 들어 비양성자성 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, 디옥산, 1,1,3,3-테트라메틸우레아, 테트라히드로푸란 또는 헥사메틸포스포릭 트리아미드중에서 적절한 염기, 예를 들어 K_2CO_3, KOH, tert-부톡시화 칼륨 또는 NaH를 사용하여 수행될 수 있다. 용매중에 적절한 농도의 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미돈 또는 헥사메틸포스포린산 트리아미드와 같은 보조-용매가 존재하면 반응 속도를 증가시킬 수 있다.

<화학식 V>



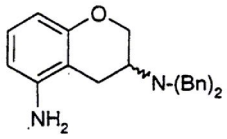
화학식 VII



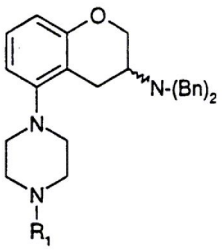
(v) 화학식 VII의 화합물의 화합물 VIII로의 가수분해는, 적절한 용매, 예를 들어 물, 에탄올, 메탄올 또는 이들의 혼합물중에서 H_2SO_4, HCl 또는 HBr과 같은 산을 사용하는 산성 조건하에서 수행될 수 있고, 반응은 +20 ℃ 내지 +100 ℃에서 일어날 수 있으며, 또는 적절한 용매, 예를 들어 물, 에탄올, 메탄올 또는 이들의 혼합물중에서 + 20 내지 +100 ℃범위의 반응 온도에서 NaOH 또는 KOH와 같은 염기를 사용하는 염기성 조건하에서 수행될 수도 있다.

(vi) 하기 화학식 VIII의 화합물의 화학식 IX의 화합물로의 전환은, 하기 반응 a) 또는 반응 b)에 의해 수행될 수 있다.

화학식 VIII

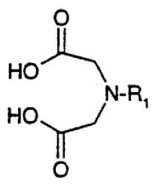


화학식 IX



a) 화학식 X의 화합물과의 반응:

화학식 X

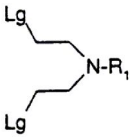


상기 식에서, R_1은 C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이다.

이 방법은 적절한 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 비양성자성/무수 용매중에서 N,N-카르보닐디이미다졸과 같은 결합제의 존재하에 수행될 수도 있으며 반응은 +20 ℃ 내지 +130 ℃에서 수행되었다. 반응 이후에 적절한 용매, 예를 들어 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란중에서 +20 ℃ 내지 환류 온도에서 이미드를 적절한 환원제, 예를 들어 $LiAlH_4$으로 환원시킨다.

b) 화학식 XI의 화합물과의 반응:

화학식 XI



상기 식에서,

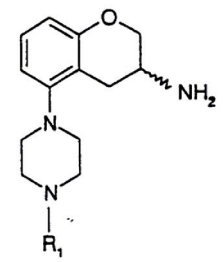
L_g은 이탈기, 예를 들어 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐, 또는 p-톨루엔술포닐옥시기와 같은 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기이고,

R_1은 수소, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬기이다.

이 방법은 에탄올, 부탄올, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 물과 아세토니트릴의 혼합물과 같은 적절한 용매중에서 K_2CO_3, $NaHCO_3$ 또는 KOH와 같은 적절한 염기를 사용하여 +20 ℃ 내지 +150 ℃의 반응 온도에서 수행될 수도 있다.

(vii) 화학식 IX의 화합물의 하기 화학식 XII의 화합물로의 전환은 a) 20 ℃ 내지 120 ℃의 반응 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 촉매를 사용하는 수소화, 또는 b) 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 포름산암모늄 및 Pd/C의 존재하에 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서의 탈벤질화에 의해 수행될 수 있다.

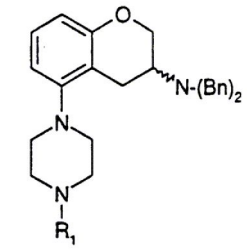
화학식 XII



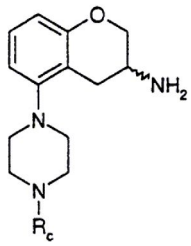
상기 식에서, R_1은 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다.

(viii) R_1이 수소인 화학식 IX의 화합물의 하기 화학식 XIII의 화합물로의 전환은 a) 20 ℃ 내지 120 ℃의 반응 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산 또는 에탄올 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 촉매를 사용하는 수소화, 또는 b) 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 포름산암모늄 및 Pd/C의 존재하에 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서의 탈벤질화에 의해 수행될 수 있다.

<화학식 IX>



화학식 XIII



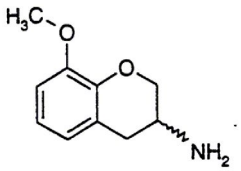
상기 식에서, R_c는 적합한 보호기를 나타낸다.

상기 반응 이후에, 적합한 용매, 예를 들면 염화메틸렌 또는 클로로포름 중에서 피페라진 고리를 -20 ℃ 내지 60 ℃의 온도에서 적합한 보호 시약, 예를 들면 디-tert-부틸-중탄산염 및 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 K_2CO_3에 의해 보호하여 상기 화학식 XIII의 화합물을 얻는다.

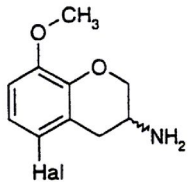
2. Y가 NR_2CO이고 X가 CH인 경우

(i) 라세미체 (문헌 [Thorberg S-O.; Hall H.; Akesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G.Acta Pharm. Suec. 1987, 24(4), 169-182]에 기재됨) 또는 에난티오머인 화학식 XIV의 화합물의 화학식 XV의 화합물을 얻기 위한 할로겐화는, Br_2, Cl_2, I_2, ICl, 또는 SO_2Cl_2와 같은 적합한 할로겐화제를 사용하여 방향족 친전자성 치환에 의해 수행될 수 있다. 반응은 적합한 용매, 예를 들면 아세트산, HCl/에탄올 또는 물 중에서, 적합한 염기, 예를 들면 아세트산나트륨과 같은 알칼리금속 아세트산염의 존재 또는 부재하에서, -20 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 수행될 수 있다.

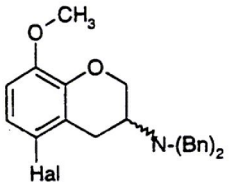
화학식 XIV



화학식 XV



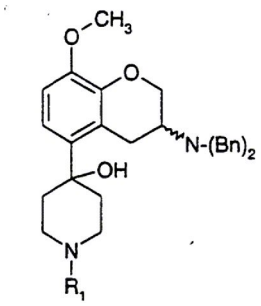
화학식 XVI



(ii) 라세미체 또는 에난티오머인 화학식 XV의 화합물의 화학식 XVI를 얻기 위한 벤질화는, 적합한 벤질화제, 예를 들면 브롬화벤질 또는 염화벤질과 같은 벤질할로겐화물과의 반응에 의해 수행될 수 있다. 반응은 적합한 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤 또는 아세토니트릴 중의 화학식 XV의 염 또는 염기를 트리에틸아민, NaOH, $NaHCO_3$ 또는 K_2CO_3와 같은 적합한 염기와 함께 사용하여 20 ℃ 내지

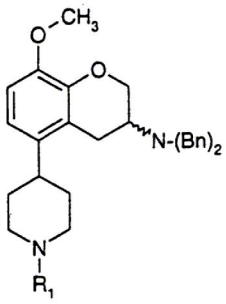
150 ℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 적합한 촉매, 예를 들면 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨과 같은 알칼리금속 할로겐화물의 존재는 반응 속도를 증가시킬 수 있다.

화학식 XVII



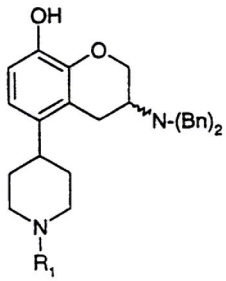
(iii) 화학식 XVI의 화합물의 R_1이 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 XVII의 화합물로의 전환은, 적합한 알킬리튬 또는 금속, 예를 들면 부틸리튬, 리튬 또는 마그네슘 터닝을 사용하면서 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 무수 용매 중에서 금속 할로겐 교환에 의해, 이어서 N-메틸-4-피페리돈과 같은 적합한 피페리돈으로 처리하고, 후속적인 적합한 마무리처리에 의해 수행될 수 있다. 반응은 -78 ℃ 내지 실온 범위의 반응 온도에서 수행될 수 있다.

화학식 XVIII



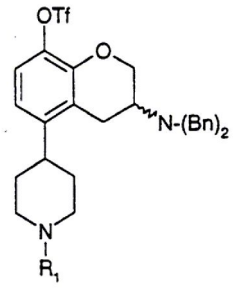
(iv) 화학식 XVII의 화합물은 테트라히드로푸란 또는 디에틸에테르와 같은 적합한 용매 중에서 붕수소화나트륨과 같은 적합한 환원제 및 CF_3COOH, CF_3SO_3H 또는 HCOOH와 같은 양성화제로 처리하여 상기 화학식 XVIII의 화합물로 환원될 수 있다. 반응은 0 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 수행될 수 있다.

화학식 XIX



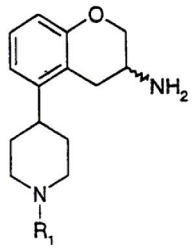
(v) 상기 화학식 XVIII의 화합물의 상기 화학식 XIX의 화합물로의 탈메틸화는, 상기 화합물을 적합한 용매 중에서 수성 HBr, HI, HBr/아세트산, BBr_3, $AlCl_3$, 피리딘-HCl과 같은 산성 시약 또는 $C_2H_5S^-$ 또는 $CH_3C_6H_4S^-$와 같은 염기성 친핵성 시약으로 처리하여 수행될 수 있다. 적합한 용매는 염화메틸렌 또는 클로로포름일 수 있고, 반응은 -78 ℃ 내지 60 ℃에서 수행될 수 있다.

화학식 XX



(vi) 화학식 XIX의 화합물의 상기 화학식 XX의 화합물로의 전환은, -78 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 2,4,6-콜리딘, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재하에 염화메틸렌 또는 사염화탄소와 같은 적합한 용매 중에서 트리플루오로메탄술폰산 무수물과 같은 화합물을 사용하여 수행될 수 있다.

화학식 XXI

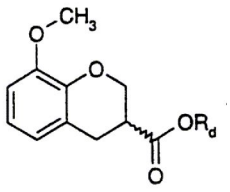


(vii) 상기 화학식 XX의 화합물의 상기 화학식 XXI의 화합물로의 전환은 a) 20 ℃ 내지 120 ℃의 반응 온도에서 아세트산 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈과 같은 촉매를 사용한 수소화, 또는 b) 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 포름산암모늄 및 Pd/C의 존재하에 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서의 반응에 의해 수행될 수 있다.

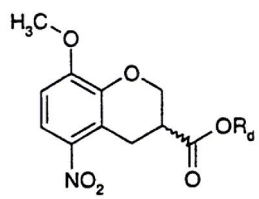
3. Y가 $CONR_2$이고 X가 N인 경우

(i) 라세미체 (문헌 [Thorberg S-O.; Hall H.; Akesson C.; Svensson K.; Nilsson J.L.G.Acta Pharm. Suec. 1987, 24(4), 169-182]에 기재됨) 또는 에난티오머인 하기 화학식 XXII의 화합물의 화학식 XXIII의 화합물을 얻기 위한 질소화는, -20 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 아세트산, 아세트산 무수물 또는 물 중에서 질산 또는 질산 및 황산과 같은 적합한 질화 시약을 사용하여 방향족 친전자성 치환에 의해 수행될 수 있다.

화학식 XXII



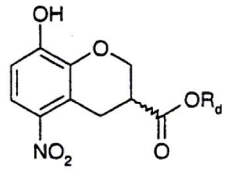
화학식 XXIII



상기 식에서, R_d는 C_1-C_6 알킬이다.

(ii) 상기 화학식 XXIII의 화합물의 하기 화학식 XXIV의 화합물을 얻기 위한 탈메틸화는, 화합물을 수성 HBr, HI, HBr/CH_3COOH, BBr_3, $AlCl_3$, 피리딘-HCl과 같은 산성 시약 또는 $CH_3C_6H_4S^-$ 또는 $C_2H_5S^-$와 같은 염기성 친핵성 시약으로 처리하여 수행될 수 있다. 적합한 용매는 염화메틸렌 또는 클로로포름일 수 있고, 반응은 -78 ℃ 내지 60 ℃에서 수행될 수 있다.

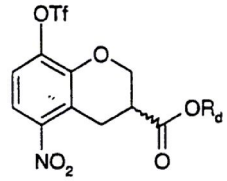
화학식 XXIV



상기 화학식 XXIII의 탈메틸화 중, 에스테르의 가수분해가 일어날 수 있고, 이어서 산 관능기는 당업자에게 공지된 방법에 의해 에스테르로 다시 전환될 수 있다 (문헌 [T.W.Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991] 참조).

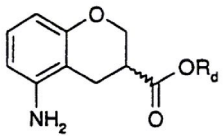
(iii) 상기 화학식 XXIV의 화합물의 하기 화학식 XXV의 화합물로의 전환은, -78 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 트리에틸아민, 피리딘 또는 2,4,6-콜리딘과 같은 적합한 염기의 존재하에 염화메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 적합한 용매 중에서 활성화 트리플루오로메탄술폰산 시약, 예를 들면 트리플루오로메탄술폰산 무수물과의 반응에 의해 수행될 수 있다.

화학식 XXV



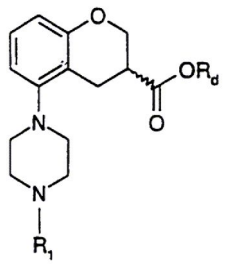
(iv) 상기 화학식 XXV의 화합물의 하기 화학식 XXVI의 화합물로의 전환은, a) 20 ℃ 내지 120 ℃의 반응 온도에서 에탄올, 메탄올 또는 아세트산과 같은 적합한 용매 중에서 팔라듐, 백금 또는 니켈 함유 촉매를 사용하여 수소화하거나, 또는 b) 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 트리에틸 암모늄 포르메이트 및 Pd/C와 같은 포름산암모늄의 존재하에 메탄올와 같은 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

화학식 XXVI

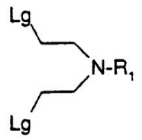


(v) 상기 화학식 XXVI의 화합물의 하기 화학식 XXVII의 화합물로의 전환은, 화학식 XI의 화합물을 반응시켜 수행될 수 있다.

화학식 XXVII



<화학식 XI>



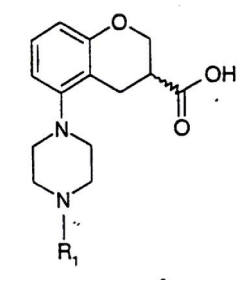
상기 식에서,

Lg는 이탈기, 예를 들면 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐, 또는 p-톨루엔술포닐옥시기와 같은 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기를 나타내고,

R_1은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다.

이 방법은 에탄올, 부탄올, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴 또는 물과 아세토니트릴의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들면 K_2CO_3, $NaHCO_3$ 또는 KOH에 의해 수행될 수 있고, 반응이 20 ℃ 내지 150 ℃에서 수행될 수 있다. 화학식 XXVI의 고리화 반응 중에, 에스테르의 가수분해가 일어날 수 있다.

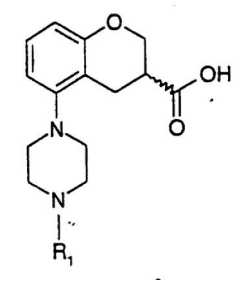
화학식 XXVIII



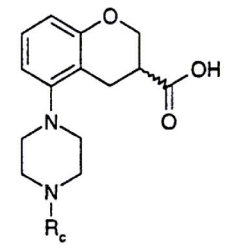
(vi) 화학식 XXVII의 화합물의 가수분해는, 20 ℃ 내지 환류 온도에서 H_2O, 에탄올, 메탄올, 아세트산 또는 이의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 H_2SO_4, HCl, HBr과 같은 산을 사용하는 산성 조건하에서, 또는 20 ℃ 내지 환류 온도에서 H_2O, 에탄올, 메탄올 또는 이의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에서 NaOH 또는 KOH와 같은 염기를 사용하는 염기성 조건하에서 수행되어 R_1이 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 XXVIII의 화합물이 얻어질 수 있다.

(vii) R_1이 수소일 때 화학식 XXVIII의 화합물을 R_c가 보호기인 화학식 XXIX의 화합물이 되도록 보호시키는 것은, -20 ℃ 내지 60 ℃의 온도에서 적합한 용매, 예를 들면 염화메틸렌 또는 클로로포름 중에서 디-tert-부틸-중탄산염과 같은 적합한 보호 시약과, 그리고 트리에틸아민 또는 K_2CO_3와 같은 적합한 염기와 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

<화학식 XXVIII>



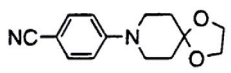
화학식 XXIX



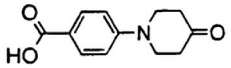
4.

(i) 화학식 XXX의 화합물의 화학식 XXXI의 화합물로의 전환은, a) 실온 내지 환류 온도의 반응 온도에서 NaOH 또는 KOH와 같은 적합한 염기의 존재하에 수성 메탄올 또는 수성 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 화학식 XXX의 화합물 중의 니트릴을 가수분해하고, 이어서 b) 실온 내지 환류 온도의 반응 온도에서 HCl 또는 HBr과 같은 적합한 산의 존재하에 수성 메탄올, 수성 에탄올 또는 물과 같은 적합한 용매 중에서 산성 조건하에 상기 형성된 아미드 및 케탈을 가수분해하여 수행될 수 있다.

화학식 XXX

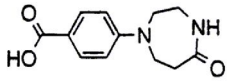


화학식 XXXI



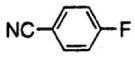
(ii) 화학식 XXXI의 화합물의 화학식 XXXII의 화합물로의 전환은, 0 ℃ 내지 50 ℃의 반응 온도에서 H_2SO_4 및 아세트산과 같은 적합한 산 및 산의 혼합물 중에서 나트륨 아지드와 같은 적합한 아지드와 반응시켜 수행될 수 있다.

화학식 XXXII

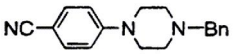


(iii) 화학식 XXXIII의 화합물의 화학식 XXXIV의 화합물로의 전환은, 50 ℃ 내지 150 ℃의 반응 온도에서 KOH 또는 K_2CO_3와 같은 적합한 염기의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 1-벤질피페라진과 반응시켜 수행될 수 있다.

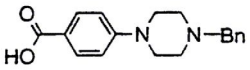
화학식 XXXIII



화학식 XXXIV

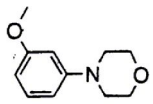


화학식 XXXV

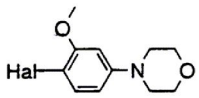


(iv) 화학식 XXXIV의 화합물의 화학식 XXXV의 화합물로의 가수분해는, 적합한 용매, 예를 들면 H_2O, 에탄올, 메탄올 또는 이의 혼합물 중에서 H_2SO_4, HCl 또는 HBr과 같은 산을 사용하여 산성 조건하에서 수행될 수 있고, 반응은 20 ℃ 내지 100 ℃에서, 적합한 용매, 예를 들면 H_2O, 에탄올, 메탄올 또는 이의 혼합물 중에서 NaOH 또는 KOH와 같은 염기를 사용하여 염기성 조건하에서 수행될 수 있고, 반응은 20 ℃ 내지 100 ℃에서 수행될 수 있다.

화학식 XXXVI



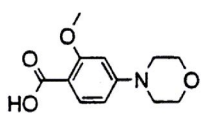
화학식 XXXVII



(v) 화학식 XXXVI의 화합물의 Hal이 브롬, 염소 또는 요오드인 화학식 XXXVII의 화합물로의 할로겐화는, 20 ℃ 내지 50 ℃의 반응 온도에서 아세트산과 같은 적합한 용매 중에서 ICl 또는 Br_2, Cl_2 또는 SO_2Cl_2와 같은 시약과 아세트산나트륨과 같은 적합한 염기에 의해 수행될 수 있다.

(vi) 화학식 XXXVII의 화합물의 화학식 XXXVIII의 화합물로의 전환은, 적합한 알킬 리튬 또는 금속, 예를 들면 부틸리튬, 리튬 또는 마그네슘 터닝을 사용하여 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 무수 용매 중에서 금속-할로겐 교환에 의해, 이어서 -78 ℃ 내지 실온의 반응 온도에서 이산화탄소로 처리하여수행될 수 있다.

화학식 XXXVIII



최종 생성물의 제조방법

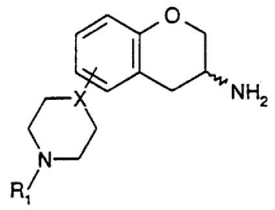
본 발명의 다른 목적은 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 방법 A(i), A(ii), A(iii), B(i), B(ii) 또는 C이다.

방법 A(i)

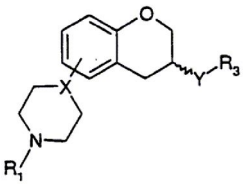
화학식 A의 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 제조

R_1이 C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고, Y가 NR_2CO이고, R_2가 수소이고, X 및 R_3가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 화학식 A의 화합물을 활성화된 카르복실산 R_3-$COLg_1$ (식 중, Lg_1은 이탈기, 예를 들어 염소와 같은 할로겐이다)으로 아실화하거나 또는 활성화 시약과 함께 카르복실산 R_3-COOH를 사용함으로써 아실화한다.

화학식 A



<화학식 I>



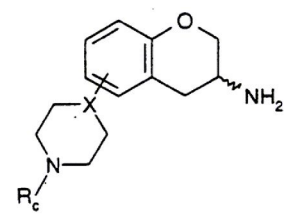
즉, 방법 A(i)에 따른 아실화는, -20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 적절한 용매중에서 적절한 염기, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민과 함께 적절한 활성화된 카르복실산 R_3-$COLg_1$ (식 중, R_3는 상기 정의된 바와 같고, Lg_1은 이탈기이다)을 사용하거나, 또는 +20 ℃ 내지 +150 ℃의 반응 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 적절한 용매중에서 N-메틸모르폴린과 같은 적절한 염기와 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 디페닐포스핀 클로라이드와 같은 활성화 시약과 함께 카르복실산 R_3-COOH (식 중, R_3는 상기 정의된 바와 같다)을 사용함으로써 수행될 수 있다.

방법 A(ii)

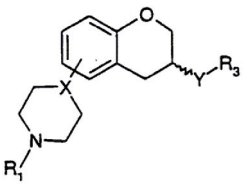
화학식 B의 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 제조

R_1이 수소이고, Y가 NR_2CO이고, R_2가 수소이고, R_c가 보호기이고, X 및 R_3가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 화학식 B의 화합물을 활성화된 카르복실산 R_3-$COLg_1$ (식 중, Lg_1은 이탈기, 예를 들어 염소와 같은 할로겐이다)으로 아실화하거나 또는 활성화 시약과 함께 카르복실산 R_3-COOH를 사용하고, 이어서 보호기 R_c를 제거함으로써 아실화한다.

화학식 B



<화학식 I>



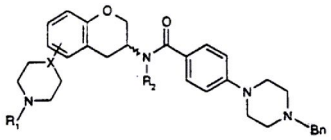
즉, 방법 A(ii)에 따른 아실화는, -20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 적절한 용매중에서 적절한 염기, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민과 함께 적절한 활성화된 카르복실산 R_3-$COLg_1$ (식 중, R_3는 상기 정의된 바와 같고, Lg_1은 이탈기이다)을 사용하거나, 또는 +20 ℃ 내지 +150 ℃의 반응 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 적절한 용매중에서 N-메틸모르폴린과 같은 적절한 염기와 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 디페닐포스핀 클로라이드와 같은 활성화 시약과 함께 카르복실산 R_3-COOH (식 중, R_3는 상기 정의된 바와 같다)을 사용하고, 이어서 +20 ℃ 내지 +60 ℃의 온도에서 트리플루오로아세트산과 같은 적합한 산과 함께 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 가수분해함으로보호기 R_c를 제거함으로써 수행될 수 있다.

방법 A(iii)

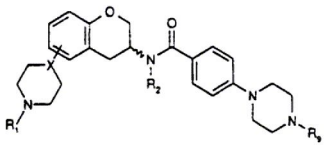
화학식 Ia의 화합물로부터 화학식 Ib의 화합물의 제조

R_1이 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, X 및 R_2가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같고, R_9이 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $(CH_2)_mOH$ (여기서, m은 2 내지 6임), 또는 COR_8인 경우에, 화학식 Ia의 화합물의 탈벤질화에 이어 a) 수소화, b) 알킬화, c) 알킬화 및 보호기의 제거, 또는 d) 아실화가 수행된다.

화학식 Ia



화학식 Ib



즉, R_9이 H인 경우, 상기 화학식 Ia의 화합물의 a) 수소화는 20 ℃ 내지 120 ℃의 반응 온도에서 아세트산 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈과 같은 촉매를 사용함으로써, 또는 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 포름산암모늄 및 Pd/C의 존재하에 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

R_9이 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬인 경우, 탈벤질화 후, R_1-Lg(여기서, Lg는 적합한 이탈기, 예를 들면 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐, 또는 p-톨루엔술포닐옥시기와 같은 알칸- 또는 아렌술포닐옥시기이고, R_1은 C_1-C_6 알킬임)와 같은 적합한 알킬화 시약을 사용하여 상기 b) 알킬화가 수행된다. 반응이 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤, 아세토니트릴 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH 또는 트리알킬아민 (예를 들면, 트리에틸아민)과 같은 적합한 염기에 의해 수행될 수 있다. 반응은 20 ℃ 내지 120 ℃의 온도에서, 또는 시아노붕수소화나트륨, 붕수소화나트륨과 같은 환원성 시약의 존재하에 R_1이 수소 또는 C_1-C_5 알킬인 화합물 R_1-CHO 또는 C_3-C_6 시클릭 케톤에 의한 환원성 알킬화 또는 H_2 및 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디옥산, 메탄올 또는 에탄올 중의 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈을 함유하는 적합한 촉매에 의한 촉매적인 환원성 알킬화에 의해 수행될 수 있다. p-톨루엔술폰산과 같은 양성자 공여체가 사용되어 이민/엔아민 형성을 촉매화할 수 있고, 아세트산과 같은 적합한 산에 의한 pH를 다소 산성으로 조절하여 반응 속도를 증가시킬 수 있다.

R_9이 $(CH_2)_mOH$이고 m이 2 내지 6인 경우에, 탈벤질화 이후에 $BnO(CH_2)_mLg$ (여기서, Lg는 적합한 이탈기, 예를 들면 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐, 또는 p-톨루엔술포닐옥시기와 같은 알칸 또는 아렌술포닐옥시기이고, R_1은 C_1-C_6 알킬이다)와 같은 적합한 알킬화 시약을 사용함으로써 상기 c) 알킬화가 수행된다. 반응은 N,N-디메틸포름아미드, 아세톤, 아세토니트릴 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들면 K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH 또는 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민에 의해 수행될 수 있고, 20 ℃ 내지 120 ℃의 온도에서 수행될 수 있다. 이 반응에 이어서 벤질기와 같은 보호기를 제거하고, 20 ℃ 내지 120 ℃의 반응 온도에서 아세트산 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈과 같은 촉매를 사용하여 수소화하거나, 또는 20 ℃ 내지 환류 온도의 반응 온도에서 포름산암모늄 및 Pd/C의 존재하에 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서 반응시킨다.

R_9이 COR_8인 경우, 탈벤질화 이후에 염화메틸렌, 클로로포름, 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민과 함께 적합한 활성 카르복실

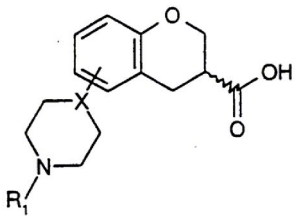
산, R_8COLg_1 (여기서, R_8은 상기 정의한 바와 같고, Lg_1은 할로겐, 예를 들면 염소와 같은 이탈기이다)을 사용하거나, 또는 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 카르복실산, R_6COOH (여기서, R_6은 상기 정의한 바와 같다)를 활성화 시약, 예를 들면 N,N'-카르보닐디이미다졸, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 염화디페닐포스핀산 및 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기과 함께 사용하여 상기 d) 아실화가 수행되고, 반응이 20 ℃ 내지 150 ℃의 온도에서 수행될 수 있다.

방법 B(i)

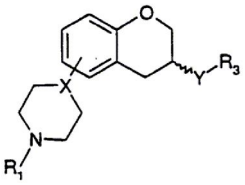
화학식 C의 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 제조

R_1이 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, Y가 $CONR_2$이고, X, R_2 및 R_3가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 화학식 C의 화합물의 활성화된 카르복실산을 아닐린 또는 아민 HNR_2R_3와 반응시킨다.

화학식 C



<화학식 I>



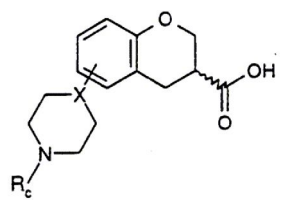
즉, 화학식 C의 화합물의 공정 B(i)에 따른 전환은 화합물의 산 관능기를 산 염화물과 같은 산 할로겐화물로서 활성화하거나 또는 적합한 용매, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 중에서 N,N'-카르보닐디이미다졸 또는 N,N-디시클로헥실카르보디이미드와 같은 활성화제를 사용하고, 이어서 적합한 아민 또는 아닐린 HNR_2R_3을 첨가함으로써 수행될 수 있고, 반응은 0 ℃ 내지 120 ℃에서 일어날 수 있다.

방법 B(ii)

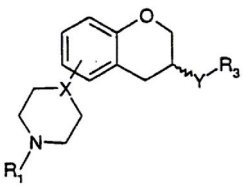
화학식 D의 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 제조

R_1이 수소이고, Y가 NR_2CO이고, R_c가 보호기이고, X, R_2 및 R_3가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 화학식 D의 화합물의 활성화된 카르복실산을 아닐린 또는 아민 HNR_2R_3와 반응시키고, 이어서 보호기 R_c를 제거한다.

화학식 D



<화학식 I>



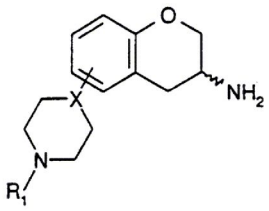
즉, 화학식 D의 화합물의 공정 B(ii)에 따른 전환은 화합물의 산 관능기를 산 염화물과 같은 산 할로겐화물로서 활성화하거나 또는 적합한 용매, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름, 톨루엔, N,N-디메틸포름아미드, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 중에서 N,N'-카르보닐디이미다졸 또는 N,N-디시클로헥실카르보디이미드와 같은 활성화제를 사용하고, 이어서 적합한 아민 또는 아닐린 HNR_2R_3을 첨가함으로써 수행될 수 있고 (반응은 0 ℃ 내지 120 ℃에서 일어날 수 있다), 이어서 20 ℃ 내지 60 ℃의 온도에서 적합한 산, 예를 들면 트리플루오로아세트산과 함께 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 가수분해와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 보호기 R_c를 제거함으로써 수행될 수 있다.

방법 C

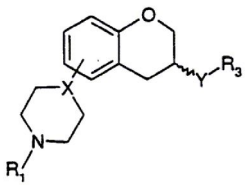
화학식 A의 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 제조

R_1이 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, Y가 NR_2CONR_2이고, R_2가 수소이고, X 및 R_3가 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 화학식 A의 화합물을 카르복실산, R_3COOH의 존재하에 적합한 아지드와 반응시킨다.

<화학식 A>



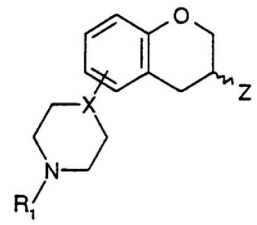
<화학식 I>



즉, 공정 C에 따른 반응은 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 카르복실산, R_3COOH (여기서, R_3은 상기 정의한 바와 같다)의 존재하에 디페닐포스포릴 아지드와 같은 적합한 아지드에 의해 수행될 수 있고, 반응은 20 ℃ 내지 환류 온도의 온도에서 수행될 수 있다.

중간체

본 발명의 다른 목적은 하기 화학식의 화합물이다.



상기 식에서,

X는 N 또는 CH이고,

Z는 NH_2 또는 COOH이고,

R_1은 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이다.

본 발명을 예를 들어 설명하나, 하기 실시예로 본 발명이 제한되지 않는다.

실시예

<실시예 1>

(R)-3-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(R)-3-아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (2.6 g, 14 밀리몰), K_2CO_3 (7.0 g, 51 밀리몰), 벤질브로마이드 (6.0 g, 35 밀리몰) 및 요오드화칼륨 촉매량을 질소하에서 아세토니트릴 (100 mL) 중에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 72 시간 동안 환류하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르와 2M NH_3 용액에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성상을 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 에테

르성 층을 합하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 진공하에서 제거하여 황색 오일상 잔류물을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (용리액: 염화메틸렌)에 의해 정제하여 표제 화합물 3.2 g (수율 64%)을 얻었다: EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 359 (91,M^+). HCl 염을 0 ℃에서 디에틸 에테르로부터 침전시키고, 이어서 에탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화하였다. 결정은 점성이고, 100 ℃에서 용융하기 시작하였고, 최종적으로 118 내지 120 ℃에서 용융하였다; $[\alpha]^{21}_D$ -20。 (c 0.3, 메탄올).

<실시예 2>

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

표제 화합물을 그의 대응하는 (R)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_D$ (유리 염기에 대해 측정함) +116。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 3>

(R)-3-N,N-디벤질아미노-5-히드록시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

(R)-3-N,N-디벤질아미노-5-메톡시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 히드로클로라이드 (1.6 g, 4.0 밀리몰)를 질소하에서 염화메틸렌 (40 mL) 중에 용해시키고, 용액을 -70℃로 냉각시켰다. 염화메틸렌 (25 mL) 중의 삼브롬화붕소 (1.8 g, 7.3 밀리몰)의 용액을 5분 동안 적가하였다. 이어서, 온도를 0 ℃로 천천히 승온시키고, 반응물을 철야 교반하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 $NaHCO_3$ 포화 용액에 조심스럽게 부었다. 층을 분리하고, 수성상을 염화메틸렌으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 진공하에서 제거하여 갈색 오일상 잔류물을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (용리액: 염화메틸렌)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.14 g (수율 98%)을 얻었다: $[\alpha]^{21}_D$ -94。 (c 0.1, 메탄올); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 345 (100,M^+).

<실시예 4>

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-히드록시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

표제 화합물을 그의 대응하는 (R)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_D$ +109。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 5>

(R)-2-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일옥시)-2-메틸프로판아미드

(R)-3-N,N-디벤질아미노-5-히드록시-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (35.4 g, 100 밀리몰)을 질소하에서 무수 1,4-디옥산 (350 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨의 현탁액 (오일 중 60-65%, 5.33 g, 130 밀리몰)을 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 실온에서 교반하였다. 2-브로모-2-메틸프로판아미드 (17.9 g, 110 밀리몰; 문헌 [Coutts, I.G.C.; Southcott, M.R.J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1 1990, 767-771]에 기재됨)를 진녹색 용액에 첨가하고, 3 시간 동안 교반하면서 가열 환류하였다. 냉각시킨 후, 소량의 물을 첨가하고, 용액의 상층액을 따라내고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (350 mL) 및 $NaHCO_3$ 포화 용액 (50 mL)에 분배시켰다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하여 갈색 잔류물을 얻고, 이를 실리카겔의 단칼럼 (용리액: 헥산/에틸 아세테이트; 55:45) 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 27.6 g (수율 64%)을 백색 고상물로 얻었다: 융점 132-134 ℃; $[\alpha]^{22}_D$ -92。 (c 0.1, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 430 (6,M^+).

<실시예 6>

(S)-2-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일옥시)-2-메틸프로판아미드

표제 화합물을 그의 대응하는 (R)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_D$ +99。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 7>

(R)-5-아미노-3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 (31 mL)를 질소하에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (310 mL) 중의 (R)-2-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일옥시)-2-메틸프로판아미드 (31.0 g, 72.0 밀리몰)의 교반 용액에 첨가하였다. 수소화나트륨 (오일 중 60-65%, 5.76 g, 144 밀리몰)을 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 용액을 에틸 아세테이트 (500 mL)와 2M NH_3 용액 (300 mL)에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 얻은 재료를 에탄올 (400 mL)에 용해시켰다. 6M HCl 용액 (500 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85 ℃에서 가열 환류시켰다. 철야 교반한 후, 혼합물을 35 ℃로 냉각시키고, 에탄올성 용매를 진공하에서 농축하고, 톨루엔을 잔류 수용액에 첨가하였다. 혼합물을 얼음상에서 냉각하고, 진한 NH_3 용액을 교반하면서 천천히 첨가하였다. 거의 불용성인 재료가 형성되었다. 알칼리성 2상계를 분리 깔대기로 옮기고, 불용성 재료를 2M NH_3 용액 및 에틸 아세테이트로 처리하였다. 결국, 모든 재료가 용해되었고, 이를 이미 얻어진 2상 혼합물과 합하였다. 층이 분리되었고, 수성층을 또다른

에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하여 갈색 오일을 얻고, 이를 실리카겔의 단칼럼 (용리액: 헥산/에틸 아세테이트; 80:20) 상에서 정제하여 표제 화합물 19.0 g (수율 72%)을 연황색 유상물로 얻었다. 냉각기에 방치하자 생성물이 서서히 결정화되었다. 융점 99-101 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ -131。 (c 0.1, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 344 ($38,M^{+}$).

<실시예 8>

(S)-5-아미노-3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

표제 화합물을 그의 대응하는 (R)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_{D}$ +123。 (c 1.0, 클로로포름). 분석 시료를 디에틸 에테르/석유 에테르로부터 재결정화하였다 (융점 101 - 103 ℃).

<실시예 9>

(R)-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

아세토니트릴 (120 mL) 중의 15% 물 혼합물 중의 (R)-5-아미노-3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (2.86 g, 8.30 밀리몰)의 용액에 요오드화나트륨 (69 mg, 0.42 밀리몰) 및 N-메틸-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드 (3.20 g, 16.6 밀리몰)을 교반하면서 첨가하였다. 투명 용액을 가열 환류하였다. 7 시간 동안 교반한 후, $NaHCO_3$ (700 mg, 8.30 밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 11 시간 동안 더 교반하였다. 또다른 $NaHCO_3$ (700 mg, 8.30 밀리몰)을 첨가하고, 이어서 연속 환류시켰다. 6 시간 후, 마지막 $NaHCO_3$ (350 mg, 4.15 밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 더 교반하였다 (전체적으로 30 시간). 혼합물을 빙조상에서 냉각하고, 2M NaOH 용액 (20 mL)을 교반하면서 첨가하였다. 2상계를 10분 동안 교반한 후, 침전이 일어날 때까지 용매를 감압하에서 제거하였다. 수성 잔류물을 디에틸 에테르 (150 mL)로 추출하고, 층을 분리시키고, 수성층을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 에테르성 층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 조성 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 95.5:4.5 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 2.39 g (수율 67%)을 무색 오일로서 얻었다: $[\alpha]^{21}_{D}$ -45。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 427 ($0.3,M^{+}$).

실시예 10

(S)-1-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일)-4-메틸피페라진-2,6-디온

무수 테트라히드로푸란 (575 mL) 중의 N-메틸이미노디아세트산 (6.90 g, 46.9 밀리몰)의 현탁액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (15.2 g, 93.9 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 질소하에서 2 시간 동안 가열 환류하였다. 테트라히드로푸란 (120 mL) 중의 (S)-5-아미노-3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (15.0 g, 42.7 밀리몰) 용액을 0.5 시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 28 시간 동안 가열 환류하고, 냉각하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔의 단칼럼 (용리액: 염화메틸렌 및 아세트산에틸) 상에서 정제하여 표제 화합물 14.1 g (수율 71%)을 연황색 고상물로서 얻었다: 융점 소결체 > 60 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ +89。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 455 ($8,M^{+}$).

실시예 11

(S)-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

무수 디에틸 에테르 (800 mL) 중의 (S)-1-(3-N,N-디벤질아미노-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-5-일)-4-메틸피페라진-2,6-디온 (25.4 g, 55.8 밀리몰)의 교반액에 수소화알루미늄리튬 (9.30 g, 246 밀리몰)을 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 6.5 시간 동안 가열 환류하고, 실온에서 철야 교반하였다. 혼합물을 (빙조에서) 냉각하고, 물 (10 mL)을 첨가하고, 이어서 NaOH (10 mL)의 15% 수용액 및 또다른 물 (30 mL)를 첨가하였다. 침전물을 여과해내고, 따뜻한 테트라히드로푸란으로 수회 세척하였다. 유기층을 합하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 95:5 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 13.6 g (수율 57%)을 연황색 오일로서 얻었다: $[\alpha]^{25}_{D}$ +63。 (c 1.0, 메탄올); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 427 ($5,M^{+}$).

실시예 12

(R)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

무수 메탄올 (100 mL) 중의 (R)-3-N,N-디벤질아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (2.34 g, 5.47 밀리몰)의 용액에 질소하에서 활성탄 (0.86 g) 상의 팔라듐 (10%) 및 포름산암모늄 (2.76 g, 43.8 밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 철야 교반하면서 50 ℃로 가열하였다. 용액을 셀라이트(Celite: 등록상표)를 통해 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 2M NH_3 용액 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물 1.21 g (수율 90%)을 연황색 오일로서 얻었다: $[\alpha]^{21}_{D}$ +15。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 247 ($6,M^{+}$).

<실시예 13>

(S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란

표제 화합물을 그의 대응하는 (R)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_{D}$ -15。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 14>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-모르폴리노벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중의 4-모르폴리노벤조산 (380 mg, 1.83 밀리몰; 문헌[Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. Zh. Org. Khim. 1978, 14(10), 2060-2064)]에 기재됨) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (310 mg, 1.92 밀리몰)의 용액을 75 ℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(430 mg, 1.74 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 또다른 1,1'-카르보닐디이미다졸 (57 mg, 0.35 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 3.5 시간 동안 더 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 93:7 + 0.5% NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 513 mg (수율 68%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 210-212 ℃; $[\alpha]^{22}_{D}$ -145。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 436 (65,M^+).

<실시예 15>

(R)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-모르폴리노벤즈아미드

표제 화합물을 그의 대응하는 (S)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_{D}$ +145。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 16>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-피페리디노벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (11 mL) 중의 4-피페리디노벤조산 (276 mg, 1.35 밀리몰; 문헌[Weringa, W. D.; Janssen, M. J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1986, 87(12), 1372-1380]에 기재됨) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (229 mg, 1.41 밀리몰)의 현탁액을 75 ℃에서 오일조에 위치시켰다. 45분 동안 교반한 후, 혼합물을 냉각시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(317 mg, 1.28 밀리몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 시간 동안 교반하였다. 또다른 1,1'-카르보닐디이미다졸 (83 mg, 0.51 밀리몰)을 첨가하고, 반응물을 3일 동안 교반하였다. 이 때, 반응이 완료되지 않았고, 마지막 1,1'-카르보닐디이미다졸 (42 mg, 0.25 밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 50 ℃에서 가열하고, 이후 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 202 mg (수율 36%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 178-180 ℃; $[\alpha]^{22}_{D}$ -159。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 434 (35,M^+).

<실시예 17>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-부톡시벤즈아미드

염화티오닐 (13 mL) 중의 4-부톡시벤조산 (650 mg, 3.35 밀리몰)의 용액을 50 ℃에서 15분 동안 가열하고, 이후 혼합물을 실온에 도달하도록 방치하였다. 과량의 염화티오닐을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔 2 배량에 의해 증발시켰다. 산 염화물을 갈색 오일로서 얻었다. 일부분의 산 염화물 (150 mg, 0.705 밀리몰)을 염화메틸렌 (5 mL)에 용해시키고, 무수 염화메틸렌 (20 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (159 mg, 0.643 밀리몰) 및 트리에틸아민 (134 μL, 0.960 밀리몰)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 온도를 실온에 도달하도록 방치하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 200 mg (수율 74%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 192-193.6 ℃; $[\alpha]^{22}_{D}$ -114。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 423 (52,M^+).

<실시예 18>

(R)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-부톡시벤즈아미드

표제 화합물을 그의 대응하는 (S)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_{D}$ +104。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 19>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메틸벤즈아미드

염화티오닐 (5 mL) 중의 4-트리플루오로메틸벤조산 (195 mg, 1.02 밀리몰)의 혼합물을 50 ℃에서 20분 동안 가열하고, 이어서 10분 동안 환류하였다. 혼합물을 냉각시키고, 이후 과량의 염화티오닐을 진공하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔 2 배량으로 증발시켰다. 이어서, 산 염화물을 무수 염화메틸렌 (5 mL)

중에서 용해하고, 교반하면서 무수 염화메틸렌 (20 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (230 mg, 0.930 밀리몰) 및 트리에틸아민 (194 μL, 1.39 밀리몰)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 방치하고, $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하였다. 건조하고 ($MgSO_4$) 진공하에서 용매를 증발시킨 후, 조생성물을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8+0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하였다. 이 절차에 의해 표제 화합물 214 mg (수율 55%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 212-214 ℃; $[\alpha]^{22}_D$ -73。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 419 (100,M^+).

<실시예 20>

(R)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메틸벤즈아미드

표제 화합물을 그의 대응하는 (S)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_D$ +74。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 21>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-2,4-디메톡시벤즈아미드

염화티오닐 (5 mL) 중의 2,4-디메톡시벤조산 (185 mg, 1.01 밀리몰)의 용액을 55 ℃에서 15분 동안 가열하였다. 과량의 염화티오닐을 진공하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔 2배량으로 증발시켰다. 이어서, 산 염화물을 무수 염화메틸렌 (5 mL)에 용해시키고, 교반하면서 무수 염화메틸렌 (20 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (228 mg, 0.920 밀리몰)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 트리에틸아민 (193 μL, 1.38 밀리몰)을 첨가하여 침전된 생성물을 용해시켜서 투명한 연황색 용액을 얻었다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8+0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 268 mg (수율 71%)을 오일로서 얻었다: $[\alpha]^{21}_D$ -91。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 411 (4,M^+). 염기 (238 mg, 0.578 밀리몰)를 질소하에서 무수 디에틸 에테르 (10 mL)에 용해시키고, 빙조 상에서 냉각시켰다. 디에틸 에테르 (5 mL)로 희석된 디에틸 에테르 중의 HCl 용액 (3M, 0.5 mL)을 교반하면서 적가하였다. HCl 염을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조하여 생성물 187 mg (수율 69%)을 백색 분말로서 얻었다: 융점-소결체 > 44 ℃.

<실시예 22>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-N,N-디에틸아미노벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 4-디에틸아미노벤조산 (189 mg, 0.978 밀리몰) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (166 mg, 1.02 밀리몰)의 용액을 75 ℃에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (230 mg, 0.930 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8+0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 234 mg (수율 60%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 218-219.6 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -178。 (c 1.0, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 422 (29,M^+).

<실시예 23>

(R)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-N,N-디에틸아미노벤즈아미드

표제 화합물을 그의 대응하는 (S)-에난티오머에 대해 기재된 절차에 따라 합성하였다: $[\alpha]^{21}_D$ +172。 (c 1.0, 클로로포름).

<실시예 24>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-푸란-2-카르복스아미드

무수 염화메틸렌 (10 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (230 mg, 0.930 밀리몰) 및 트리에틸아민 (194 μL, 1.39 밀리몰)의 빙냉 교반 용액에 질소하에서 2-푸로일 클로라이드 (101 μL, 1.02 밀리몰)을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온이 되도록 방치하였다. 혼합물을 2M NH_3 용액으로 세척하고, 건조하고($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토트론 (촉진된 박층 크로마토그래피, 용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% 진한 NH_3)상에서 정제하여 표제 화합물 249 mg (수율 79%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 - 소결체 > 50 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -83 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 341 (52, M^+).

<실시예 25>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-N,N-디메틸아미노벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 4-디메틸아미노벤조산 (190 mg, 1.15 밀리몰) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (205 mg, 1.26 밀리몰)의 용액을 75 ℃에서 35분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고,

N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(271 mg, 1.10 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 시리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 292 mg (수율 67%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 248-250 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -175 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 394 (46, M^+).

<실시예 26>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-피롤-2-카르복스아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (360 mg, 1.85 밀리몰) 및 피롤-2-카르복실산 (225 mg, 2.03 밀리몰)의 혼합물을 75 ℃에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(457 mg, 1.85 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 실온에서 7일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (50 mL) 및 물 (20 mL)로 추출하였다. 수성층을 또다른 디에틸 에테르 (50 mL)로 추출하였다. 합한 에테르성 층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 90:10 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다. 디에틸 에테르로 증발시켜 표제 화합물 300 mg (수율 48%)을 백색 분말로서 얻었다: 융점-소결체 > 96 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -82.8 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 340 (10, M^+).

<실시예 27>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-5-메틸피리딘-3-카르복스아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 5-메틸니코틴산 (141 mg, 1.03 밀리몰) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (183 mg, 1.13 밀리몰)의 용액을 75 ℃에서 55분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(232 mg, 0.94 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 28 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 87:13 + 0.5% NH_3)에 의해 정제하였다. 생성물을 다량의 이미다졸로 오염시키고, 이를 다음 절차에 의해 제거할 수 있었다: 혼합물을 디에틸 에테르 (100 mL)에 용해시키고, 물 (2 x 20 mL)로 세척하고, 염수 (10 mL)로 처리하였다. 에테르성 층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물을 백색 고상물 119 mg (수율 35%)로 얻었다: mp 소결체 > 68 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -82 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 366 (10, M^+).

<실시예 28>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-2,4-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드

염화티오닐 (4 mL) 중의 2,4-비스(트리플루오로메틸)벤조산 (195 mg, 0.755 밀리몰)의 용액을 55 ℃에서 45분 동안 가열하였다. 과량의 염화티오닐을 진공하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔 2배량으로 증발시켰다. 이어서, 산 염화물을 무수 염화메틸렌 (5 mL) 중에 용해하고, 교반하면서 무수 염화메틸렌 (20 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (170 mg, 0.687 밀리몰) 및 트리에틸아민 (144 μL, 1.03 밀리몰)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 철야 방치하고, 2M NH_3 용액 (10 mL)으로, 이어서 염수 일배량으로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 100 mg (수율 30%)을 백색 분말로 얻었다: 융점 202-203 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -51 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 487 (16, M^+).

<실시예 29>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-2-히드록시-4-메톡시벤즈아미드

염화티오닐 (5 mL) 중의 4-메톡시-2-아세톡시벤조산 (232 mg, 1.10 밀리몰; 문헌[Schonhofer, F. Ber Deutsh Chem Ges 2951, 84, 13]에 기재되어 있음)의 용액을 55 ℃에서 30분 동안 가열하였다. 과량의 염화티오닐을 진공하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔 2배량으로 증발시켰다. 이어서, 산 염화물을 무수 염화메틸렌 (5 mL) 중에 용해하고, 무수 염화메틸렌 (20 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (248 mg, 1.00 밀리몰) 및 트리에틸아민 (210 μL, 1.50 밀리몰)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 2.5 시간 동안 교반하고, 이후 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 무수 에탄올 (20 mL)에 용해시키고, 진한 NH_3(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 철야 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 120 mg (수율 33%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 - 소결체 > 80 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -

92 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 397 (27, M^+).

<실시예 30>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메톡시벤즈아미드

염화티오닐 (5 mL) 중의 4-트리플루오로메톡시벤조산 (254 mg, 1.23 밀리몰)의 혼합물을 60 ℃에서 25분 동안 가열하였다. 과량의 염화티오닐을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔 2배량으로 증발시켰다. 이어서, 산 염화물을 무수 염화메틸렌 (5 mL) 중에 용해하고, 염화메틸렌 (10 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (277 mg, 1.12 밀리몰) 및 트리에틸아민 (234 μL, 1.68 밀리몰)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 92:8 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 248 mg (수율 51%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 192-193 ℃; $[\alpha]^{21}_D$ -75 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 435 (6, M^+).

<실시예 31>

4-(4-피페리돈-1-일)벤조산

2M NaOH (10 mL), 4-(8-아자-1,4-디옥사스피로[4,5]데크-8-일)벤조니트릴 (820 mg, 3.36 밀리몰; 문헌[Taylor E. C.; Skotnicki J. S. Synthesis 1981, 8, 606-608]에 기재됨) 및 에탄올 (7.5 mL)의 용액을 3 시간 동안 가열 환류하였다. 외열을 차단하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 철야 교반하였다. 에탄올성 용매를 진공하에서 제거하고, 2M HCl 용액에 의해 pH 4로 산성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 층을 분리하고, 2M NaOH 용액으로 pH 6으로 조절하고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)로 또 추출하였다. 합한 유기층을 진공하에서 농축하고, 고상 잔류물을 6M HCl 용액 (10 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 75 ℃에서 2.5 시간 동안, 이어서 55 ℃에서 철야 가열하였다. 온도를 2 시간 동안 75 ℃로 승온하고, 반응 혼합물을 냉각시켰다. pH를 4로 조절하고, 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 층을 분리하고, pH 5에서 또 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화여 표제 화합물 300 mg (수율 41%)을 황색 결정으로서 얻었다: 융점-소결체 > 215 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 219 (100, M^+).

<실시예 32>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-피페리돈-1-일)벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (116 mg, 0.716 밀리몰) 및 4-(4-피페리돈-1-일)벤조산 (150 mg, 0.683 밀리몰)의 용액을 75 ℃에서 50분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(161 mg, 0.651 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 90:10 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 54 mg (수율 19%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 (분해점) 222-225 ℃; $[\alpha]^{22}_D$ -136 °(c 0.30, 클로로포름); TSPMS (70 eV) m/z 449 (M+1).

<실시예 33>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-모르폴리노벤젠술폰아미드

무수 염화메틸렌 (10 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (120 mg, 0.485 밀리몰)의 용액에 트리에틸아민 (81 μL, 0.582 밀리몰) 및 4-(4-모르폴리닐)벤젠술포닐 클로라이드 (140 mg, 0.534 밀리몰; Galliani, G의 유럽 특허 출원 제335,758호 및 문헌[1989, Chem. Abstr. 1990. 112. 98374d [125393-22-8]에 기재됨)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 2M NH_3 용액으로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하였다. 조성 생성물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 90:10 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 141 mg (수율 61%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점-소결체 > 100 ℃; $[\alpha]^{22}_D$ +10 °(c 1.0, 클로로포름); EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 472 (56, M+).

<실시예 34>

4-(헥사히드로-1,4-디아제핀-5-온-1-일)벤조산

4-(피페리돈-1-일)벤조산 (281 mg, 1.28 밀리몰), 진한 아세트산 (2 mL) 및 진한 H_2SO_4 (1 mL)의 용액을 5 ℃로 냉각하였다. 나트륨 아지드 (92 mg, 1.41 밀리몰)를 첨가하고, 반응 혼합물을 7 ℃에서 42 시간 동안 교반하였다. 2M NaOH 용액을 pH 5가 되도록 첨가하고, 얻어진 침전물을 여과하고 빙냉수 수배량으로 세척하였다. 진공하에서 건조하여 표제 화합물 272 mg (수율 91%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 285-286 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 234 (66, M+).

<실시예 35>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(헥사히드로-1,4-디아제핀-5-온-

1-일)벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (151 mg, 0.934 밀리몰) 및 4-(헥사히드로-1,4-디아제핀-5-온-1-일)벤조산(219 mg, 0.934 밀리몰)의 용액을 75 ℃에서 55분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, N,N-디메틸포름아미드 (3.5 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (210 mg, 0.85 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 90:10 + 1% 진한 NH_3)에 의해 정제하였다. 생성물을 클로로포름, 에탄올, 및 에틸 아세테이트의 혼합물로부터 결정화하여 표제 화합물 84 mg (수율 21%)을 백색 결정으로서 얻었다: 융점 (분해점) 244-247 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ -148 °(c 0.50, 클로로포름); TSPMS (70 eV) m/z 464 (M+1).

<실시예 36>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-N'-(4-모르폴리노)페닐 우레아

아세토니트릴 (5 mL) 중의 4-모르폴리노벤조산 (126 mg, 0.606 밀리몰) 및 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(150 mg, 0.606 밀리몰)의 교반 용액에 디페닐포스포릴 아지드 (131 μL, 0.606 밀리몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 가열 환류하고, 이어서 실온에서 철야 냉각시켰다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 2M NH_3 용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 90:10 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 100 mg (수율 36%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 - 소결체 > 118 ℃; $[\alpha]^{21}_{D}$ -71 °(c 0.50, 클로로포름); MSTSP 425 (M+1).

<실시예 37>

4-브로모-3-메톡시모르폴리노벤젠

1,4-디옥산 (100 mL) 중의 4-(3-메톡시페닐)모르폴린 (1.54 g, 7.97 밀리몰; 문헌[Skowronska-Ptasinska M.; Verboon W.; Reinhoudt D.N. J.Org.Chem.1985,50(15),2690-8]에 기재됨) 및 아세트산나트륨 (0.784 g, 9.56 밀리몰)의 교반 슬러리에 45분 동안 1,4-디옥산 (35.0 mL, 8.77 밀리몰) 중의 브롬 0.25 M 용액을 첨가하였다. 추가의 브롬 용액 (15.0 mL, 4.00 밀리몰) 및 아세트산나트륨 (0.523 g, 6.38 밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 ℃에서 철야 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (100 mL)와 2M NH_3 용액에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디에틸 에테르 (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔의 칼럼 (용리액: 클로로포름/에탄올; 1:1 + 1.5% 진한 NH_3)에 의해 여과하여 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 염화메틸렌과 2M NH_3 용액에 분배하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$) 용매를 진공하에서 제거한 후, 오렌지색 오일을 얻고, 이를 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 염화메틸렌 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 450 mg (수율 21%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 103.5-104.5 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 273/271 (56/56, M+).

<실시예 38>

2-메톡시-4-모르폴리노벤조산

-78 ℃에서의 무수 테트라히드로푸란 (3 mL) 중의 4-브로모-3-메톡시-1-모르폴리노벤젠 (104 mg, 0.382 밀리몰)의 교반 용액에 질소하에서 n-부틸 리튬 (헥산 중의 1.3 M 용액, 325 μL, 0.420 밀리몰)을 천천히 첨가하였다. 냉각 매질을 빙조에 의해 교환하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. -78 ℃로 다시 냉각시킨 후, 건조된 얼음을 증발시켜서 얻어진 이산화탄소를 10분 동안 용액을 통해 버블링시켰다. 침전물을 형성하고, 반응 혼합물을 실온이 되도록 방치하였다. 디에틸 에테르 및 물을 첨가하였다. 혼합물을 추출하고, 층을 분리하고, 수성층을 pH 4로 산성화하였다. 진청색의 수용액을 pH 4 내지 pH 6에서 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 합한 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물 60 mg (수율 66%)을 백색 고상물로 얻었다: 융점 158 - 160 ℃; EIMS m/z (상대 세기) 237 (100, M^+).

<실시예 39>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메톡시-4-모르폴리노벤즈아미드

무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(222 mg, 1.37 밀리몰) 및 2-메톡시-4-모르폴리노벤조산(176 mg, 0.740 밀리몰)의 교반 용액을 75 ℃에서 2 시간 동안 가열하고, 이어서 냉각하였다. 무수 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란(183 mg, 0.740 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 2M NH_3 용액 (15 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 클로로포름/에탄올; 93:7 + 0.5% 진한 NH_3)에 의해 정제하여 표제 화합물 113 mg (수율 30%)을 무색 발포체로서 얻었다: $[\alpha]^{21}_{D}$ -141 °(c 0.5, 클로로포름); EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 466 (20, M^+).

<실시예 40>

4-(4-벤질피페라진-1-일)벤조니트릴

N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중의 4-플루오로벤조니트릴(3.0 g, 25 밀리몰)의 용액에 1-벤질피페라진 (4.3 mL, 25 밀리몰) 및 탄산칼륨 (3.4 g, 25 밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 13 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (15 mL)에 분배시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 염수 (10 mL)로 2회 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 조성 생성물 7.6 g을 얻었다. 에틸 아세테이트/염화메틸렌 (1:9)을 용리액으로 사용하여 실리카겔 상에서 잔류물을 정제하여 표제 화합물 4.0 g (수율 59%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 104 - 105 ℃; EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 277 (20, M^+).

<실시예 41>

4-(4-벤질피페라진-1-일)벤조산

4-(4-벤질피페라진-1-일)벤조니트릴 (4.0 g, 15 밀리몰)을 빙초산 (40 mL)에 용해시키고, 6M 염산 (50 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 17 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 (10 mL) 중에 현탁시키고, 2M 수산화나트륨 (35 mL)을 첨가하여 pH를 3으로 조절하였다. 슬러리를 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 냉각하고, 침전물을 여과하고 진공하에서 건조하여 조성 생성물 4.1 g을 얻었다. 고상물을 염화메틸렌 (40 mL)와 물 (220 mL)에 분배시켰다. 수성상을 염화메틸렌(40 mL)로 세척하고, 2M 염산을 사용하여 pH 5로 조절하였다. 수성상을 냉각하고, 침전물을 여과하고 진공하에서 건조하여 표제 화합물 1.6 g (수율 38%)을 얻었다: 융점 (분해점) 226 ℃; EIMS (70eV) m/z (상대 세기) 296 (44, M^+).

<실시예 42>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-벤질피페라진-1-일)벤즈아미드

N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중의 4-(4-벤질피페라진-1-일)벤조산 (1.3 g, 4.2 밀리몰) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (740 mg, 4.2 밀리몰)의 현탁액을 75 ℃에 1.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 50 ℃로 냉각하고, (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (1.0 g, 4.0 밀리몰)을 첨가하였다. 용액을 50 ℃에서 20 시간 동안 교반하고, 용매를 진공하에서 증발시켜 조성 생성물 3.5 g을 얻었다. 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 95:5:0.5를 용리액으로 사용하여 실리카겔 칼럼 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 1.7 g (수율 80%)을 연황색 고상물로서 얻었다: 융점 - 소결체 > 85 ℃; TSPMS m/z (상대 세기) 526 (100, M+1); $[\alpha]^{22}_D$ -130 °(c 1.0, 클로로포름)

<실시예 43>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4 디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-벤질피페라진-1-일)벤즈아미드 (1.7 g, 3.2 밀리몰)를 메탄올 (100 mL)에 용해하였다. 활성탄 (510 mg) 상의 팔라듐 (10%) 및 포름산 암모늄 (1.6 g, 26 밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 ℃에서 19 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과해내고 용매를 진공하에서 증발시켜서 표제 화합물 1.3 g (수율 92%)을 연황색 고상물로서 얻었다: 융점-소결체 > 102 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 435 (8, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -102 °(c 0.15, 클로로포름)

<실시예 44>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4 디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-아세틸피페라진-1-일)벤즈아미드

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4 디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 (460 mg, 1.0 밀리몰)를 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 용해하고, 염화아세틸 (82 μL, 1.2 밀리몰)을 첨가하였다. 용액을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 용매를 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 염화메틸렌 (80 mL)과 2M NaOH (10 mL)에 분배시켰다. 유기층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 진공하에서 증발시켜 조성 생성물 660 mg을 얻었다. 용리액으로서 클로로포름/에탄올 (암모니아로 포화됨) 15:1을 사용하여 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 330 mg (수율 66%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 (분해점) 88 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 477 (3, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -138 °(c 1.05, 클로로포름)

<실시예 45>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4 디히드로-2H-1-벤조피란-3-일)-4-(모르폴리노카르보닐)벤즈아미드

4-(모르폴리노카르보닐)벤조산 (100 mg, 0.43 밀리몰, 문헌 [J.Med.Chem.1994,37(26),4538-4554]에 기재됨) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (76 mg, 0.47 밀리몰)을 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL)에 용해하고, 3.5 시간 동안 75 ℃로 가열시켰다. 추가의 1,1'-카르보닐디이미다졸 (36 mg, 0.22 몰)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해된 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4 디히드로피란-2H-1-벤조피란 (100 mg, 0.40 밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL)와 물 (5 mL)에 분배시켰다. 유기층을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하였다 ($MgSO_4$). 용매를 진공하에서 증발시켜 조성 생성물 180 mg을 얻었다. 용리액으로서 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 95:5:0.5 및

클로로포름/에탄올 (NH_3로 포화됨) 12:1을 사용하여 정제용 TLC로 2회 정제하여 표제 화합물 98 mg (수율 53%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 (분해점) 222 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 464 (68, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -12 °(c 0.44, 클로로포름).

<실시예 46>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-벤조피란-3-일)-4-(N,N-디메틸아미노카르보닐)벤즈아미드

4-(N,N-디메틸아미노카르보닐)벤조산 (110 mg, 0.56 밀리몰, 미국 특허 제3,607,918호(1971년)에 기재됨)에 염화티오닐 (500 μL, 6.9 밀리몰)을 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에서 농축시켰다. 과량의 염화티오닐을 진공하에서 톨루엔과 함께 증발시켰다. 조성 산 염화물을 염화메틸렌 (8 mL)에 용해시키고 0 ℃의 염화메틸렌 (5 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란 (130 mg, 0.53 밀리몰) 및 트리에틸아민 (110 μL, 0.80 밀리몰)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 30분 동안 더 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 조성 생성물 300 mg을 얻었다. 용리액으로서 클로로포름/에탄올(암모니아로 포화됨) 10:1을 사용하여 실리카 상의 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물 120 mg (수율 54%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 (분해점) 219 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 422 (47, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ -12 °(c 0.42, 클로로포름).

<실시예 47>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일)-4-[4-(2-벤질옥시에틸)-피페라진-1-일]벤즈아미드

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 (500 mg, 1.2 밀리몰)을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 용해하고, 탄산칼륨 (170 mg, 1.3 밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2-벤질옥시에틸 메실레이트 (290 mg, 1.3 밀리몰) (문헌[Beard, C; Edwards, J] 및 Fried, J.의 미국 특허 제3 929 824호(1972년)에 기재됨)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 조성 생성물 950 mg을 얻었다. 용리액으로서 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 95:5:0.5를 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 154 mg (수율 24%)을 오일로서 얻었다: EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 569 (3, M^+).

<실시예 48>

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일)-4-[4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일]벤즈아미드

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-[4-(2-벤질옥시에틸)-피페라진-1-일]벤즈아미드 (150 mg, 0.27 밀리몰)을 아세트산 (10 mL)에 용해시키고, 탄소 (12 mg) 상의 팔라듐 (10%)을 첨가하였다. 실온 및 대기압에서 14 시간 동안 수소화하고, 이어서 여과하고, 진공하에서 용매를 증발시켜 조성 생성물 180 mg을 얻었다. 잔류물을 염화메틸렌 (60 mL)과 2M NH_3(5 mL)에 분배시키고, 염수 (5 mL)로 세척하였다. 용액을 건조하고 ($MgSO_4$), 진공하에서 용매를 증발시켜 재료 120 mg을 얻었다. 용리액으로서 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 95:5:0.5를 사용하여 실리카 상에서 정제용 TLC에 의해 정제하여 표제 화합물 37 mg (수율 29%)을 백색 고상물로서 얻었다: 융점 211 ~ 212 ℃; EIMS (70 eV) m/z (상대 세기) 479 (8, M^+); $[\alpha]^{22}_D$ - 26 °(c 0.26, 클로로포름) .

약리학적 시험

기니아 피그의 후두 피질로 부터 [^{3}H]-5-HT 방출의 전기장 자극

[^{3}H]-5-HT는, [^{3}H]-5-HT와 예비-배양되어진 기니아 피그의 후두 피질 조각으로부터 전기장 자극에 의해 방출된다. 이러한 방출은 배양 매질중의 Ca^{2+}의 존재에 의존하여 신경 자극에 의해 유발되는 것, 다시말해서 세로토닌성 신경 말단으로부터의 세포외 방출과 유사하다. 5-HT 방출은 기니아 피그에서 (인체에서도 유사) h5-HT_{1B} 수용체 아형에 속하는 자가수용체에 의해 신경 말단의 수준으로 조절된다. 즉, h5-HT_{1B} 수용체의 작용물질은 전기장 자극에 의해 방출되는 [^{3}H]-5-HT의 양을 감소시키고, 반면 수용체 유형의 길항제에 의해 방출이 증가된다. 따라서, 이러한 방법으로 화합물을 시험하는 것은, 신규한 h5-HT_{1B} 수용체 작용물질 및 길항제의 효력과 작용 효과를 결정하기 위해 편리한 선별 기술이다.

방법 및 재료

완충액 조성 (mM) $NaHCO_3$ (25), $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (1.2), NaCl (117), KCl (6), $MgSO_4 \times 7H_2O$ (1.2), $CaCl_2$, EDTA Na_2 (0.03). 이러한 완충액을 사용전에 30 분이상동안 가스로 처리한다. 완충액의 pH는 실온에서 약 7.2이지만, 37 ℃에서는 약 7.4로 상승된다.

후두 피질 조각의 준비

기니아 피그 (200 ~ 250 g)을 단두하고 뇌 전체를 제거하였다. 후두 피질을 절단하고 McIlwain 초퍼 기계로 0.4 ×4 mm의 조각으로 잘랐다. 잘라내기전에 조직의 백색 부분을 핀센트로 조심스럽게 제거해

야 한다. 조각을 5 mM 파르길린 클로라이드의 존재하에 5 ml 완충액중에서 배양하였다. 추가로 30 분동안 0.1 mM [^{3}H]-5-HT와 배양한 후에, 조각을 시험관으로 옮기고 동일한 부피의 완충액으로 3회 세척하였다. 조각을 플라스틱 피펫으로 과융해 챔버로 옮기고, 흡수 억제제인 시탈로프람 2.5 μM의 존재하에 0.5 ml/분의 유량으로 완충액으로 40 분동안 세척하였다.

5-HT 방출의 전기 자극

과융해된 완충액을 2mL/분획으로 수집하였다. 조각을 4 번째 및 13 번째 분획에서 3 분동안 주파수 3Hz의 펄스 열, 2ms 지속시간 및 30 mA 전류로 전기 자극하였다. 시험된 약물을 8 번째 분획으로 부터 실험 종료까지 첨가하였다.

결과

첫번째 전기 (또는 K^+)자극에 의해 표준량의 [^{3}H]5-HT가 방출된다 (S1). 첫번째 및 두번째 자극 사이에, h5-HT_{1B} 길항제를 매질에 첨가하면, 두번째 자극 후의 방출(S2)이 투여량에 의존하여 증가된다. 도 1 참조

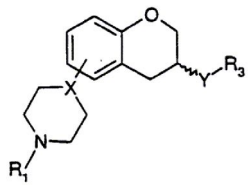
두번째 자극(S2)에서 방출된 [^{3}H]5-HT의 퍼센트를 첫번째 자극(S1)에서의 퍼센트로 나눈 값인 S2/S1 비율을 사용하여 전달물질 방출에 대한 약물 효과를 평가하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

유리 염기 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체, (S)-거울상이성질체 또는 라세미체로 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 N 또는 CH이고;

Y는 NR_2CH_2, CH_2NR_2, NR_2CO, $CONR_2$, NR_2SO_2 또는 NR_2CONR_2이며, 여기서 R_2는 H 또는 C_1~C_6 알킬이고;

R_1은 H, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고;

R_3은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 또는 (CH_2)n-아릴이고, 여기서 아릴은 페닐 또는 N, O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리로서, 이들은 R_4 및(또는) R_5로 1회 또는 2회 치환될 수 있으며;

R_4는 H, C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, 할로겐, CN, CF_3, OH, C_1~C_6 알콕시, NR_6R_7, OCF_3, SO_3CH_3, SO_3CF_3, $SO_2NR_6R_7$, 페닐, 페닐-C_1~C_6 알킬, 페녹시, C_1~C_6 알킬페닐, N,O,S,SO 및 SO_2 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리 {여기서, 치환기(들)은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, 페닐-C_1~C_6 알킬, $(CH_2)_mOR_9$ (여기서, m은 2 내지 6이고, R_9은 H, C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 또는 페닐-C_1~C_6 알킬이다) 및 COR_8 중에서 선택된다}, N,O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로방향족 고리 (여기서, 치환기(들)은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬 및 페닐-C_1~C_6 알킬 중에서 선택된다), 또는 COR_8이며;

R_6는 H, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고;

R_7는 H, C_1~C_6 알킬, 또는 C_3~C_6 시클로알킬이며;

R_8은 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, CF_3, NR_6R_7, 페닐, N,O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리, 또는 N, O, S, SO 및 SO_2 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 고리이며;

R_5는 H, OH, CF_3, OCF_3, 할로겐, C_1~C_6 알킬 또는 C_1~C_6 알콕시이고;

n은 0 내지 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 NR_2CO 또는 $CONR_2$인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 N인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1이 H 또는 C_1~C_6 알킬인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_3가 $(CH_2)_n$-아릴인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_3가 R_4로 치환된 $(CH_2)_n$-아릴이며, R_4는 N, O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 고리 또는 COR_8인 화합물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R_8이 NR_6R_7 또는 N 및 O에서 선택된 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 고리인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N이고, Y가 NR_2CO인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, X가 N이고, Y가 NR_2CO이고, R_4가 모르폴리노 또는 COR_8인 화합물.

청구항 11

유리 염기 형태의 (S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-모르폴리노벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-피페리디노벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-부톡시벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메틸벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-N,N-디에틸아미노벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-트리플루오로메톡시벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-피페리돈-1-일)벤즈아미드;

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(헥사히드로-1,4-디아제핀-5-온-1-일)벤즈아미드, 또는

(S)-N-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-3-일]-4-(4-벤질피페라진-1-일)벤즈아미드 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 12

임의로 희석제, 부형제 또는 불활성 담체와 함께, 유효 성분으로서 유리 염기 형태의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물의 거울상이성질체 또는 라세미체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 치료 유효량 포함하는(comprising) 제약 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 5-히드록시트립타민 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 제제.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 우울증, 불안증, 인격 장애, 비만, 식욕 부진, 대식증, 월경전 증후군, 성기능 장애, 알콜 중독, 니코틴 중독, 자폐증, 주의력 부족, 활동항진 장애, 편두통, 기억 장애, 병적 공격, 정신 분열증, 내분비 장애, 발작, 운동 장애, 파킨슨병, 체온조절 장애, 통증, 고혈압, 요실금 또는 혈관 경련의 치료에, 또는 종양의 증식 억제에 사용하기 위한 제약 제제.

청구항 15

치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

청구항 16

중추 신경계 질환의 치료에 사용하기 위한 제15항에 정의된 화합물.

청구항 17

우울증, 불안증, 인격 장애, 비만, 식욕 부진, 대식증, 월경전 증후군, 성기능 장애, 알콜 중독, 니코틴 중독, 자폐증, 주의력 부족, 활동항진 장애, 편두통, 기억 장애, 병적 공격, 정신 분열증, 내분비 장애, 발작, 운동 장애, 파킨슨병, 체온조절 장애, 통증 또는 고혈압의 치료에 사용하기 위한 제16항에 정의된 화합물.

청구항 18

요실금 또는 혈관 경련의 치료에 또는 종양의 증식 억제에 사용하기 위한 제15항에 정의된 화합물.

청구항 19

5-히드록시트립타민 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 제15항에 정의된 화합물.

청구항 20

h5-HT_{1B} 길항제로서 사용하기 위한 제19항에 정의된 화합물.

청구항 21

중추신경계 질환 및(또는) 요실금, 혈관 경련의 치료 또는 종양의 증식 억제를 위한 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 우울증, 불안증, 인격 장애, 비만, 식욕 부진, 대식증, 월경전 증후군, 성기능 장애, 알콜 중독, 니코틴 중독, 자폐증, 주의력 부족, 활동항진 장애, 편두통, 기억 장애, 병적 공격, 정신 분열증, 내분비 장애, 발작, 운동 장애, 파킨슨병, 체온조절 장애, 통증 또는 고혈압 치료용 약제의 제조에 있어서의 용도.

청구항 23

5-히드록시트립타민 매개 질환의 치료용 약제 제조에 있어서 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 용도.

청구항 24

제23항에 있어서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 h5-HT_{1B} 길항제로서 사용되는 용도.

청구항 25

중추신경계 질환 및(또는) 요실금 또는 혈관 경련의 치료 또는 종양의 증식 억제가 필요한 인간을 포함한 포유동물에게 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 치료 유효량 투여함으로써, 중추신경계 질환 및(또는) 요실금, 혈관 경련을 치료하거나 종양의 증식을 억제하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 우울증, 불안증, 인격 장애, 비만, 식욕 부진, 대식증, 월경전 증후군, 성기능 장애, 알콜 중독, 니코틴 중독, 자폐증, 주의력 부족, 활동항진 장애, 편두통, 기억 장애, 병적 공격, 정신 분열증, 내분비 장애, 발작, 운동 장애, 파킨슨병, 체온조절 장애, 통증 또는 고혈압의 치료 방법.

청구항 27

5-히드록시트립타민 매개 질환의 치료가 필요한 인간을 포함한 포유동물에게 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 치료 유효량 투여함으로써 5-히드록시트립타민 매개 질환을 치료하는 방법.

청구항 28

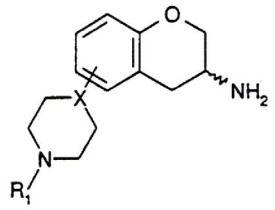
제27항에 있어서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 h5-HT_{1B} 길항제로서 사용하는 방법.

청구항 29

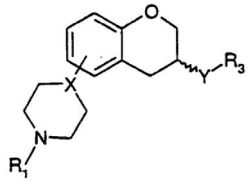
A(i)

R_1이 C_1～C_6 알킬 또는 C_3～C_6 시클로알킬이고, Y가 NR_2CO이고, R_2가 수소이고, X 및 R_3가 상기 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 하기 화학식 A의 화합물을 활성화된 카르복실산 R_3-$COLg_1$ (여기서, Lg_1은 이탈기이다)으로 아실화하거나 또는 활성화 시약과 함께 카르복실산 R_3-COOH를 사용함으로써 아실화하거나;

<화학식 A>



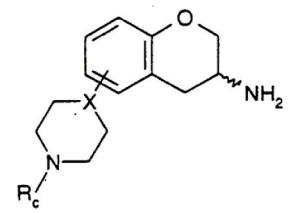
<화학식 I>



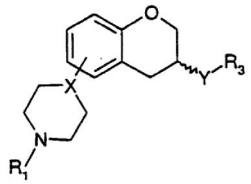
A(ii)

R_1이 수소이고, Y가 NR_2CO이고, R_2가 수소이고, R_c가 보호기이고, X 및 R_3가 상기 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 하기 화학식 B의 화합물을 활성화된 카르복실산 R_3-$COLg_1$ (여기서, Lg_1은 이탈기이다)으로 아실화하거나 또는 활성화 시약과 함께 카르복실산 R_3-COOH를 사용함으로써 아실화하고, 이어서 보호기 R_c를 제거하거나;

<화학식 B>



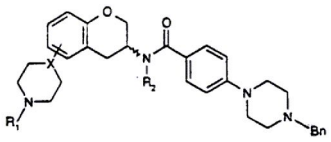
<화학식 I>



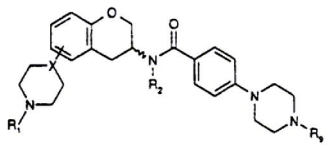
A(iii)

R_1이 C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고, X 및 R_2가 상기 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같고, R_9이 C_1~C_6 알킬, C_3~C_6 시클로알킬, $(CH_2)_mOH$ (여기서, m은 2 내지 6임), 또는 COR_8인 경우에, 하기 화학식 Ia의 화합물을 탈벤질화하고, 이어서 a) 수소화, b) 알킬화, c) 알킬화 및 보호기의 제거, 또는 d) 아실화하거나;

<화학식 Ia>



<화학식 Ib>

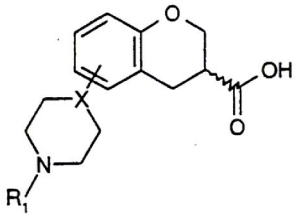


B(i)

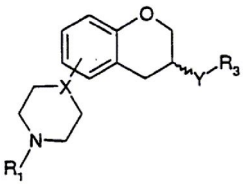
R_1이 C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고, Y가 $CONR_2$이고, X, R_2 및 R_3가 상기 제1항의 화학식 I에서

정의된 바와 같은 경우에, 하기 화학식 C의 화합물의 활성화된 카르복실산을 아닐린 또는 아민 HNR_2R_3와 반응시키거나;

<화학식 C>



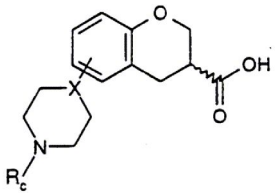
<화학식 I>



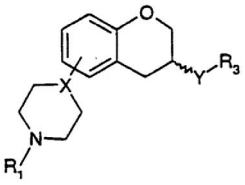
B(ii)

R_1이 수소이고, Y가 NR_2CO이고, R_c가 보호기이고, X, R_2 및 R_3가 상기 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 하기 화학식 D의 화합물의 활성화된 카르복실산을 아닐린 또는 아민 HNR_2R_3와 반응시키고, 이어서 보호기 R_c를 제거하거나;

<화학식 D>



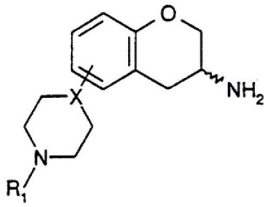
<화학식 I>



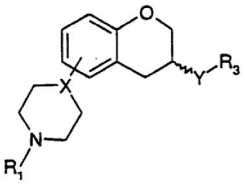
C

R_1이 C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이고, Y가 NR_2CONR_2이고, R_2가 수소이고, X 및 R_3가 상기 제1항의 화학식 I에서 정의된 바와 같은 경우에, 하기 화학식 A의 화합물을 카르복실산, R_3COOH의 존재하에 적합한 아지드와 반응;

<화학식 A>



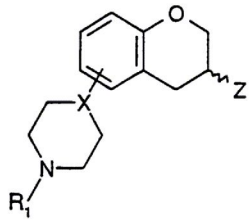
<화학식 I>



시키는 것을 포함하는, 상기 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 30

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

X는 N 또는 CH이고;

Z는 NH_2 또는 COOH이고;

R_1은 H, C_1~C_6 알킬 또는 C_3~C_6 시클로알킬이다.

도면

도면1

