

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 401/06
A61P 25/24
A61P 1/08

(45) 공고일자 2005년11월08일
(11) 등록번호 10-0526696
(24) 등록일자 2005년10월31일

(21) 출원번호	10-2002-7015837	(65) 공개번호	10-2003-0003759
(22) 출원일자	2002년11월22일	(43) 공개일자	2003년01월10일
번역문 제출일자	2002년11월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/005723	(87) 국제공개번호	WO 2001/90083
국제출원일자	2001년05월18일	국제공개일자	2001년11월29일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 모로코, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 콜롬비아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 00111249.9 2000년05월25일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124

(72) 발명자 갈레이구이도
독일79618라인펠덴카첸부켈베그14

고델티에리
스위스체하-4056바젤미틀레러스트라세7

괴르글러아니크

프랑스에프-68000콜마미틀레러센베그13

헥라인하르트

독일69151네카게문트알름스트라세35

(74) 대리인

김창세

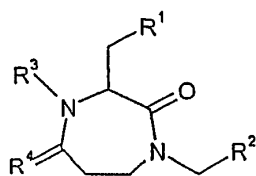
심사관 : 김은희

(54) 1,4-디아제판-2,5-디온 유도체 및 NK-1 수용체길항제로서의 이들의 용도

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 부가염 및 이들의 거울상 이성질체 형태에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이 때 헤테로아릴 기는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, CF_3 , 저급 알콕시 또는 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^3 은 수소, 저급 알킬, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_n$ -비방향족 헤테로사이클이며, 이 때 헤테로사이클은 할로젠, CF_3 , 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않고;

R^4 는 $=O$, $=N(CH_2)_nCH_3$ 또는 $=N(CH_2)_nN(R)_2$ 이고;

R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 N 원자 및 C 원자와 함께 화학식 $-CR^5=N-N=$ 의 기를 형성할 수 있고;

R^5 는 수소, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_n$ -비방향족 헤테로사이클이고, 이 때 헤테로사이클은 할로젠, CF_3 , 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않고;

R은 수소 또는 저급 알킬이고;

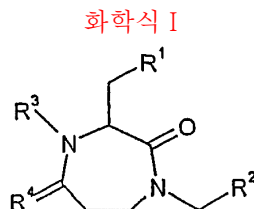
n은 0, 1, 2 또는 3이다.

상기 화합물은 NK-1 수용체와 관련된 질병의 치료에 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용가능한 이들의 산 부가염 및 이들의 거울상 이성질체 형태에 관한 것이다:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 서로 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이 때 헤테로아릴 기는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, CF₃, 저급 알콕시 또는 저급 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고,

R³은 수소, 저급 알킬, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_n-헤테로아릴 또는 -(CH₂)_n-비방향족 헤테로사이클이고, 이 때 헤테로사이클은 할로젠, CF₃, 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않고;

R⁴는 =O, =N(CH₂)_nCH₃ 또는 =N(CH₂)_nN(R)₂이고;

R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 N 원자 및 C 원자와 함께 화학식 -CR⁵=N-N=의 기를 형성할 수 있고;

R⁵는 수소, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_n-헤테로아릴 또는 -(CH₂)_n-비방향족 헤테로사이클이고, 이 때 헤테로사이클은 할로젠, CF₃, 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않고;

R은 수소 또는 저급 알킬이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

배경기술

화학식 I의 화합물 및 이들의 염은 유용한 치료학적 특성을 갖는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 화합물은 놀랍게도 뉴로키닌 1(Neurokinin 1, NK-1, 물질 P) 수용체의 길항제인 것으로 밝혀졌다. 물질 P는 펩티드의 타키키닌(tachykinin) 부류에 속하는 천연 운데카펩티드로서, 타키키닌은 혈관 및 평활근에서의 이들의 즉각적인 수축 작용으로 인해 지칭된 것이다.

물질 P에 대한 수용체는 G 단백질 결합된 수용체의 하중에 속한다.

물질 P(NK-1)에 대한 신경펩티드는 포유동물 신경계(특히 뇌 및 척수 신경절), 순환계 및 주변 조직(특히 십이지장 및 공장)에 걸쳐 넓게 분포되어 있으며 다양한 생물학적 과정을 조절하는데 관여한다. 포유동물 타키키닌 물질 P의 중추 및 말초 작용은 편두통, 류마티스성 관절염, 천식, 및 염증성 장 질환을 비롯한 다양한 염증성 장애, 및 최토 반사의 매개 및 중추 신경계(CNS) 질환, 예를 들어 파킨슨병(Parkinson's disease)(문헌[Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214]을 참조한다) 및 불안(문헌[Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621]을 참조한다)의 조정과 관련된다. 통증, 두통, 특히 편두통, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 다중 경화증, 모르핀 금단의 완화, 심혈관 변화, 부종, 예를 들어 열 손상에 의해 유발되는 부종, 만성 염증 질환, 예를 들어 류마티스성 관절염, 천식/기관지 반응성항진, 및 알러지성 비염을 비롯한 기타 호흡기 질환, 케

양성 대장염 및 크론병(Crohn's disease)을 비롯한 장의 염증성 장애, 눈의 손상 및 눈의 염증성 질환에 대한 타키키닌 수용체 길항제의 유용성에 대한 근거가 문헌["Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993]에서 보고되었다.

특정 형태의 요실금을 치료하는데 있어서의 뉴로키닌 1 수용체 길항제의 유용성은 추가로 문헌["Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)" 및 "Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303(1999)"]에 개시되어 있다.

추가로, 뉴로키닌 1 수용체 길항제는 과량 또는 불균형의 타키키닌, 특히 물질 P와 관련된 다수의 생리학적 질환을 치료하기 위해서 개발되었다. 물질 P와 연관된 증상의 예로는 불안, 우울증 및 정신증과 같은 중추 신경계 질환을 들 수 있다(국제특허 공개공보 제 WO 95/16679 호, 국제특허 공개공보 제 95/18124 호 및 국제특허 공개공보 제 WO 95/23798 호를 참조한다).

또한, 뉴로키닌-1 수용체 길항제는 운동병의 치료 및 유도 구토의 치료에도 유용하다.

추가로, 문헌[The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999]에서는 선택적인 뉴로키닌-1 수용체 길항제에 의해서 시스플라틴-유발 구토가 감소됨이 기술되어 있다.

추가로, 미국 특허 제 5,972,938 호는 NK-1 수용체 길항제와 같은 타키키닌 수용체를 투여하여 심신질환 또는 정신면역 질환을 치료하는 방법을 기술하고 있다.

또한, 특정 형태의 요실금의 치료에 대한 뉴로키닌 1 수용체 길항제의 유용성은 문헌["Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)" 및 "Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999)"]에서도 개시되어 있다.

NK1 수용체 길항제는 외상 뇌 손상의 치료에 유용한 효과를 갖는 것으로 보고되었다("뉴로키닌 1(NK-1) 수용체 길항제가 외상 뇌 손상을 유발하는 신경계 결과를 개선시킨다"(저자: 님모(A. J. Nimmo), 베네트(C. J. Bennett), 휴(X. Hu), 세르낙(I. Cernak), 빈크(R. Vink))라는 제목으로 2000년 10월 17일부터 20일까지 프랑스의 라 그란드 모테에서 개최된 국제 타키키닌 컨퍼런스 2000에서 님모 교수가 구술 발표한 내용을 참조한다).

화학식 I의 화합물은 이들의 전구약물(prodrug) 형태로도 사용될 수 있다. 예로는 에스테르, N-옥사이드, 포스페이트 에스테르, 글리코아미드 에스테르 및 글리세라이드 접합체 등이다. 전구약물은 흡착능, 분포에 관한 약동학 및 뇌로의 전달 측면에서 본 발명의 화합물의 장점을 배가시킬 수 있다.

발명의 요약

본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물, 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 거울상 이성질체 형태, 전술한 화합물의 제조 방법, 이를 함유하는 약제 및 이의 제조방법, 및 질병, 구체적으로 전술한 종류의 질환 또는 질병의 조절 또는 예방, 또는 상응하는 약제의 제조에서의 전술한 화합물의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 적용하기에 가장 바람직한 징후는, 중추 신경계의 질환, 예를 들어 특정한 우울증 질환 또는 구토를, 예를 들어 NK-1 수용체 길항제를 투여함으로써 치료하거나 예방하는 것이다. 주요 우울삽화(depressive episode)는 거의 매일 밤과 낮동안 우울한 기분이거나 모든 분야에서 흥미 또는 기쁨을 잃었거나, 거의 활동성이 없는 상태가 2주 이상 동안 지속되는 징후로서 정의된다.

본원에서 사용되는 하기 일반적인 용어에 대한 정의는, 그 용어가 단독 또는 조합된 형태로 사용되는지의 여부와 무관하다.

본원에서 사용되는 "저급 알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 7의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미하며, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸 및 t-부틸 등을 들 수 있다. 바람직한 저급 알킬 기는 탄소수 1 내지 4의 기이다.

"저급 알콕시"란 용어는 상기 정의된 알킬 잔기가 산소 원자를 통해 연결되어 있는 기를 의미한다.

"할로젠"이란 용어는 염소, 요오드, 불소 및 브롬을 의미한다.

"아릴"이란 용어는, 예를 들어 할로젠, 트리플루오로메틸, 저급 알킬 또는 저급 알콕시중 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 예를 들어 페닐, 또는 나프틸을 의미한다.

"헤테로아릴"이라는 용어는, 예를 들어 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 또는 퀴놀리닐과 같은 헤테로사이클을 들 수 있다. 피리딜, 퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조티에닐 및 피라졸릴이 바람직하다.

"비방향족 헤테로사이클"이란 용어는, 예를 들어 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리딜 및 피페라지닐 기를 의미한다. 모르폴리닐 및 피페리디닐이 바람직한 기이다.

"약학적으로 허용가능한 산 부가염"이란 용어는 무기산 및 유기산, 예를 들어 염화수소산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산 등에 의한 염을 의미한다.

바람직한 화합물은, R^4 가 옥소 기이고, R^1 및 R^2 가 모두 아릴인 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메틸-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-프로필이미노-[1,4]디아제판-2-온 하이드로클로라이드, 및

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-4-피리딘-3-일메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온.

또한, R^4 가 옥소 기이고, R^1 및 R^2 중 하나는 아릴이고 다른 하나는 헤테로아릴인 화합물이 바람직하다.

이러한 화합물의 예로는 (3S)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온을 들 수 있다.

추가로, R^4 가 옥소 기이고, R^1 및 R^2 가 모두 헤테로아릴인 화합물이 바람직하며, 이러한 화합물의 예로는 (3S)-1-(2,8-비스-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일-메틸)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온을 들 수 있다.

또한, R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 N 원자 및 C 원자와 함께 화학식 $-CR^5=N-N=$ (여기서, R^5 는 위에서 정의한 바와 동일하다)의 기를 형성하는 화합물이 바람직하다.

이러한 화합물의 예로는

(4S)-4-(3,4-디클로로-벤질)-6-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-피페리딘-1-일-메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

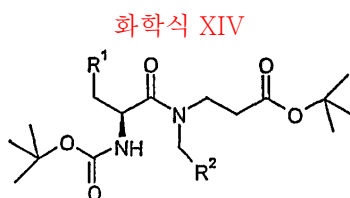
(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-디메틸아미노메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(1-메틸-피페리딘-2-일)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온, 및

(RS)-4-(3,4-디클로로-벤질)-6-나프탈렌-1-일-메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온을 들 수 있다.

상기 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어

(a) 하기 화학식 XIV의 화합물을 고리화시켜 화학식 I-1의 화합물을 제공하는 단계; 또는

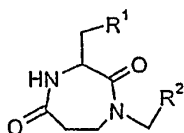


[상기 식에서,

R¹ 및 R²는 위에서 정의한 바와 동일하다.]

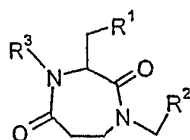
(b) 하기 화학식 I-1의 화합물을 화학식 II의 화합물과 반응시켜 화학식 I-2의 화합물을 제공하는 단계; 또는

화학식 I-1



화학식 II
R³-X

화학식 I-2



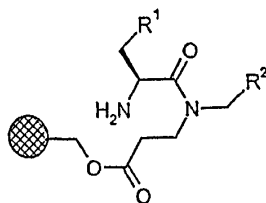
[상기 식에서,

R¹ 내지 R³은 위에서 정의한 바와 동일하고,

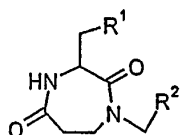
X는 할로겐이다.]

(c) 하기 화학식 III의 화합물을 고리화시켜 화학식 I-1의 화합물을 제공하는 단계; 또는

화학식 III



화학식 I-1

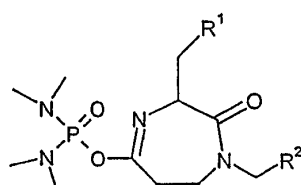


[상기 식에서,

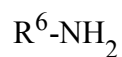
R¹ 및 R²는 위에서 정의한 바와 동일하다.]

(d) 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 화학식 I-3의 화합물을 제공하는 단계; 또는

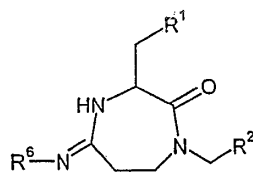
화학식 IV



화학식 V



화학식 I-3



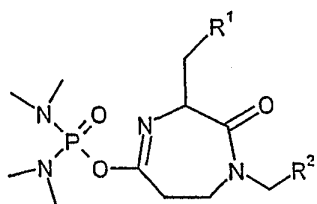
[상기 식에서,

R^6 은 $-(CH_2)_nCH_3$ 또는 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 이고,

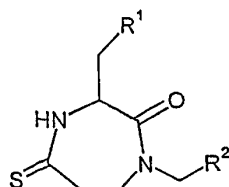
R^1 , R^2 , n 및 R 은 위에서 정의한 바와 동일하다.]

(e) 하기 화학식 IV의 화합물 또는 화학식 XX의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 화학식 I-4의 화합물을 제공하는 단계; 또는

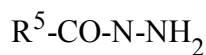
화학식 IV



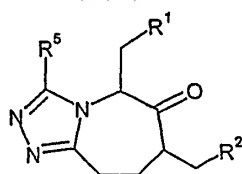
화학식 XX



화학식 VI



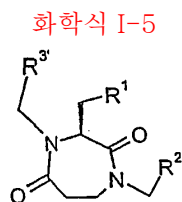
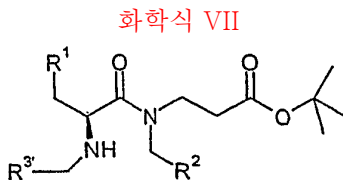
화학식 I-4



[상기 식에서,

각각의 치환기는 위에서 정의한 바와 동일하다.]

(f) 하기 화학식 VII의 화합물을 고리화시켜 화학식 I-5의 화합물을 제공하는 단계; 또는



[상기 식에서,

R^3 은 저급 알킬, $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$, $-(CH_2)_{n-1}$ 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_{n-1}$ 비방향족 헤테로사이클이고, 이 때 헤테로사이클은 할로겐, CF_3 , 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않고;

R^1 및 R^2 는 위에서 정의한 바와 동일하다.]

(g) 치환기 R^1 내지 R^3 중 하나 이상을 위에서 정의한 범위내에서 개질시키고;

경우에 따라, 상기 수득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염 또는 이들의 거울상 이성질체로 전환시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

하기 반응식에서 사용되는 약어들은 다음과 같다:

BOP-Cl 비스-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드

EDC N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드

NMM N-메틸모르폴린

DIPEA N-에틸디이소프로필-아민

TFA 트리플루오로아세트산

HOBT 1-하이드록시-벤조트리아졸

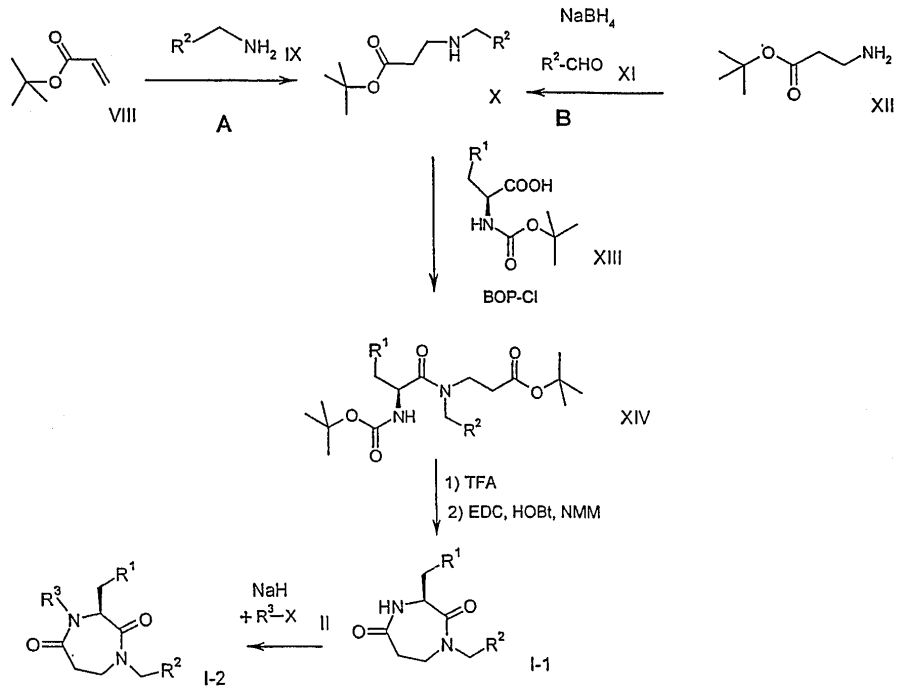
DIC 디이소프로필카보디이미드

Fmoc [(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]

HOAt 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸

반응식 1

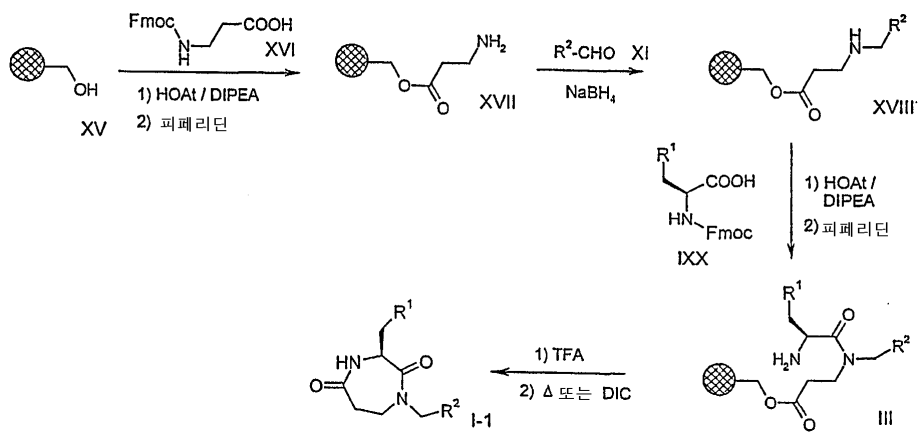
용액내 합성



각각의 치환기는 위에서 정의한 바와 동일하다.

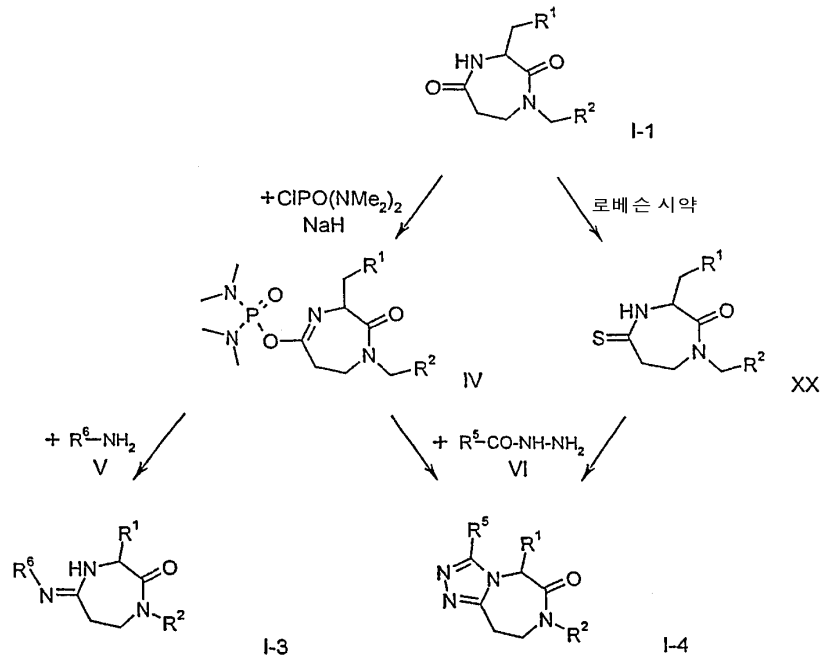
반응식 2

고체상 합성



각각의 치환기는 위에서 정의한 바와 동일하다.

반응식 3



상기 식에서,

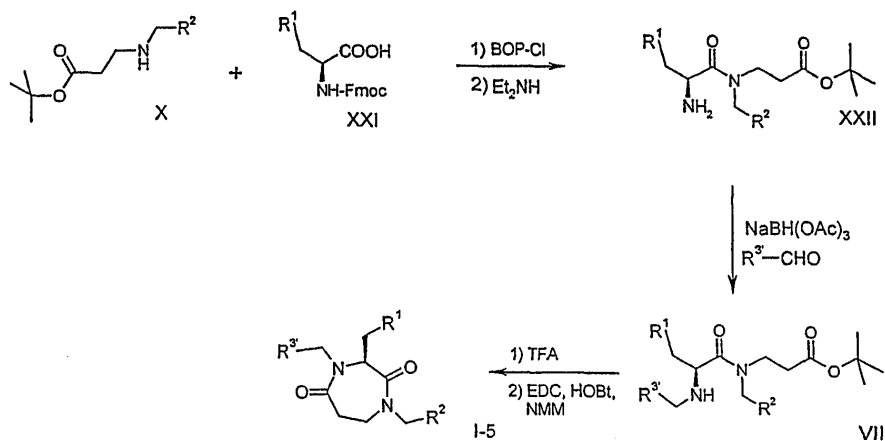
R¹, R² 및 R⁵는 위에서 정의한 바와 동일하고,

R⁶은 -(CH₂)_nCH₃ 또는 -(CH₂)_nN(R)₂ 이고,

R은 수소 또는 저급 알킬이고,

n은 0 내지 3이다.

반응식 4



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 위에서 정의한 바와 동일하고,

R^3 은 저급 알킬, $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$, $-(CH_2)_{n-1}$ 헤테로아릴이거나 $-(CH_2)_{n-1}$ 비방향족 헤테로사이클이며, 상기 헤테로사이클은 할로젠, CF_3 , 저급 알콕시 또는 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않는다.

반응식 1에 따라, 실시예 1 내지 5 및 실시예 8 내지 18의 화합물을 다음과 같이 제조하였다:

R^2 가, 예를 들어 3,5-트리플루오로메틸페닐, 나프탈렌-1-일, 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-페닐, 2-메톡시-나프탈렌-1-일, 2-메틸-나프탈렌-1-일 또는 2-에톡시-나프탈렌-1-일인 화학식 IX의 화합물을, 약 70°C에서 화학식 VIII의 t-부틸아크릴레이트의 에탄올 용액에 첨가하였다. 수득된 액체를, 디클로로메탄중의 R^1 이, 예를 들어 3,4-디클로로페닐, 벤조[b]티오펜-3-일, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 인돌-3-일 또는 2,4,5-트리클로로-페닐, 및 N-메틸모르폴린(NMM) 및 비스-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드(BOP-Cl)일 수 있는 화합물 XIII의 화합물을 함유하는 용액에 추가로 용해시켰다. 상기 혼합물을 약 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 건조시킨 후, 잔류물을 NMM, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드(EDC), 1-하이드록시-벤조트리아졸(HOBP) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드(EDC)에 첨가하여 화학식 I-1의 화합물을 수득하였다.

또한, 반응식 1에 따라, 화학식 I-1의 화합물중 수소 원자를 치환기 R^3 으로 치환시킬 수 있으며, 이 과정은 실시예 13 및 14에서 다음과 같이 기술된다: 실온 및 아르곤 하에서 DMF중의 화학식 I-1의 화합물의 용액에 광유중 나트륨 하이드라이드의 현탁액을 첨가하였다. 이어서, 화학식 II의 화합물, 예를 들어 메틸요오다이드 또는 4-(2-클로로에틸)-모르폴린을 첨가하여 화학식 I-2의 화합물을 수득하였다.

반응식 1에 따라, 실시예 2a, 3 및 8에 기술된 방법에 의해 화학식 X의 화합물이 추가로 수득될 수 있다. 화학식 XI의 화합물, 예를 들어 2-메톡시나프탈데히드, 2,8-비스(트리플루오로메틸)-4-퀴놀린 카복살데히드 또는 4-메톡시나프탈데히드를 디클로로메탄에 용해시켰다. 0°C로 냉각시킨 상기 용액에 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하고 약 1시간 동안 교반하였다. 상기 잔류물을 정제하여 화학식 X의 화합물을 수득하였다.

반응식 2에 따라, 실시예 6 및 7을 수행하였다. 이 과정은 고체상 합성이다. 디클로로메탄중 β -알라닌- NH_2 -WANG 수지를 화학식 XI의 화합물, 예를 들어 1-나프틸데히드 또는 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질알데히드로 처리하고, 나트륨 트리아세테이트보로하이드라이드로 처리하였다. 상기 수지를 테트라하이드로퓨란, 물, 10% 탄산수소나트륨 수용액 및 디클로로메탄으로 세척하였다. 상기 수지의 슬러리를 약 30분 동안 팽윤시켰다. 이어서, 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸, 디이소프로필-카보디이미드(DIC), N[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-L-트립토판(Fmoc-L-트립토판) 및 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 상기 수지를 세척한 후, 실온에서 디메틸포름아미드중의 피페리딘 용액을 첨가하여 N-보호기를 제거한다. 이어서, 상기 수지를 트리플루오로아세트산(TFA) 및 디클로로메탄의 혼합물중에서 약 30분 동안 교반한다. 유기층을 농축 및 공비 건조시킨 후, 디이소프로필에틸아민(DIPEA), DIC 및 4-디메틸아민-피리딘을 첨가한다. 상기 혼합물을 교반하고 휘발성 물질을 제거한다. 이로써 화학식 I-1의 화합물을 수득한다.

반응식 3은 화학식 I-3 및 I-4의 화합물의 제조를 기술하며, 이는 실시예 19 내지 27에서 보다 상세히 기재하였다. 반응식 3에 따라, 화학식 I-1의 화합물, 예를 들어 (3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온, (RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온 또는 (RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온을 디메틸포름아미드에 용해시킨 후, 광유중 나트륨 하이드라이드의 현탁액을 실온에서 첨가하였다. 투명한 용액이 형성된 후, 비스(디메틸아미노)포스포로클로리데이트(IV)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반한 후, 화학식 VI의 상응하는 하이드라진을 첨가하여 화학식 I-4의 화합물을 수득하였다. 화학식 I-4의 화합물을 수득하기 위한 다른 방법으로는 화학식 I-1의 화합물을 로베슨(Lowesson) 시약과 반응시키는 것이다. 수득된 디티오아미드를 컬럼 크로마토그래피로 분리시키고 상응하는 하이드라자이드를 전술한 바와 동일하게 첨가하여 화학식 I-4의 목적하는 화합물을 수득하였다.

또한, 반응식 3에 따라, 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 아민 유도체와 반응시켜 화학식 I-3의 화합물을 수득하였다. 화학식 V의 R^6 은 $-(CH_2)_nCH_3$ 또는 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 기이고 R은 저급 알킬 또는 수소이고 n은 0 내지 3이다. 상기 반응은 50°C에서 수행되었다.

반응식 4의 반응에 따라 화학식 I-5의 화합물을 수득하였다. 공정 단계는 실시예 28 내지 36에서 보다 상세히 기재하였다. 화학식 XXI의 화합물, 예를 들어 9-플루오로메틸옥시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌을 디클로로메탄, NMM 및

BOP-Cl의 용액에 현탁시켰다. 이어서, 화학식 X의 화합물, 예를 들어 3-(3,5-비스-트리플루오로메틸벤질아미노)-프로피온산 3급-부틸 에스테르를 첨가하여 화학식 XXII의 화합물을 수득하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드의 존재하에서 1,2-디클로로에탄내 화학식 XXII의 화합물의 용액에 상응하는 알데하이드를 첨가하여 화학식 VII의 화합물을 수득하고, 그다음 TFA, NMM, EDC 및 HOBT에 의해 상응하는 화학식 I-5의 화합물로 고리화하였다.

염 형성은 당해 분야에 공지되어 있는 당해 분야의 숙련자들에게 익숙한 방법에 따라 상온에서 수행되었다. 무기산에 의한 염 뿐만 아니라 유기 산에 의한 염 또한 고려되었다. 이러한 염의 예로는 염화수소산 염, 브롬화수소산 염, 황산염, 질산염, 시트르산 염, 아세트산염, 말레산염, 숙신산염, 메탄-설폰산염 및 p-톨루엔설폰산염 등을 들 수 있다.

전술한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 유용한 부가염은 유용한 약리학적 특성을 보유한다. 본 발명의 화합물은 뉴로키틴 1(NK-1, 물질 P) 수용체의 길항제인 것으로 밝혀졌다.

하기에서 제시한 시험법에 따라 상기 화합물을 평가하였다.

NK₁ 수용체에 대한 시험 화합물의 친화도는 인간 NK₁ 수용체(셈리키(Semliki) 바이러스 발현 시스템을 사용함)으로 감염되고 [³H] 물질 P(최종 농도가 0.6 nM임)로 방사표지된 CHO 세포내 인간 NK₁ 수용체에서 평가하였다. BSA(0.04%), 류펩틴(8μg/ml), MnCl₂(3mM) 및 포스포르아미돈(2μM)을 함유하는 HEPES 완충액(50 mM, pH 7.4)에서 결합 시험을 수행하였다. 결합 분석용 시약은 250μl의 막 현탁액(1.25×10⁵ 세포/분석용 튜브), 0.125μl의 치환제의 완충액, 및 125μl의 [³H] 물질 P로 구성되어 있다. 치환 곡선은 7개 이상의 화합물의 농도에서 측정하였다. 분석용 튜브는 상온에서 60분 동안 배양하고, 튜브 내용물을 PEI(0.3%)로 60분 동안 예비침지한 GF/C 필터를 통해 2×2ml의 HEPES 완충액(50mM, pH 7.4)로 세척하면서 진공하에서 신속하게 여과하였다. 필터에 잔류하는 방사선 활성은 섬광 계수기로 측정하였다. 모든 시험은 2개 이상의 개별적인 실험으로 3회 수행하였다.

바람직한 화합물에 있어서 NK-1 수용체에 대한 친화도(pKi로 표시됨)의 범위는 8.00 내지 9.00이었다.

바람직한 화합물의 일부 구체적인 활성을 하기 표 1에 기재한다.

표 1.

실시에 번호	pKi
26	8.15
24	8.25
17	8.27
23	8.36
21	8.41
16	8.42
15	8.49
20	8.61
19	8.76

화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 유용한 산 부가염은 약제, 예를 들어 약학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약학 제제는 예를 들어 정제, 피복정, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유제 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 좌제의 형태로 직장 투여되거나, 주사 용액의 형태로 비경구 투여될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 유용한 산 부가염은 정제, 피복정, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제로 가공될 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이들의 염 등은 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 부형제로서 사용될 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐용으로 적당한 부형제는, 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다.

용액 및 시럽의 제조에 적당한 부형제는, 예를 들어 물, 폴리올, 사카로오스, 전화당 및 글루코오스 등을 들 수 있다.

주사 용액용으로 적당한 부형제로는, 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일 등을 들 수 있다.

좌제용으로 적당한 부형제로는 예를 들어 천연 오일 또는 경화유, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.

게다가, 약학 제제는 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 조절을 위한 염, 완충제, 차폐제, 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료학적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.

투여량은 폭넓게 변할 수 있으나, 물론 각각의 특정한 경우에 있어서 개별적인 요구사항에 따를 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 화학식 I의 화합물은 1인당 약 10 내지 1000 mg의 1일 투여량이 적당하지만, 전술한 상한치는 경우에 따라 증가될 수도 있다.

하기 실시예는 본 발명을 한정하지 않고 본 발명을 예시하는 것이다. 모든 온도는 °C의 단위로 표시된다.

실시예

실시예 1

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온

a) 3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르

에탄올 1.22g(5mmol)중 t-부틸 아크릴레이트 641mg(5mmol)의 용액에 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 1.22g(5mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 70°C에서 24시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 페트role에테르/에테르=1:1)로 정제하여 무색 액체의 상기 표제 화합물 1.255g(67.5%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 372.2(M+H⁺, 50), 316.2(M-C₄H₇).

b) S-3-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(2-t-부톡시카보닐아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-프로피오닐)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르

디클로로메탄 5ml중 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 335mg(1mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 202mg(2mmol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드 255mg(1mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온 및 아르곤하에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 371mg(1mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물(5ml)을 첨가하고, 유기층은 분리하고 수성층은 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 페트role에테르/에테르=1:1)로 정제하여 상기 표제 화합물 454mg(66%)를 수득하였다.

MS m/e(%): 688(M+H⁺, 100), 690(M+H⁺, 40).

c) (3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온

디클로로메탄 2ml중 S-3-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(2-t-부톡시카보닐아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-프로피오닐)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르 344mg(0.5mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 2ml를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매 및 트리플루오로아세트산을 감압하에서 증발시켰다. 진공하에서 건조시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 3ml에 용해시키고 N-메틸모르폴린 177mg(1.75mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 96mg(0.5mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 67mg(0.5mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물(3ml)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 2개의 층을 분리시킨 후, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체의 상기 표제 화합물 80mg(43%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 554.1(M+ CH₃CN+ H⁺, 100), 556.2(M+ CH₃CN+ H⁺, 60).

실시예 2

(3S)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

a) 3-[(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르

디클로로메탄 6ml 중 2-메톡시나프탈알데히드 0.559g(3mmol) 및 3-아미노프로피온산 t-부틸 에스테르 0.436g(3mmol)의 용액에 마그네슘 설페이트를 첨가하고 상기 혼합물을 18시간 동안 실온에서 흔들었다. 마그네슘 설페이트를 반응 혼합물로부터 분리하고 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 조합된 유기층을 증발시킨 후, 잔류물을 메탄올로 재용해시켰다. 상기 교반 및 냉각(0℃)시킨 상기 용액에 나트륨 보로하이드라이드 227mg(6mmol)을 소량씩 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고 물(50ml)을 첨가한 후, 상기 화합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(MgSO₄) 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 페트role에테르/에테르=1:1)로 정제하여 상기 표제 화합물 297mg(31%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 316.3(M+ H⁺, 100).

b) S-3-{2-t-부톡시카보닐아미노-2-[(2-t-부톡시카보닐-에틸)-(2-메톡시나프탈렌-1-일-메틸)-카바모일]-에틸}-인돌-1-카복실산 t-부틸 에스테르

디클로로메탄 5ml 중 N,1-비스(t-부톡시카보닐)-L-트립토판 404mg(1mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 202mg(2mmol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘)포스핀 클로라이드 255mg(1mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 실온 및 아르곤하에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 3-[(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르 315mg(1mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물(5ml)을 첨가하고, 유기층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 조합된 유기층을 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 페트role에테르/에테르=1:1)로 정제하여 상기 표제 화합물 454mg(66%)를 수득하였다.

MS m/e(%): 702.4(M+ H⁺, 100).

c) (3S)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

디클로로메탄 1ml 중 S-3-{2-t-부톡시카보닐아미노-2-[(2-t-부톡시카보닐-에틸)-(2-메톡시나프탈렌-1-일-메틸)-카바모일]-에틸}-인돌-1-카복실산 t-부틸 에스테르 351mg(0.5mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 1ml를 첨가하고 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매 및 트리플루오로아세트산을 온도가 40℃인 배스에서 감압 증발시켰다. 진공하에서 건조시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 3ml에 용해시키고 N-메틸모르폴린 177mg(1.75mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 96mg(0.5mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 67mg(0.5mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물(3ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 2개의 층을 분리하고 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체의 상기 표제 화합물 50mg(46%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 428.6(M+ H⁺, 100), 450.4(M+ Na⁺, 60).

실시예 3

(3S)-1-(2,8-비스-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일-메틸)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 2-메톡시나프탈알데히드 대신 2,8-비스(트리플루오로메틸)-4-퀴놀린카복스알데히드를 사용하여, 상기 실시예 2의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 535.3(M+ H⁺, 100).

실시예 4

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸나프탈린을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 427.4(M+ H⁺, 100), 429.4(M+ H⁺, 50).

실시예 5

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 b)에서 t-부톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 4의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

상기 화합물은, CHIRALPAK AS 180 컬럼 및 라세미 (RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-나프탈렌-1-일메틸-[1,4]-디아제판-2,5-디온(표준물질로서 사용됨)(실시예 4를 참조한다)을 사용한 키랄 HPLC에 의해 거울상 이성질체적으로 순수한 것으로 측정되었다.

MS m/e(%): 427.4(M+ H⁺, 100), 429.4(M+ H⁺, 60).

실시예 6

(3S)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

디클로로메탄 50ml중 β-알라닌-NH₂-WANG 수지 1.73mg(2mmol, 로딩 0.86g)의 슬러리를, 1-나프탈알데히드 2.5g(16mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 3.4g(16mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 실온에서 흔든 다음, 상기 수지를 테트라하이드로퓨란, 물, 10% 탄산수소 나트륨 수용액, 물, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄의 순서로 충분히 세척하고 건조시켜 담황색 수지 1.91g을 수득하였다.

디클로로메탄 45ml 및 디메틸포름아미드 15ml의 혼합물중의 상기 수지 슬러리를 30분 동안 팽윤시켰다. 이어서, 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 0.82g(6mmol), 디이소프로필카보디이미드 0.76g(6mmol), N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-L-트립토판 2.3g(6mmol) 및 디이소프로필에틸아민 1.5g(12mmol)을 첨가하였다. 24시간 동안 흔든 후, 상기 수지를 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 메탄올 및 에테르로 세척하고 건조시켰다. N-보호기를 제거하기 위해, 상기 수지를 디메틸포름아미드중 피페리딘의 40% 용액(70ml)에서 실온에서 교반하였다. 상기 수지를 디메틸포름아미드, 메탄올, 에테르로 세척하고 건조시켜 회색빛의 수지 1.75g을 수득하였다.

상기 수지를 트리플루오로아세트산 10ml 및 디클로로메탄 10ml의 혼합물중에서 30분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 수지를 용액으로부터 분리하고 디클로로메탄으로 3회 세척하였다. 조합된 유기층을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔과 공비 건조시켜 포말 생성물 0.36g(45%)을 수득하였다.

상기 잔류물 50mg(0.12mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 0.042ml(0.24mmol), 디이소프로필카보디이미드 0.038ml(0.24mmol) 및 4-디메틸아미노-피리딘 2mg을 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고 15% 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 나트륨 설페이트로 건조시키고 감압하에서 농축시켜 회색 고체 43mg(90%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 398.4(M+ H⁺, 100).

실시예 7

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

1-나프탈알데히드 대신 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질알데히드를 사용하여, 상기 실시예 6의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 484.4(M+ H⁺, 100).

실시예 8

(3S)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-1-(4-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 2-메톡시나프탈알데히드 대신 4-메톡시나프탈알데히드를 사용하여, 상기 실시예 2의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 428.5(M+ H⁺, 100), 450.4(M+ Na⁺, 50).

실시예 9

(3S)-3-벤조[b]티오펜-3-일-메틸-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸나프탈린을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-L-3-벤조티에닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 415.3(M+ H⁺, 100), 437.4(M+ Na⁺, 70).

실시예 10

(3S)-3-(4-클로로-벤질)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온.

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸나프탈린을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-L-4-클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 393.2(M+ H⁺, 100), 395.2(M+ H⁺, 60).

실시예 11

(3S)-3-(3-클로로-벤질)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸나프탈린을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-L-3-클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 393.2(M+ H⁺, 100), 395.2(M+ H⁺, 50).

실시예 12

(3S)-1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-벤질)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-벤질아민을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 N,1-비스(t-부톡시카보닐)-L-트립토판을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 450.3(M+H⁺, 100), 452.2(M+H⁺, 30).

실시예 13

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-메틸-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

디메틸포름아미드 3ml중 (RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-나프탈렌-1-일메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온 214mg(0.5mmol)의 용액에 광유중 55% 나트륨 하이드라이드 현탁액 26mg(0.6mmol)을 실온 및 아르곤하에서 첨가하였다. 투명한 용액이 형성된 후, 메틸요오다이드 106mg(0.75mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온 및 아르곤하에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시킨 후, 물(5ml)을 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축시켰다. 상기 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 결정의 상기 표제 화합물 129mg(58.5%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 441.3(M+H⁺, 100), 443.3(M+H⁺, 50).

실시예 14

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온 하이드로클로라이드

메틸요오다이드 대신 칼륨 요오다이드 촉매량과 함께 4-(2-클로로에틸)-모르폴린을 사용하여 상기 실시예 13의 방법을 수행하고 염화수소 염을 형성시켜, 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 540.3(M+H⁺, 100), 542.3(M+H⁺, 70).

실시예 15

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸-2-메톡시-나프탈린을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 457.4(M+H⁺, 100).

실시예 16

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메틸-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸-2-메틸-나프탈린을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 441.4(M+H⁺, 100).

실시예 17

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-에톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 1-아미노메틸-2-에톡시-나프탈린을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 4-부톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하여, 실시예 1에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 470.2(M+H⁺, 100).

실시예 18

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(2,4,5-트리클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-DL-2,4,5-트리클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 1에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 547.1(M+H⁺, 100).

실시예 19

(4S)-4-(3,4-디클로로-벤질)-6-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

디메틸포름아미드 2mL 중 (3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온 107mg(0.25mmol)의 현탁액에 광유중 55% 나트륨 하이드라이드 현탁액 20mg(0.5mmol)을 실온 및 아르곤하에서 첨가하였다. 투명한 용액이 형성된 후(약 20분), 비스(디메틸아미노)포스포로클로리데이트 85mg(0.5mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온 및 아르곤하에서 3시간 동안 교반하였다. 포밀하이드라진(60mg, 1mmol)을 첨가하고 130℃에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 증발시킨 후, 나트륨 비카보네이트 용액(5mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올)으로 정제하여 백색 결정의 상기 표제 화합물 50mg(44.2%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 481.3(M+H⁺, 100).

실시예 20

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온 대신 (RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온을 사용하여, 상기 실시예 19에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 535.9(M+H⁺, 100).

실시예 21

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

a) (RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-티옥소-[1,4]디아제판-2-온

톨루엔 20mL 중 (RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온 2.56g(5mmol)의 현탁액에 로베슨 시약 1.01g(0.25mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 교반하였다.

물(20mℓ)을 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 백색의 고체를 수득하였다. 상기 물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트)로 정제 및 분리시켜 상기 표제 화합물 1.09g(41%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 527.1(M+ H⁺, 100).

b) (RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

부탄-1-올 1mℓ중 (RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-티옥소-[1,4]디아제판-2-온 106mg(0.2mmol)의 용액에 3-모르폴린-4-일-프로피온산 하이드라자이드 42mg(0.24mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 130℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시킨 후, 물(5mℓ)을 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올=95:5)로 정제하여 담황색 고체의 상기 표제 화합물 77mg(59.2%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 650.0(M+ H⁺, 100).

실시예 22

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-피페리딘-1-일-메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

단계 b)에서 3-모르폴린-4-일-프로피온산 하이드라자이드 대신 피페리딘-1-일-아세트산 하이드라자이드를 사용하여, 상기 실시예 21에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 634.1(M+ H⁺, 100).

실시예 23

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-디메틸아미노메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

단계 b)에서 3-모르폴린-4-일-프로피온산 하이드라자이드 대신 2-(디메틸아미노)아세트하이드라자이드를 사용하여, 상기 실시예 21에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 594.1(M+ H⁺, 100).

실시예 24

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(1-메틸-피페리딘-2-일)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

단계 b)에서 3-모르폴린-4-일-프로피온산 하이드라자이드 대신 1-메틸-피페리딘-2-카복실산 하이드라자이드를 사용하여, 상기 실시예 21에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 634.1(M+ H⁺, 100).

실시예 25

(RS)-4-(3,4-디클로로-벤질)-6-나프탈렌-1-일-메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온 대신 (RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(나프탈렌-1-일메틸)-[1,4]디아제 판-2,5-디온을 사용하여, 상기 실시예 19에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 451.3(M+ H⁺, 100).

실시예 26

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-프로필이미노-[1,4]디아제판-2-온 하이드로클로라이드

디메틸포름아미드 2mℓ 중 (RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-티옥소-[1,4]디아제판-2-온 160mg(0.31mmol)의 현탁액에 광유중 55% 나트륨 하이드라이드 현탁액을 실온 및 아르곤하에서 첨가하였다. 투명한 용액이 형성된 후(약 20분), 비스(디메틸아미노)포스포로클로리데이트 106mg(0.62mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온 및 아르곤하에서 3시간 동안 교반하였다. 프로필아민(91mg, 1.25mmol)을 첨가하고 50℃에서 밤새 교반하였다. 진공에서 용매를 증발시킨 후, 나트륨 비카보네이트 용액(5mℓ)을 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올=95:5)로 정제하고 에탄올중 HCl을 사용하여 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜, 백색 결정의 상기 표제 화합물 56mg(30%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 554.1(M+ H⁺, 100).

실시예 27

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-(2-디메틸아미노-에틸이미노)-1-나프탈렌-1-일-메틸-[1,4]디아제판-2-온

프로필아민 대신 2-디메틸아미노-에틸아민을 사용하여, 상기 실시예 26에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 497.2(M+ H⁺, 100).

실시예 28

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-피리딘-4-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

a) S-3-[[2-아미노-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로피오닐]-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르

디클로로메탄 50mℓ 중 9-플루오레닐메톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐-알라닌 4.56g(10mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 2.02g(20mmol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드 2.55g(10mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 15분 동안 실온 및 아르곤하에서 교반하였다. 이어서, 3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르(실시예 1의 단계 (a)를 참고한다) 3.71g(10mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물(50mℓ)을 첨가하고 유기층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 조합된 유기층을 건조 및 증발시키고 잔류물을 컬럼 여과(SiO₂, 헥산/에틸아세테이트=2:1)하여 정제하였다. 디메틸포름아미드에 디에틸아민 10mℓ를 첨가하고 상기 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 디메틸포름아미드 및 디에틸아민을 진공에서 증발시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트/암모니아=99.5:0.5)로 정제하여 무색 오일의 상기 표제 화합물 4.82g(82%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 588.4(M+ H⁺, 100).

b) (3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-피리딘-4-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

1,2-디클로로에탄중 S-3-[[2-아미노-3-(3,4-디클로로-페닐)-프로피오닐]-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르 393mg(0.67mmol)의 용액에 4-피리딘 카복시알데히드 71.7mg(0.67mmol), 아세트산 80.4mg(1.34mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 198mg(0.94mmol)을 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 비카보네이트 용액(5ml)을 첨가하고 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 조합된 유기층을 건조(MgSO₄) 및 농축시켜 황색 오일 370mg을 수득하고 디클로로메탄(1ml) 및 트리플루오로아세트산(1ml)의 혼합물에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매 및 트리플루오로아세트산을 감압하에서 증발시켰다. 진공하에서 건조시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 5ml에 용해시키고 N-메틸모르폴린 220mg(2.18mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 105mg(0.55mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 74mg(0.55mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물(5ml)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 2개의 층을 분리하고 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 상기 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄/메탄올=95:5)로 정제하여 백색 고체의 상기 표제 화합물 158mg(48%)을 수득하였다.

MS m/e(%): 603.9(M+H⁺, 100).

실시예 29

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-4-피리딘-3-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 9-플루오레닐메톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 9-플루오레닐메톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하고, 3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 대신 3-[(2-메톡시-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-프로피온산 t-부틸 에스테르를 사용하고, 단계 b)에서 4-피리딘 카복시알데히드 대신 3-피리딘 카복시알데히드를 사용하여, 상기 실시예 28의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 548.1(M+H⁺, 100).

실시예 30

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 9-플루오레닐메톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 9-플루오레닐메톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하고, 단계 b)에서 4-피리딘 카복시알데히드 대신 1-메틸-4-피페리돈을 사용하여, 상기 실시예 28의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 610.0(M+H⁺, 100).

실시예 31

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-피리딘-2-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 b)에서 4-피리딘 카복시알데히드 대신 2-피리딘 카복시알데히드를 사용하여, 상기 실시예 28의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 603.9(M+H⁺, 100).

실시예 32

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-피리딘-4-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 9-플루오레닐메톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 9-플루오레닐메톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 28의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 603.9(M+H⁺, 100).

실시예 33

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-피리딘-3-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 9-플루오레닐메톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 9-플루오레닐메톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하고, 단계 b)에서 4-피리딘 카복시알데히드 대신 3-피리딘 카복시알데히드를 사용하여, 상기 실시예 28의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 603.9(M+H⁺, 100).

실시예 34

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-(1H-피라졸-3-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 b)에서 4-피리딘 카복시알데히드 대신 피라졸-3-카르보알데히드를 사용하여, 상기 실시예 28의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 593.0(M+H⁺, 100).

실시예 35

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-4-(2-디메틸아미노-에틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온; 하이드로클로라이드

단계 b)에서 4-피리딘 카복시알데히드 대신 2-디메틸아미노아세트알데히드를 사용하여 상기 실시예 28의 방법을 수행하고, 이어서 에탄올중 HCl을 사용하여 하이드로클로라이드 염을 형성하여, 상기 표제 화합물을 유사한 수율로 수득하였다.

MS m/e(%): 584.1(M+H⁺, 100).

실시예 36

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온

단계 a)에서 비스-3,5-트리플루오로메틸-벤질아민 대신 3,4,5-트리메톡시-벤질아민을 사용하고, 단계 b)에서 t-부톡시카보닐-L-3,4-디클로로페닐알라닌 대신 t-부톡시카보닐-DL-3,4-디클로로페닐알라닌을 사용하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 유사한 수율로 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS m/e(%): 466.1(M+H⁺, 15), 181(100).

실시예 A

통상적인 방법으로 하기 조성의 정제를 제조하였다:

mg/ 정제	
활성 물질	5
락토오스	45
옥수수 전분	15
미세결정 셀룰로오스	34
마그네슘 스테아레이트	1
	총중량 100

실시예 B

하기 조성의 캡슐을 제조하였다:

mg/ 캡슐	
활성 물질	10
락토오스	155
옥수수 전분	30
활석	5
	캡슐 충전 중량 200

우선, 활성 물질, 락토오스 및 옥수수 전분을 혼합기로 혼합시킨 후, 분쇄기 넣었다. 상기 혼합물을 다시 혼합기에 다시 넣고, 활석을 첨가하여 충분히 혼합시켰다. 기계를 사용하여 상기 혼합물을 경질 젤라틴 캡셀에 충전시켰다.

실시예 C

하기 조성의 좌제를 제조하였다:

mg/ 좌제	
활성 물질	15
좌제 물질	1285
	총 1300

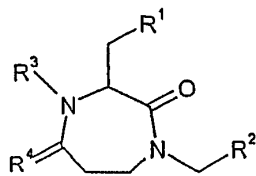
상기 좌제 물질을 유리 또는 강재 용기에서 용융시키고 충분히 혼합시킨 후, 45℃로 냉각시켰다. 여기에, 미세한 분말의 활성 물질을 첨가하고 완전히 분산될 때까지 교반하였다. 상기 혼합물을 적당한 크기의 좌제 주형에 붓고 냉각시킨 다음, 주형으로부터 상기 좌제를 제거하고 왁스 종이 또는 금속박으로 개별 포장하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염 또는 이들의 거울상 이성질체 형태:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로 페닐 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴, 또는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴로서, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로젠, CF_3 , (C_1-C_7) -알콕시 및 (C_1-C_7) -알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

R^3 은 수소, (C_1-C_7) -알킬, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된다) 또는 $-(CH_2)_n$ -비방향족 헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 할로젠, CF_3 , (C_1-C_7) -알콕시 또는 (C_1-C_7) -알킬로 치환되거나 치환되지 않는다)이고;

R^4 는 $=O$, $=N(CH_2)_nCH_3$ 또는 $=N(CH_2)_nN(R)_2$ 이고;

R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 N 원자 및 C 원자와 함께 화학식 $-CR^5=N-N=$ 의 기를 형성할 수 있고;

R^5 는 수소, $-(CH_2)_nN(R)_2$, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된다) 또는 $-(CH_2)_n$ -비방향족 헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 할로젠, CF_3 , (C_1-C_7) -알콕시 또는 (C_1-C_7) -알킬로 치환되거나 치환되지 않는다)이고;

R은 수소 또는 (C_1-C_7) -알킬이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^4 가 옥소 기인 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 모두 페닐 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴인 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

(3S)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

(3S)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메틸-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-에톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온,

(RS)-1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(3,4-디클로로-벤질)-5-프로필이미노-[1,4]디아제판-2-온 및

(RS)-3-(3,4-디클로로-벤질)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-4-피리딘-3-일-메틸-[1,4]디아제판-2,5-디온
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5.

제 2 항에 있어서,

R^1 또는 R^2 중 하나는 페닐 및 나프틸로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴이고, 다른 하나는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

(3S)-3-(1H-인돌-3-일메틸)-1-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온인 화합물.

청구항 7.

제 2 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 모두 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

(3S)-1-(2,8-비스-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일-메틸)-3-(1H-인돌-3-일-메틸)-[1,4]디아제판-2,5-디온인 화합물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서,

R^3 및 R^4 가 이들이 결합된 N 원자 및 C 원자와 함께 화학식 $-CR^5=N-N=$ (여기서, R^5 는 제 1 항에서 정의한 바와 동일하다)의 기를 형성하는 화합물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

(4S)-4-(3,4-디클로로-벤질)-6-(2-메톡시-나프탈렌-1-일-메틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-피페리딘-1-일-메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-디메틸아미노메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온,

(RS)-6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-4-(3,4-디클로로-벤질)-3-(1-메틸-피페리딘-2-일)-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온 및

(RS)-4-(3,4-디클로로-벤질)-6-나프탈렌-1-일-메틸-7,8-디하이드로-6H-1,2,3a,6-테트라아자-아줄렌-5-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11.

염증성 장애, 구토증 및 중추신경계(CNS) 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 NK-1 수용체 길항제와 관련된 질병을 치료하기 위한, 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 하나 이상 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약제.

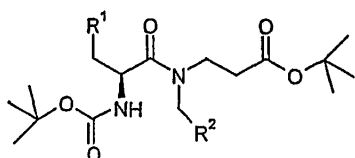
청구항 12.

삭제

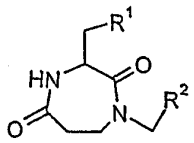
청구항 13.

(a) 하기 화학식 XIV의 화합물을 고리화시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제공하는 단계; 또는

화학식 XIV



화학식 I-1

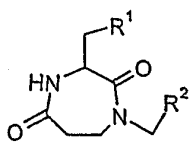


[상기 식에서,

R¹ 및 R²는 제 1 항에서 정의한 바와 동일하다.]

(b) 하기 화학식 I-1의 화합물을 하기 화학식 II의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-2의 화합물을 제공하는 단계; 또는

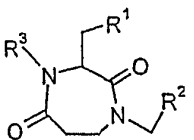
화학식 I-1



화학식 II

R³-X

화학식 I-2



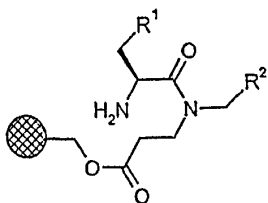
[상기 식에서,

R¹ 내지 R³은 제 1 항에서 정의한 바와 동일하며,

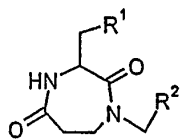
X는 할로젠이다.]

(c) 하기 화학식 III의 화합물을 고리화시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제공하는 단계; 또는

화학식 III



화학식 I-1

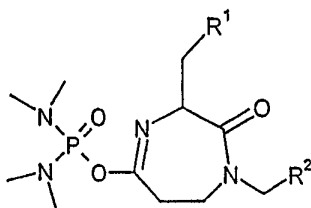


[상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 제 1 항에서 정의한 바와 동일하다.]

(d) 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 제공하는 단계; 또는

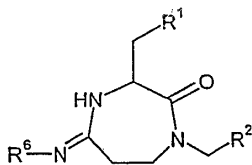
화학식 IV



화학식 V

R^6-NH_2

화학식 I-3



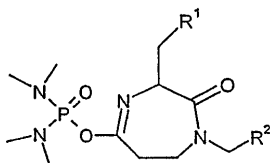
[상기 식에서,

R^6 은 $-(CH_2)_nCH_3$ 또는 $-(CH_2)_nN(R)_2$ 이고,

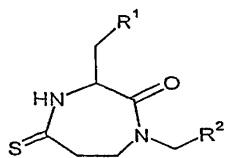
R^1 , R^2 , n 및 R 은 제 1 항에서 정의한 바와 동일하다.]

(e) 하기 화학식 IV의 화합물 또는 하기 화학식 XX의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-4의 화합물을 제공하는 단계; 또는

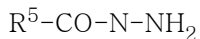
화학식 IV



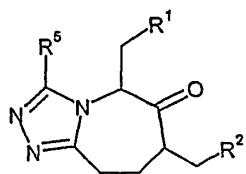
화학식 XX



화학식 VI



화학식 I-4

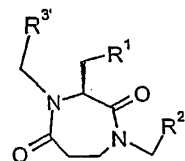


[상기 식에서,

각 치환기는 제 1 항에서 정의한 바와 동일하다.]

(f) 하기 화학식 VII의 화합물을 고리화시켜 하기 화학식 I-5의 화합물을 제공하는 단계; 및

화학식 I-5



[상기 식에서,

R^3 은 (C_1-C_7) -알킬, $-(CH_2)_{n-1}N(R)_2$, $-(CH_2)_{n-1}$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 피라졸릴, 벤조티에닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택된다), $-(CH_2)_{n-1}$ -비방향족 헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 할로젠, CF_3 , (C_1-C_7) -알콕시 또는 (C_1-C_7) -알킬로 치환되거나 치환되지 않는다)이고;

R^1 및 R^2 는 제 1 항에서 정의한 바와 동일하다.]

경우에 따라, 치환기 R^1 내지 R^3 중 하나 이상을 위에서 정의된 범위내에서 개질시키는 단계; 및

경우에 따라, 상기 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염 또는 이들의 거울상 이성질체 형태로 전환시키는 단계를 포함하는,

제 1 항에 정의된 화합물의 제조방법.

청구항 14.

청구항 14은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 13 항에 따른 제조방법 또는 그와 동등한 방법에 의해 제조되는 화학식 I의 화합물.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

제 11 항에 있어서,

질병이 편두통, 류마티스성 관절염, 천식, 염증성 장 질환, 통증, 두통, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 다중 경화증, 모르핀 금단 증상, 심혈관 변화, 부종, 기관지 반응성항진, 알러지성 비염, 궤양성 대장염, 크론병(Crohn's disease), 눈의 손상, 눈의 염증성 질환, 요실금, 운동병, 유도 구토, 시스플라틴-유발 구토, 파킨슨병(Parkinson's disease), 불안, 우울증 및 정신증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제.