

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년04월03일 10-0566854 2006년03월27일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2003-7016699	(65) 공개번호	10-2004-0010765
(22) 출원일자	2003년12월20일	(43) 공개일자	2004년01월31일
번역문 제출일자	2003년12월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB2002/002261	(87) 국제공개번호	WO 2003/000663
국제출원일자	2002년06월17일	국제공개일자	2003년01월03일

(30) 우선권주장 60/299,953 2001년06월21일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 치양, 유안-칭, 포에베
미국06340코넥티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤
드디벨로프먼트

노보미슬레, 윌리엄, 알베르트
미국06340코넥티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤
드디벨로프먼트

웰치, 윌러드, 맥코완
미국06340코넥티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤
드디벨로프먼트

(74) 대리인 장수길
김영

심사관 : 홍정표

(54) 5-HT 수용체 리간드 및 그의 용도

요약

본 발명은 5-HT 수용체 리간드로서 작용하는 화학식 IA의 화합물 및 동물 중에서 5-HT₂ 수용체의 활성화와 관련된 질환의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

색인어

5-HT 수용체 리간드, 항비만제, 5-HT_{2c} 수용체, 여성 성기능 장애, 남성 발기 부전증

명세서

기술분야

본 발명은 5-HT 수용체 리간드, 특히 5-HT₂ 수용체 리간드로서 작용하는 피리미딘 화합물 및 동물 중에서 5-HT_{2c} 수용체의 활성화와 관련된 질환의 예방 또는 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

세로토닌 (5-히드록시트립타민, 5-HT)에 대한 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체의 중요한 부류이다. 세로토닌은 학습 및 기억, 수면, 온도조절, 기분, 운동 활동, 통증, 성적 및 공격적 행동, 식욕, 신경변성 조절, 및 생물학적 리듬과 관련된 과정에서 역할을 수행하는 것으로 여겨진다. 예측되는 바와 같이, 세로토닌은 불안, 우울증, 강박증, 정신분열증, 자살, 자폐증, 편두통, 구토, 알콜중독증 및 신경변성 질병과 같은 병리생리학적 증상과 관련된다.

세로토닌 수용체는 일반적으로 7개의 아족 (5-HT₁ 내지 5-HT₇)으로 분류된다 (Hoyer, D., et al., "VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine", Pharmacol. Rev., 56,157-203 (1994) 참조). 아족은 추가로 아종으로 나누어졌다. 예를 들면, 5-HT₂ 수용체는 일반적으로 3개의 아종 (5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} 및 5-HT_{2c})으로 나누어진다. 5-HT₂ 수용체의 3개의 아종은 2개의 2차 메신저인 디아실글리세롤 (단백질 카이나제 C를 활성화시킴) 및 이노시톨 트리포스페이트 (세포내 저장 Ca²⁺를 유리시킴)의 생산과 함께 포스포리파제 C와 연관된다. 5-HT_{2c} 수용체는 뇌척수액 생산의 제1 부위인 맥락 열기, 상피 조직에서 밀도가 매우 높다 (Sanders-Bush, E. and S. E. Mayer, "5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor agonists and Antagonists", Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 11, 9th Ed., McGraw-Hill, New York, NY (1996) 참조).

줄리어스 (Julius) 등은 5-HT_{2c} 수용체를 단리하고, 특성화하여 이후에 5-HT_{2c} 수용체가 결실된 유전자이전 마우스가 발작 및 식이 장애로 발생된 음식의 증가된 소비를 나타낸다고 보고하였다 (각각, 미국 특허 제4,985,352호 및 동 제 5,698,766호, 참조). 따라서, 5-HT_{2c} 수용체에 대해 선택적인 화합물은 전형적으로 리간드의 비선택성과 관련된 부작용 없이 발작 및 식이 장애를 치료하기 위한 치료법에 유용할 것이다.

몇몇 화합물은 포유류 중에서 세로토닌의 감소된 신경전달과 관련된 비만증 및 다른 관련 질환의 치료에서 사용하기 위한 5-HT_{2c} 수용체 작용제 또는 길항제로서 제안되어 왔다 (예컨대, EP 863136 (아제티딘 및 피롤리딘 유도체); EP 657426 (삼환식 피롤 유도체); EP 655440 (치환된 1-아미노에틸 인돌); EP 572863 (피라지노인돌 유도체); WO 98/030548 (아미노알킬인다졸 화합물); WO 98/56768 (삼환식 피롤 및 피라졸 유도체); WO 99/43647 (아제티딘 및 피롤리딘 유도체); WO 99/58490 (아릴히드로나프탈렌알칸아민 유도체); WO 00/12475 (인돌린 유도체); WO 00/12482 (인다졸 유도체); WO 00/12502 (피롤로퀴놀린 유도체); WO 00/12510 (피롤로인돌, 피리도인돌 및 아제피노인돌 유도체); WO 00/28993 (나프틸아세틸피페라진 유도체); WO 00/44737 (아미노알킬벤조푸란 유도체); 및 WO 00/76984 (2,3-이치환된 피라진) 참조).

각종 5-HT 수용체에 대한 비-선택성 리간드에는 해볼 만한 일이 남아 있다. 비-선택성 일부 리간드가 각종 부작용, 예컨대 환각 및 심혈관 합병증에 기여하는 것으로 짐작된다. 따라서, 선택적인 5-HT_{2c} 수용체 리간드에 대한 요구가 있다.

<요약>

본 발명은 5-HT₂ 수용체 리간드 (특히, 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2c} 수용체 리간드)로서 유용한 하기 화학식 IA의 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

(vi) R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 수소가거나, 또는

(vii) R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1e} 는 수소가고;

W는 옥시 또는 아미노이고;

n은 1이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 메틸 또는 수소가고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_2) 알킬 (바람직하게는 (2R)-메틸 또는 (2R)-에틸)이고;

R^4 는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬인 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이다.

Z가 N인 경우 X는 CH이고;

Y는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소 또는 메틸이고;

(i) R^{1a} 는 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시, 또는 트리플루오로메톡시이고, R^{1b} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(ii) R^{1b} 는 할로겐, 메틸, 또는 메톡시이고, R^{1a} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(iii) R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(iv) R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(v) R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1b} , 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(vi) R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 수소가거나, 또는

(vii) R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1e} 는 수소가고;

W는 옥시 또는 아미노이고;

n은 1이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 메틸 또는 수소가고;

R^{3a} 는 수소, (2R)-메틸, 또는 (2R)-에틸이고;

R^{3b} 는 수소가고;

R⁴는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬인 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 바람직하다.

X가 N인 경우, Y가 CR이며, 여기서 R은 수소 또는 메틸이고;

Z는 CH이고;

(i) R^{1a}는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시, 또는 트리플루오로메톡시이고, R^{1b}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(ii) R^{1b}는 할로젠 또는 메톡시이고, R^{1a}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(iii) R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나, 또는

(iv) R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b}, 및 R^{1e}는 각각 수소이고;

W는 아미노이고;

n은 1이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이고;

R^{3a}는 수소, (2R)-메틸, 또는 (2R)-에틸이고;

R^{3b}는 수소이고;

R⁴는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬인 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 바람직하다.

바람직한 화학식 IA의 화합물의 비제한적인 실례에는

2-(2-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(3-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(3-클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

2-(3-메톡시-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

(3-클로로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,

(3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

(3-플루오로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

- (3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,
 2-[1-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-[1-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,
 2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,
 2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
 2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 및
 4-피페라진-1-일-2-(2,3,5-트리플루오로-벤질옥시)-피리미딘; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 포함된다.
- 바람직한 염에는 2-(2-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드;
 2-(3-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드;
 2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드;
 2-(3-클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘, 히드로클로라이드;
 (3-클로로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민, 히드로클로라이드;
 (3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민, 히드로클로라이드;
 (3-플루오로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민, 히드로클로라이드;
 (3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민, 푸마레이트;
 2-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드;
 2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드;
 2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드;
 2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드; 및

2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드가 포함된다.

더 바람직한 화학식 IA의 화합물의 비제한적인 실례에는

2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(3-클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

(3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

(3-클로로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,

(3-플루오로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

(3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,

2-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

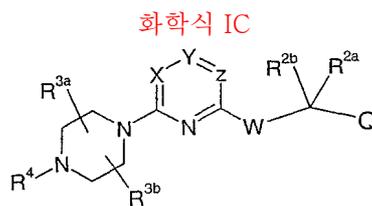
2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 및

4-피페라진-1-일-2-(2,3,5-트리플루오로-벤질옥시)-피리미딘; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 포함된다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, 하기 화학식 IC의 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물을 제공한다.



식 중,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 아미노, 또는 (C₁-C₄)알킬아미노이고;

W는 옥시, 티오, 아미노, (C₁-C₄)알킬아미노, 또는 아세틸아미노이고;

Q는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 피라졸-3-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 이소벤조푸란-3-일, 벤조티오펜-2-일, 벤조티오펜-3-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일, 2H-이미다졸-2-일, 옥사졸-2-일, 이속사졸-3-일,

1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 및 1,2,4-옥사티아졸-3-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기이며, 여기서 상기 헤테로아릴기는 할로, (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

R^{2a}는 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 또는 부분 또는 완전 포화된 (C₃-C₆)시클로알킬이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 히드록시, 플루오로, 또는 (C₁-C₄)알콕시로 치환된 (C₁-C₄)알킬이고;

R⁴는 수소, 히드록시, (C₁-C₄)알킬, 히드록시 또는 시아노로 치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬카르보닐, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시카르보닐, (C₃-C₄)알케닐, 또는 아미노-보호기이다.

바람직한 화학식 IC의 화합물의 비제한적인 실례에는 4-피페라진-1-일-2-(피리딘-2-일메톡시)-피리미딘, 2-(6-메틸-피리딘-2-일메톡시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 및 2-(6-클로로-피리딘-2-일메톡시)-4-피페라진-1-일-피리미딘; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 포함된다.

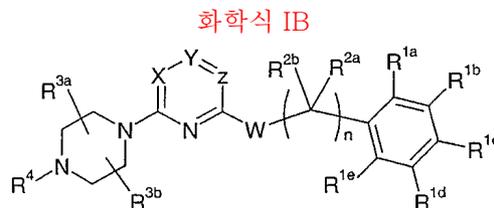
더 바람직한 화학식 IC의 화합물의 비제한적인 실례에는 2-(6-메틸-피리딘-2-일메톡시)-4-피페라진-1-일-피리미딘 및 2-(6-클로로-피리딘-2-일메톡시)-4-피페라진-1-일-피리미딘; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 포함된다.

본원에 기재된 일부 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하므로 당업자는 본원에 설명되고 논의된 화합물의 모든 입체 이성질체 (예컨대, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체)가 본 발명의 범위내에 속한다는 것을 인식할 것이다. 또한, 화합물의 토오토머 형태도 본 발명의 범위내에 속한다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, (1) 화학식 IA 또는 IC의 화합물; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물, 및

(2) 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, 5-HT₂ (바람직하게는, 5-HT_{2c}) 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병을 앓는 동물에게 치료 유효량의 하기 화학식 IB의 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물에서 5-HT₂ (바람직하게는, 5-HT_{2c}) 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병의 치료 방법을 제공한다.



식 중,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소, 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 아미노, 또는 (C₁-C₄)알킬아미노이고;

W는 옥시, 티오, 아미노, (C₁-C₄)알킬아미노, 또는 아세틸아미노이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 아미노, (C₁-C₄)알킬, 할로-치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 할로-치환된 (C₁-C₄)알콕시, -C(O)NH₂이거나, R^{1a} 및 R^{1b}는 함께 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분 또는 완전 포화된 융합된 고리를 형성하거나, 또는 R^{1a}는 R^{2a} 또는 R^{2b}와 함께 5원 또는 6원의 완전 포화된 융합된 고리를 형성하고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 부분 또는 완전 포화된 (C₃-C₆)시클로알킬이거나, 또는 R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 R^{1a}와 함께 5원 또는 6원의 완전 포화된 융합된 고리를 형성하고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 히드록시, 플루오로, 또는 (C₁-C₄)알콕시로 치환된 (C₁-C₄)알킬이고;

R⁴는 수소, 히드록시, (C₁-C₄)알킬, 히드록시 또는 시아노로 치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬카르보닐, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시카르보닐, 또는 (C₃-C₄)알케닐이다.

바람직한 화학식 IB의 화합물의 비제한적인 실례에는

2-벤질옥시-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘,

2-벤질옥시-4-피페라진-1-일-피리미딘,

4-벤질옥시-2-피페라진-1-일-피리미딘,

벤질-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

벤질-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,

2-(3-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(3-클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

2-(3-메톡시-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(2-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

(3-클로로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,

(3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

(3-플루오로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,

(3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,

2-[1-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘,

- 2-[1-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,
- 2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,
- 2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 및

4-피페라진-1-일-2-(2,3,5-트리플루오로-벤질옥시)-피리미딘; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 포함된다.

더 바람직한 화합물의 비제한적인 실례에는

- 2-벤질옥시-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘,
- 벤질-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,
- 벤질-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,
- 4-벤질옥시-2-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-벤질옥시-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(3-클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,
- (3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,
- (3-클로로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,
- (3-플루오로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민,
- (3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민,
- 2-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,
- 2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,

2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-(2(R)-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘,

2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 및

4-피페라진-1-일-2-(2,3,5-트리플루오로-벤질옥시)-피리미딘; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물이 포함된다.

본 발명의 화합물은 다른 제약 제제, 예컨대 apo-B/MTP 억제제, MCR-4 작용제, CCK-A 작용제, 모노아민 재흡수 억제제, 교감신경흥분제, β_3 아드레날린성 수용체 작용제, 도파민 작용제, 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체 유사체, 카나비노이드 1 수용체 길항제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 랩틴, 랩틴 유사체, 랩틴 수용체 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제, 붐베신 작용제, 뉴로펩티드-Y 길항제, 갑상선유사제, 데히드로에피안드로스테론 또는 이들의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 우로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 작용제, 섬모 신경향성 인자, AGRP (인간 아구티 (agouti)-관련 단백질), 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 작용제, 및 뉴로메딘 U 수용체 작용제 등과 함께 투여될 수 있다.

조합 치료법은

(a) 본 발명의 화합물, 상술된 하나 이상의 추가 제약 제제 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는 단일 제약 조성물; 또는

(b) (i) 화학식 IA, IC, 또는 IB의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는 제1 조성물, 및 (ii) 상술된 하나 이상의 추가 제약 제제 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 2개의 개별적인 제약 조성물로서 투여될 수 있다. 제약 조성물은 동시에 또는 연속적으로 및 임의의 순서대로 투여될 수 있다.

본 발명의 또다른 측면에서, 동물 중에서 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병 (바람직하게는, 5-HT_{2c} 수용체-매개 질환, 증상 또는 질병)을 치료 또는 예방하기 위해 소비자에 의해 사용되기 위한 제약 키트를 제공한다. 키트는 a) 본 발명의 화합물을 포함하는 적합한 복용 형태; 및 b) 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위해 복용 형태를 사용하는 방법을 기재한 사용설명서를 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태는

a) (i) 본 발명의 화합물 및 (ii) 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제1 복용 형태;

b) (i) 상술된 추가 제약 제제, 및 (ii) 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제2 복용 형태; 및

c) 용기를 포함하는 제약 키트이다.

본 발명의 또다른 측면은 여성 성기능 장애 (FSD)의 치료가 필요한 여성에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 여성 성기능 장애 (FSD)의 치료 방법이다. 이 방법은 FSD를 치료하기 위해 하나 이상의 추가 활성제의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 추가 활성제는 (1)에스트로겐 수용체 조절제, 에스트로겐 작용제, 에스트로겐 길항제 또는 이들의 조합; (2) 테스토스테론 대체제, 테스토스테론 (토스트렐레 (Tostrelle)), 디히드로테스토스테론, 데히드로에피안드로스테론 (DHEA), 테스토스테론 이식물, 또는 이들의 조합; (3)에스트로겐, 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론의 조합 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트 (MPA), 또는 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 치료요법제; (4) 하나 이상의 도파민성 제제; (5) 하나 이상의 NPY (뉴로펩티드 Y) 억제제; (6) 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체 작용제 또는 조절제 또는 멜라노코르틴 증강제; (7) 하나 이상의 NEP 억제제; (8) 하나 이상의 PDE 억제제; 및 (9) 하나 이상의 붐베신 수용체 길항제 또는 조절제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. FSD 치료는 여성 성적 흥분 장애 (FSAD), 여성 극치감 장애 (FOD), 저활성 성욕 장애 (HSDD), 또는 성교동통 장애를 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, 남성 발기 부전증 (MED)의 치료가 필요한 남성에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 발기 부전증 (MED)의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 측면은 식용 동물에게 살코기 증가량의 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 식용 동물의 살코기 함량 증가 방법이다. 본 발명의 화합물은 식용 동물에게 상술된 추가 제약 제제 중 어느 하나와 함께 투여될 수도 있다.

<정의>

본원에 사용되는 용어 "알킬"은 일반 화학식 C_nH_{2n+1} 의 탄화수소 라디칼을 칭한다. 알칸 라디칼은 선형 또는 분지형일 수 있다. 예를 들면, 용어 "(C_1-C_4)알킬"은 탄소 원자수가 1 내지 4인 1가 선형, 또는 분지형 지방족기 (예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 및 탄소 원자수가 1 내지 4인 다른 구성상 이성질체 (입체 이성질체를 포함함))를 칭한다. 알칸 라디칼은 하나 이상의 치환체로 치환 또는 비치환될 수 있다. 예를 들면, "할로-치환된 알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬기 (예컨대, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 퍼플루오로에틸, 클로로메틸, 브로모메틸 등)를 칭한다. 유사하게, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 알킬티오 기의 알킬 부위는 상기 정의된 알킬과 동일한 의미를 가지고, 할로-치환된 알콕시, 알킬 아미노, 디알킬아미노 또는 알킬티오 기의 할로-치환된 알킬 부위는 상기 정의된 할로-치환된 알킬과 동일한 의미를 가진다.

용어 "부분 또는 완전 포화된 시클로알킬"은 부분 또는 완전 수소화된 비방향족 고리를 칭한다. 예를 들면, 부분 또는 완전 포화된 (C_3-C_6)시클로알킬에는 시클로프로필, 시클로프로페닐, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐 등과 같은 기가 포함된다. 달리 지정하지 않는 한, 용어 "융합된 고리"는 부분 또는 완전 포화되고 뿐만 아니라 방향족 탄소환식 및 헤테로환식인 고리계를 칭한다. 바람직하게는, 헤테로환식 고리는 질소, 산소, 및 황 (임의로 상응하는 술폰 또는 설피드르 산화됨)으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 융합된 고리계의 비제한적인 실례에는 나프탈렌, 인단, 인텐, 이소인텐, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조[b]티오펜, 벤조[c]티오펜, 인돌, 3H-인돌, 1H-이소인돌, 인다졸, 인독사진, 벤족사줄, 안트라닐, 테트라린, 2H-1-벤조피란, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 시놀린, 퀴나졸린, 2H-1,3-벤족사진, 2H-1,4-벤족사진, 1H-2,3-벤족사진, 4H-2,1-벤족사진, 2H-1,2-벤족사진, 4H-1,4-벤족사진 등이 포함된다.

용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자수가 1, 2 또는 3인 방향족 단환식 또는 이환식 고리계를 칭한다. 헤테로아릴기는 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환될 수 있다. 바람직한 치환체에는 할로 (Br, Cl, I, 또는 F), (C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4)알콕시가 포함된다. 적합한 헤테로아릴기에는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 피라졸-3-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-3-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 이소벤조푸란-3-일, 벤조티오펜-2-일, 벤조티오펜-3-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일, 2H-이미다졸-2-일, 옥사졸-2-일, 이속사줄-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-옥사티아졸-3-일 등이 포함된다.

용어 "치환된"은 분자 상의 수소 원자가 상이한 원자 또는 분자로 치환되는 것을 의미한다. 수소 원자를 치환하는 원자 또는 분자는 "치환체"로 나타낸다. 구체적으로 "치환된"이라는 용어는 당업계에서 통상적으로 계획되고, 치환되는 것이다. 그러나, 치환체가 화합물의 약리학적 특성에 악영향을 미치지 않거나 또는 의약의 용도를 역으로 간섭하지 않을 정도로 선택되어야 한다는 것은 당업자에 의해 일반적으로 이해된다.

용어 "질소산화물" 또는 "N-옥시드"는 화학식 IA, IB 또는 IC의 화합물의 피리미딘 또는 피라진 고리 중의 하나 이상의 질소의 산화물 (예컨대, 모노- 또는 디-옥시드)을 칭한다. 질소 모노-옥시드는 단일 위치 이성질체 또는 위치 이성질체의 혼합물 (예컨대, 1-N-옥시드 및 3-N-옥시드 피리미딘의 혼합물 또는 1-N-옥시드 및 4-N-옥시드 피라진의 혼합물)로서 존재할 수 있다.

용어 "보호기" 또는 "Pg"는 화합물 상의 다른 관능기를 반응시키는 동안 특정 관능성을 차단 또는 보호하기 위해 통상 사용되는 치환체를 칭한다. 예를 들면, "아미노-보호기"는 화합물 중의 아미노 관능성을 차단 또는 보호하는 아미노기에 부착된 치환체이다. 적합한 아미노-보호기에는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)이 포함된다. 유사하게, "히드록시-보호기"는 히드록시 관능성을 차단 또는 보호하는 히드록시기의 치환체를 칭한다. 적합한 보호기에는 아세틸 및 실릴이 포함된다. "카르복시-보호기"는 카르

복시 관능성을 차단 또는 보호하는 카르복시기의 치환체를 칭한다. 통상의 카르복시-보호기에는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐술포닐)에틸, 2-(디페닐포스포노)-에틸, 니트로에틸 등이 포함된다. 보호기의 일반 설명 및 그의 사용에 관해서는 문헌 (T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991)을 참고한다.

용어 "리간드"는 수용체에 결합한 화합물을 칭한다. 본원에 사용된 리간드는 부분 또는 완전 작용제 또는 길항제 활성을 가질 수 있다.

어구 "치료 유효량"은 본원에 기재된 (i) 특정 질환, 증상, 또는 질병을 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 증상, 또는 질병의 하나 이상의 징후를 약화, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 특정 질환, 증상, 또는 질병의 하나 이상의 징후의 발병을 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

용어 "동물"은 인간, 반려 동물 (예컨대, 개, 고양이 및 말), 식품재료용 동물, 동물원 동물, 바다 동물, 조류 및 다른 유사 동물 종을 칭한다. "식용 동물"은 식품재료용 동물, 예컨대 암소, 돼지, 양 및 가금류를 칭한다.

어구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제제를 이루는 다른 성분과 함께 및(또는) 그것으로 치료되는 포유류에 화학적으로 및(또는) 독물학적으로 상용가능하여야 한다는 것을 나타낸다.

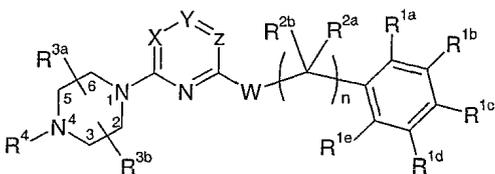
용어 "치료하는", "치료하다", 또는 "치료"는 방지, 즉, 예방, 및 경감하는 치료 모두를 포함한다.

용어 "본 발명의 화합물"은 (달리 특별히 나타내지 않는 한) 화학식 IA, IC 및 IB의 화합물; 이들의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물 뿐만 아니라, 모든 입체 이성질체 (부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체를 포함함), 토오토머 및 동위원소 표지된 화합물을 칭한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 5-HT₂ 수용체 리간드 (바람직하게는, 5-HT_{2c} 및(또는) 5-HT_{2a} 수용체 리간드)로서 작용하는 하기 화학식 IB의 화합물; 그의 질소산화물; 상기 화합물 또는 상기 질소산화물의 프로드러그; 상기 화합물, 상기 질소산화물, 또는 상기 프로드러그의 제약상 허용되는 염; 또는 상기 화합물, 상기 질소산화물, 상기 프로드러그, 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물을 투여하는 것을 포함하는, 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<화학식 IB>



식 중,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 아미노, 또는 (C₁-C₄)알킬아미노이고;

W는 옥시, 티오, 아미노, (C₁-C₄)알킬아미노, 또는 아세틸아미노이고;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 아미노, $-C(O)NH_2$, (C_1-C_4) 알킬, 할로-치환된 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 할로-치환된 (C_1-C_4) 알콕시이거나, R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 5원 또는 6원의 방향족 또는 부분 또는 완전 포화된 융합된 고리를 형성하거나, 또는 R^{1a} 는 R^{2a} 또는 R^{2b} 와 함께 5원 또는 6원의 완전 포화된 융합된 고리를 형성하고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 부분 또는 완전 포화된 (C_3-C_6) 시클로알킬이거나, 또는 R^{2a} 및 R^{2b} 중 하나는 R^{1a} 와 함께 5원 또는 6원의 완전 포화된 융합된 고리를 형성하고;

n 은 0, 1, 또는 2 (바람직하게는 1 또는 2)이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시, 플루오로, 또는 (C_1-C_4) 알콕시로 치환된 (C_1-C_4) 알킬이고;

R^4 는 수소, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 또는 시아노로 치환된 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬카르보닐, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐, 또는 (C_3-C_4) 알케닐이다.

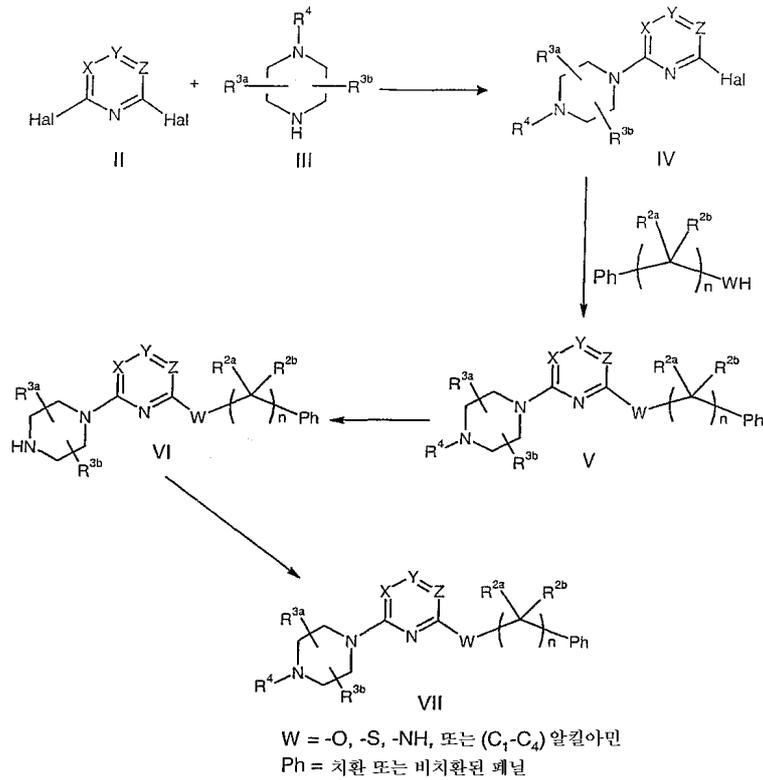
본 발명의 화합물은 특히 본원에 함유된 설명의 견지에서 화학 분야에 공지된 공정과 유사한 공정을 포함하는 합성 경로에 의해 합성될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급원, 예컨대 미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미칼즈 (Aldrich Chemicals)로부터 일반적으로 입수가 가능하거나 또는 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다 (예컨대, 부록을 포함하는 문헌 (Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin) (또한, 베일스테인 (Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해 입수가 가능함)에 일반적으로 기재된 방법으로 제조함).

설명을 목적으로, 하기에 도시된 반응식은 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 중요 중간체를 합성하기 위한 가능한 경로를 제공한다. 개개의 반응 단계의 더 상세한 설명은 실시예 부위를 참고한다. 당업자는 다른 합성 경로가 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고, 하기에 논의되지만, 다른 출발 물질 및 시약으로 용이하게 치환하여 각종 유도체 및(또는) 반응 조건을 제공할 수 있다. 또한, 하기에 기재된 방법에 의해 제조된 다수의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 통상의 화학을 이용하여 본 개시내용면에 비추어 추가로 변형될 수 있다. 예를 들면, 술폰아이드 연결기 (즉, $W = S$)는 통상의 산화 과정 (예컨대, m -클로로퍼벤조산을 사용하는 산화)을 사용하여 그의 상응하는 술폰닐 또는 술폰닐 기 (즉, $W = SO$ 또는 SO_2)로 용이하게 산화될 수 있다.

본 발명의 화합물의 제조에서, 중간체의 원거리 관능기 (예컨대, 1급 또는 2급 아민)를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 보호에 대한 필요는 원거리 관능기의 특성 및 제조 방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적합한 아미노-보호기 ($NH-Pg$)에는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t -부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오렌일메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)가 포함된다. 이러한 보호에 대한 필요는 당업자에 의해 용이하게 결정된다. 보호기의 일반 설명 및 그의 사용은 문헌 (T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991)을 참고한다.

하기 반응식 I는 W 가 O, S, 아미노 또는 (C_1-C_4) 알킬아미노인 본 발명의 화합물의 제조를 도시한다.

반응식 I



화학식 II의 디-할로겐 치환된 헤테로아릴 화합물을 화학식 III의 화합물 (R^4 는 임의로 아미노보호기일 수 있음)과 적합한 용매 (예컨대, 에탄올, t-부탄올, n-부탄올, 톨루엔, 디옥산, THF, DMF, 또는 아세토니트릴) 중에서 적합한 염기 (예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨 (NaOH), 수산화칼륨, 1,8-디아자비스클로-[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU), 트리에틸아민 (TEA) 또는 피리딘)의 존재하에 약 25 °C 내지 약 200 °C에서 약 1 내지 약 168 시간 동안 반응시켜 중간체 IV를 수득한다.

중간체 IV를 과잉의 적절한 아민과 용매 (예컨대, EtOH, t-BuOH, 디옥산, THF 또는 DMF) 중에서 적합한 염기 (예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, NaOH, 수산화나트륨, DBU, TEA 또는 피리딘)의 존재하에 약 25 °C 내지 약 200 °C에서 약 1 내지 약 7 일 동안 처리하여 W가 아미노 연결기 또는 (C_1-C_4)알킬 치환된 아미노 연결기인 중간체 V를 제조하였다. 적합한 아민은 벤질아민, 3-클로로벤질 아민, 3-플루오로벤질 아민 등이 포함된다.

별법으로, 중간체 IV를 적절한 알콜 또는 티올의 음이온과 용매 (예컨대, THF, 톨루엔, 디옥산, DMF, 벤젠, 또는 벤젠 및 물의 혼합물) 중에서 촉매, 예컨대 18-크라운-6과 함께 또는 없이 약 25 °C 내지 약 200 °C에서 약 1 내지 약 48 시간 동안 반응시켜 W가 O 또는 S인 화학식 V의 화합물을 수득할 수 있다. 음이온은 상응하는 알콜 또는 티올을 염기 (예컨대, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 또는 나트륨 금속)로 불활성 용매 (예컨대, 톨루엔, 디옥산, DMF, THF, 또는 벤젠) 중에서 약 25 °C 내지 약 200 °C에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 처리하여 수득될 수 있다.

적합한 알콜에는 벤질 알콜, α -페네틸 알콜, β -페네틸 알콜, 3-플루오로-벤질 알콜, 3-클로로-벤질 알콜, 3-메톡시벤질 알콜, 2-클로로벤질 알콜, 3-플루오로- α -페네틸 알콜, 2-클로로- α -페네틸 알콜, 3-클로로- α -페네틸 알콜, 2,5-디플루오로벤질 알콜, 2,5-디클로로벤질 알콜, 3,5-디플루오로벤질 알콜, 3,5-디클로로벤질 알콜, 2-히드록시메틸피리딘, 2-히드록시메틸-6-클로로-피리딘, 2-히드록시메틸-6-메틸-피리딘 등이 포함된다.

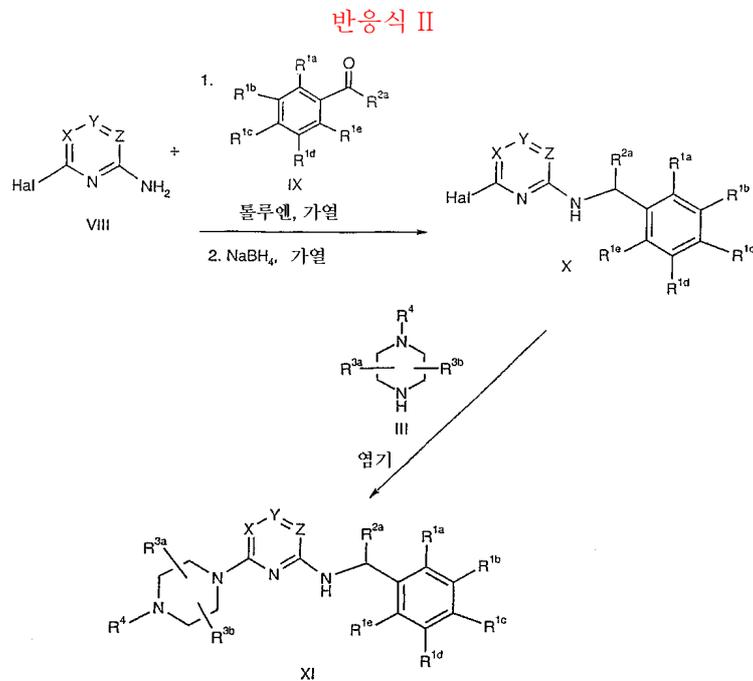
적합한 티올에는 α -톨루엔티올, (2-메틸페닐)메탄티올, 3-(트리플루오로메틸)- α -톨루엔티올, 2-클로로- α -톨루엔티올, (3-메틸페닐)-메탄티올, 2-클로로-6-플루오로벤질메르캡탄, o-플루오로벤질 메르캡탄, m-클로로벤질 메르캡탄, 2,4,6-트리메틸벤질 메르캡탄 등이 포함된다.

술폰아이드 연결기는 당업자에게 잘 공지된 표준 산화 방법을 사용하여 상응하는 술폰닐 또는 술폰닐로 산화될 수 있다.

R⁴가 아미노-보호기인 경우, 중간체 V를 탈보호시켜 아민 VI를 수득한다. 예를 들면, BOC 보호된 아민을 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 CH₂Cl₂ 중에서 처리하여 탈보호시킬 수 있다. 2급 아민 VI을 이어서 당업자에게 잘 공지된 방법으로 아민 VII으로 알킬화시킬 수 있다. 바람직한 방법은 환원성 알킬화이다. 일반적으로, 환원성 알킬화 반응은 중간체 VI를 목적하는 알데히드 또는 케톤과 극성 용매 중에서 약 10 °C 내지 약 140 °C의 온도에서 약 2 내지 약 24 시간 동안 3 Å 분자 체의 존재하에 반응시켜 슈프 (Schiff) 염기로 전환시킨다. 전형적으로, 등량 또는 약간 과잉의 알데히드 또는 케톤을 아민에 첨가한다. 적합한 극성 용매에는 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 디메틸술폰, 디메틸포름아미드, 알콜 (예컨대, 메탄올 또는 에탄올), 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직한 용매는 메탄올이다. 동일한 반응 용기에서, 이민을 이어서 3급 아민으로 환원제의 존재하에 약 0 °C 내지 약 10 °C의 온도에서 환원시키고, 이어서 약 20 °C 내지 약 40 °C의 온도로 약 30 분 내지 약 2 시간 동안 가온한다. 적합한 환원제에는 피리딘·보란 착체 및 수소화붕소 금속, 예컨대 소듐 보로히드라이드, 소듐 트리아세톡시 보로히드라이드 및 소듐 시아노보로히드라이드가 포함된다. 적합한 알데히드 또는 케톤에는 파라포름알데히드, 아세트알데히드, 아세톤 등이 포함된다.

별법으로는, 아민 VI를 당업자에게 잘 공지된 방법에 따라 아세틸화시키거나 또는 카르바메이트로 전환시킬 수 있다.

W가 아미노 연결기 (NH) 또는 알킬아미노 연결기인 본 발명의 화합물은 또한 하기 반응식 II에 도시된 바와 같이 피리미딘 또는 피라진 고리에 부착된 아미노기의 환원성 알킬화로 제조될 수 있다. 합성 과정은 반응식 I 중의 중간체 VI의 환원성 알킬화에 대해 상술된 것과 유사하다.



화학식 VIII의 화합물을 당업계에 잘 공지된 방법으로 벤질 아민 XI로 전환시킬 수 있다. 바람직한 방법은 슈프 염기를 중간체 IX에 의해 형성하고, 이어서 적절한 환원제로 환원시키는 반응식 I에서 상술된 환원성 알킬화이다. 적합한 알데히드 및 케톤 (즉, 화학식 IX의 화합물)에는 3-클로로벤즈알데히드, 3-플루오로벤즈알데히드, m-클로로아세트페논, m-클로로프로피오페논, o-클로로아세트페논, 2-플루오로벤즈알데히드, 2-클로로벤즈알데히드, 2,6-디클로로벤즈알데히드, 2,5-디클로로아세트페논, 2-클로로-5-메틸아세트페논, 2,5-디플루오로아세트페논, 2,5-디플루오로프로피오페논, 2,3-디클로로벤즈알데히드, 2,3-디플루오로벤즈알데히드, 2,5-디플루오로벤즈알데히드, 2-클로로-5-플루오로아세트페논, 5-클로로-2-메톡시벤즈알데히드, 2-플루오로-5-메톡시벤즈알데히드, 2,5-디클로로벤즈알데히드, 3,5-디클로로벤즈알데히드, 3,5-디플루오로벤즈알데히드, 2,3,5-트리플루오로벤즈알데히드, 2,3,5-트리플루오로아세트페논, 2,3,5-트리플루오로프로피오페논, 2,3,5-트리클로로벤즈알데히드, 2,3,6-트리플루오로벤즈알데히드 등이 포함된다. 생성된 화학식 X의 화합물을 피페라진 III과 적합한 용매 (예컨대, 에탄올, t-부탄올, n-부탄올, 톨루엔, 디옥산, THF, DMF 또는 아세트니트릴) 중에서 적합한 염기 (예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, TEA, DBU 또는 피리딘)의 존재하에 약 25 내지 약 200 °C에서 약 1 일 내지 약 7 일 동안 처리하여 화학식 XI의 화합물을 수득한다.

당업자에게 공지된 분리 및 정제의 통상의 방법 및(또는) 기술은 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 그와 관련된 각종 중간체를 단리하는 데 사용될 수 있다. 이러한 기술은 당업자에게 잘 알려져 있을 것이고, 예를 들면 모든 종류의 크로마토그래피(고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 통상의 흡착제, 예컨대 실리카 겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피, 및 박막 크로마토그래피), 재결정화, 및 차별 (즉, 액체-액체) 추출 기술이 포함될 수 있다.

본 발명의 화합물을 단리하고, 그 자체로 또는 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및(또는) 수화물의 형태로 사용할 수 있다. 용어 "염"은 본 발명의 화합물의 무기 및 유기 염을 칭한다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계내에서, 또는 화합물, N-옥시드, 또는 프로드러그를 적합한 유기 또는 무기 산과 개별적으로 반응시키고, 그에 의해 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염에는 히드로브로미드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 베실레이트, 팔미티에이트, 파모에이트, 말로네이트, 스테아레이트, 라우레이트, 말레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 헥사플루오로포스페이트, 벤젠술포네이트, 토실레이트, 포르메이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 및 라우릴술포네이트 염 등이 포함된다. 이들에는 알칼리 및 알칼리 토 금속, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등, 뿐만 아니라 비-독성 암모늄, 4급 암모늄을 기재로 하는 양이온, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 아민 양이온이 포함될 수 있다 (예컨대, 문헌 (Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66,1-19 (1977) 참조).

용어 "질소산화물" 또는 "N-옥시드"는 피리미딘 또는 피라진 고리 중의 하나 이상의 질소 원자의 산화물을 칭한다. 방향족 질소의 산화물은 당업계에 잘 공지되어 있다. 전형적인 산화제에는 시약, 예컨대 과산화수소, 트리플루오로퍼아세트산, m-클로로퍼벤조산 등이 포함된다. 일반적으로, 산화는 불활성 용매 (예컨대, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름) 중에서 달성된다. N-산화의 위치는 인접한 탄소 원자 상의 치환체로부터의 입체 장애에 따라 달라질 수 있다. N-옥시드 또는 N-옥시드의 혼합물은 통상의 과정, 예컨대 액체 크로마토그래피 및(또는) 선택적인 결정화를 사용하여 단리 또는 분리될 수 있다.

용어 "프로드러그"는 생체내에서 변형되어 화학식 (IA, IB 또는 IC)의 화합물 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 수득하는 화합물을 의미한다. 변형은 각종 메카니즘, 예컨대 혈액 중에서 가수분해를 통해 발생할 수 있다. 프로드러그 사용에 대한 논의는 문헌 (T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, "Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에 의해 제공된다.

예를 들면, 본 발명의 화합물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우, 프로드러그는 산 기의 수소 원자를 기, 예컨대 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₁₂)알카노일옥시메틸, 탄소 원자수가 4 내지 9인 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소 원자수가 5 내지 10인 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소 원자수가 3 내지 6인 알콕시카르보닐옥시메틸, 탄소 원자수가 4 내지 7인 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 탄소 원자수가 5 내지 8인 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 탄소 원자수가 3 내지 9인 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 탄소 원자수가 4 내지 10인 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리드, 4-크로토놀락토닐, 감마-부티롤락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬 (예컨대, β-디메틸아미노에틸), 카르바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)알킬카르바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬로 치환함으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

유사하게, 본 발명의 화합물이 알콜 관능기를 함유하는 경우, 프로드러그는 알콜기의 수소 원자를 기, 예컨대 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실로 치환함으로써 형성될 수 있으며, 여기서 각각의 α-아미노아실기는 자연 발생 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 화합물이 아민 관능기를 포함하는 경우, 프로드러그는 아민기 중의 수소 원자를 기, 예컨대 R-카르보닐, RO-카르보닐, NRR'-카르보닐 (여기서, R 및 R'은 각각 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 벤질이거나, 또는 R-카르보닐은 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실임), -C(OH)C(O)OY' (여기서, Y'는 H, (C₁-C₆))

알킬 또는 벤질임), $-C(OY_0)Y_1$ (여기서, Y_0 는 (C_1-C_4) 알킬이고, Y_1 은 (C_1-C_6) 알킬, 카르복시(C_1-C_6)알킬, 아미노(C_1-C_4)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노알킬, $-C(Y_2)Y_3$ (여기서, Y_2 는 H 또는 메틸이고, Y_3 은 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일로 치환함으로써 형성될 수 있다.

본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하므로 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 라세미 혼합물을 포함하는, 본 발명의 화합물의 모든 입체 이성질체 형태 뿐만 아니라 이들의 혼합물이 본 발명의 부분을 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 모두 뿐만 아니라 혼합물은 본 발명의 범위내에 포함된다. 피리미딘 및 피라진 고리의 N-산화로부터 생성된 단일 위치 이성질체 및 위치 이성질체의 혼합물 모두도 본 발명의 범위내에 속한다.

부분입체 이성질체 혼합물은 그의 물리화학적 차이에 기초하여 당업자에게 잘 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및(또는) 분별 결정화에 의해 그의 개개의 부분입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체 혼합물을 부분입체 이성질체 혼합물로 적절한 광학적 활성 화합물 (예컨대, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔 (Mosher) 산 염화물)과 반응시켜 전환시키고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 개개의 부분입체 이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환 (예컨대, 가수분해)시킴으로써 거울상 이성질체는 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 일부는 회전장애 이성질체 (예컨대, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로서 고려된다. 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수도 있다.

본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용하는 용매화물 뿐만 아니라 비용매화물 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화물 및 비용매화물 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

또한, 본 발명의 화합물이 상이한 토오터머 형태로 존재할 수 있고, 이러한 모든 형태가 본 발명의 범위내에 속하는 것이 가능할 것이다. 예를 들면, 이미다졸 잔기의 토오터머 형태 모두는 본 발명에 포함된다. 또한, 예를 들면, 화합물의 모든 케토-에놀 및 이민-에나민 형태가 본 발명에 포함된다.

또한, 본 발명은 본원에 인용된 것과 동일하지만 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 실례에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 이 포함된다.

특정 동위원소-표지된 본 발명의 화합물 (예컨대, 3H 및 ^{14}C 로 표지된 화합물)이 화합물 및(또는) 기질 조직 분포 분석에 용이하다. 삼중수소화 (즉, 3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 그의 제조의 용이함 및 탐지가능성에서 특히 바람직하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, 2H)를 사용하는 치환은 더 큰 신진대사 안정성 (예컨대, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 복용 요구도)으로부터 얻는 특정 치료 이점을 제공하고, 더욱이 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 반응식 및(또는) 하기 실시예에 개시된 것과 유사한 과정에 따라 동위원소-비표지된 시약을 동위원소-표지된 시약으로 치환함으로써 일반적으로 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 유용한 5-HT₂ 부분 작용제 또는 길항제 (바람직하게는 5-HT_{2a} 또는 5-HT_{2c} 부분 작용제 또는 길항제)이므로 본 발명의 또다른 실시양태는 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 잘 공지되어 있고, 물질, 예컨대 탄수화물, 왁스, 수용성 및(또는) 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 사용되는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 용매는 포유류에 투여하기에 당업자에 의해 안전한 것으로 인식되는 용매 (GRAS)에 기초하여 일반적으로 선택된다. 일반적으로는, 안전한 용매는 비-독성 수성 용매, 예컨대 물 및 물에 가용성 또는 혼화성인 다른 비-독성 용매이다. 적합한 수성 용매에는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대, PEG400, PEG300) 등 및 이들의 혼합물이 포함된다. 제제는 또한 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 우수한 외양을 제공하거나 또는 제약상 생성물 (즉, 의약)을 제조하는 데 조력하기 위해 하나 이상의 완충액, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 예멸전제, 현탁제, 보존제, 향산화제, 불투명화제, 활택제, 가공조제, 착색제, 감미료, 가향제, 향미제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

제제는 통상의 용해 및 혼합 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 벌크 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물 또는 화합물의 안정화된 형태 (예컨대, 시클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 착화제와의 착물))이 적합한 용매 중에 하나 이상의 상술된 부형제의 존재하에 용해된다. 본 발명의 화합물은 약물의 용이하게 조절가능한 복용을 제공하고, 우수하고 용이하게 취급가능한 생성물을 환자에게 제공하기 위해 전형적으로 제약상 복용 형태로 제제화된다.

사용하는 제약 조성물 (또는 제제)은 약물을 투여하기 위해 사용되는 방법에 따라 각종 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배용 물품에는 제약상 제제를 적절한 형태로 담는 용기가 포함된다. 적합한 용기는 당업자에게 잘 알려져 있고, 물질, 예컨대 병 (플라스틱 및 유리), 사세, 앰플, 플라스틱 가방, 금속 실린더 등이 포함된다. 용기는 또한 포장 함유물에 무분별한 접근을 막기 위해 장비 보호 조립체를 포함할 수 있다. 또한, 용기 상에는 용기의 함유물을 기재한 표지가 붙어 있다. 표지는 또한 적절한 경고를 포함할 수 있다.

본 발명은 추가로 동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 유효량의 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병의 치료가 필요한 동물 중에서 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 특히 5-HT_{2c} 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병의 치료에 유용하다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 5-HT_{2c} 수용체 부위에서 부분 작용제로서 작용한다. 더 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 부분 5-HT_{2c} 수용체 부위에서 작용제로서 작용하고, 5-HT_{2a} 수용체 부위에서 길항제로서 작용한다.

바람직하게는, 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병은 중량 손실 (예컨대, 칼로리 섭취량 감소), 비만증, 대식증, 월경전 증후군 또는 후기 황체기 증후군, 우울증, 비정형 우울증, 양극성 질환, 정신증, 정신분열증, 편두통, 알콜중독증, 담배 남용, 공황 장애, 불안, 외상후 증후군, 기억 상실, 노화 치매, 사회 공포증, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파탄적 행동 질환, 충동 조절 장애, 경계성 인격 장애, 강박증, 만성 피로 증후군, 남성 성기능 장애 (예컨대, 조루 및 발기 곤란), 여성 성기능 장애, 신경성 식욕부진, 수면 장애 (예컨대, 수면무호흡증), 자폐증, 발작성 장애, 간질, 무언증, 척수 손상, 중추 신경계 손상 (예컨대, 외상, 발작, 신경변성 질환 또는 독성 또는 감염성 CNS 질환 (예컨대, 뇌염 또는 수막염)), 심혈관 질환 (예컨대, 혈전증), 위장 질환 (예컨대, 위장 운동 기능장애), 요붕증, 및 II형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 따라서, 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 5-HT₂ 수용체-매개 질환, 증상, 또는 질병의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물 (조성물 및 본원에 사용되는 방법을 포함함)은 본원에 기재된 치료 적용에 대한 의학의 제조에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 일일 약 0.7 mg 내지 약 7,000의 범위의 복용 수준으로 환자에게 투여될 수 있다. 체중이 약 70 kg인 일반 성인 인간의 경우, 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg의 범위의 복용량이 전형적으로 충분하다. 그러나, 일반 복용량 범위의 일부 가변성은 치료되는 대상의 연령 및 중량, 의도된 투여 경로, 투여될 특정 화합물 등에 따라 요구될 수 있다. 특정 환자에 대한 복용량 범위 및 최적 복용량의 결정은 본 개시내용의 이점을 갖는 당업자의 능력내에 충분히 속한다. 본 발명의 화합물이 당업자에게 또한 잘 공지된 형태인 제제의 지속 방출, 조절 방출, 및 지연 방출 제제로 사용될 수 있다는 것도 언급한다.

본 발명의 화합물은 또한 본원에 기재된 질환/증상의 치료를 위해 다른 제약 제제와 함께 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물을 다른 제약 제제와 함께 투여하는 것을 포함하는 치료 방법도 제공된다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 제약 제제에는 항비만제, 예컨대 아포리포프로테인 (apolipoprotein)-B 분비/마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 (apo-B/MTP) 억제제, MCR-4 작용제, 콜레시스토키닌-A (CCK-A) 작용제, 모노아민 재흡수 억제제 (예컨대, 시부트라민), 교감신경흥분제, β₃ 아드레날린성 수용체 작용제, 도파민 작용제 (예컨대, 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체 유사체, 카나비노이드 1 수용체 길항제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴 (OB 단백질), 렙틴 유사체, 렙틴 수용체 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제 (예컨대, 테트라히드로립스타틴, 즉 오를리스타트), 식욕감퇴제 (예컨대, 봄베신 작용제), 뉴로펩티드-Y 길항제, 갑상선유사제, 데히드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 우로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 작용제, 섬모 신경향성 인자 (예컨대, 뉴욕주 타리톤 소재의 레제네론 파마슈티칼즈, 인크. (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) 및 오하이오주 신시네티 소재의 프록터 앤드 감블 캄파니 (Procter & Gamble Company)로부터 입수가 가능한 옥소킨 (Axokine (등록상표))), 인간 아구티-관련 단백질 (AGRP), 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 작용제, 및 뉴로메딘 U 수용체 작용제가 포함된다. 하기 기재되는 바람직한 제제를 포함하는 다른 항비만제는 잘 공지되어 있거나, 또는 당업자에게 본 개시내용 면에서 용이하게 명백해질 것이다.

오를리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 랩틴, 및 슈도에페드린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항비만제가 특히 바람직하다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물 및 조합 치료법은 운동 및 분별있는 식이요법과 함께 수행될 수 있다.

본 발명의 제약 조성물 및 방법과 조합하여 사용하기 위한 대표적인 항비만제는 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있는데, 예를 들면, 시부트라민은 미국 특허 제4,929,629호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고; 브로모크립틴은 미국 특허 제3,752,814호 및 동 제3,752,888호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고; 오를리스타트는 미국 특허 제5,274,143호; 동 제5,420,305호; 동 제5,540,917호; 및 동 제5,643,874호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 상기 인용된 미국 특허 모두는 본원에 참고로 인용된다.

추가 제약 제제 (예컨대, 항비만제)의 복용량은 치료되는 대상의 건강, 목적하는 치료 정도, 공동 치료법의 특성 및 종류 (만약 있다면), 및 치료 회수 및 목적하는 결과의 특성을 포함하는 다수의 인자에 따라 일반적으로 변할 것이다. 일반적으로는, 항비만제의 복용량 범위는 일일 당 개개의 체중 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 범위이다. 그러나, 일반 복용량의 일부 가변성이 치료되는 대상의 연령 및 중량, 의도된 투여 경로, 투여될 특정 화합물 등에 따라 요구될 수 있다. 특정 환자에 대한 복용량 범위 및 최적 복용량의 결정은 본 개시내용의 이점을 갖는 당업자의 능력내에 충분히 속한다.

본 발명의 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 성기능 장애의 치료에 유용하다. 성기능 장애 (SD)는 남성 및 여성 모두에게 영향을 미칠 수 있는 중요한 임상적 문제이다. SD의 원인은 기질적 및 심리적 원인 모두일 수 있다. SD의 기질적 측면은 통상적으로 고혈압 또는 당뇨병에 연관된 것과 같은 근본적인 혈관 질환, 처방 의약 및(또는) 우울증과 같은 정신 질환에 의해 야기된다. 심리적 인자는 두려움, 수행 불안 및 대인 갈등을 포함한다. SD는 성 수행능력을 손상시키고, 자궁심을 감소시키고 대인 관계를 파괴함으로써 개인의 고통을 유발시킨다. 임상에서, SD 장애는 여성 성기능 장애 (FSD) 및 남성 성기능 장애 (MSD)로 나누어진다 (Melman et al 1999). FSD는 여성이 성 표현에서 만족감을 찾는데 있어서의 곤란 또는 불능으로 가장 잘 정의된다. 남성 성기능 장애 (MSD)는 일반적으로 남성 발기 부전증 (MED)으로도 잘 알려진 발기 부전증과 관련되어 있다 (Benet et al 1994-Male Erectile dysfunction assessment and treatment options. Comp. Ther. 20: 669-673.).

본 발명의 화합물은 남성 성기능 장애 (예컨대, 남성 발기 부전증-MED) 및 여성 성기능 장애 (FSD), 예컨대 여성 성적 흥분 장애 (FSAD)의 예방 및(또는) 치료에 특히 유익하다.

일부 개개인이 남성 발기 부전증 (MED)을 앓고 있을 것으로 알려져 있다. MED는 "만족스러운 성기능 수행을 위한 음경 발기를 달성 및(또는) 유지할 수 없는 상태 (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"로 정의된다.

모든 정도 (최소, 중등도 및 완전 불능)의 발기 부전증 (ED)이 40 내지 70 세 남성의 52%, 70세 이상에서는 더 높은 비율에 달하는 것으로 추정되었다 (Melman, A. & Gingell, J. C. (1999), The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J. Urology 161: 5-11). 이 증상은 환자 및 그의 배우자의 삶의 질에 상당히 부정적인 영향을 미치고, 우울증 및 자궁심의 저하에 이르게 되는 불안 및 긴장을 증가시키는 결과를 가져오는 경우가 많다. 20년 전, MED는 심리적 장애로 주로 여겨졌으나 (Benet, A.E. et al (1994), Male erectile dysfunction assessment and treatment options. Comp. Ther. 20: 669-673), 현재는 대다수의 환자에게 있어서 근본적인 기질적 원인이 있는 것으로 알려져 있다. 그 결과, 정상 음경 발기의 기전 및 MED의 병태생리를 확인하는 데 있어서 많은 발전이 있었다.

음경 발기는 음경해면체 평활근 및 음경의 맥관계의 수축 및 이완의 균형에 의존하는 혈역학적 사건이다 (Lerner, S.E. et al (1993). A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. J. Urology 149: 1246-1255). 음경해면체 평활근은 본원에서 해면체 평활근 또는 복수의 의미로 음경 해면체들로도 언급된다. 음경해면체 평활근의 이완은 음경 해면체의 지주 공간 (trabecular spaces)으로의 혈류 증가를 유도하여 주변의 막에 대하여 확장되게 하고 배수 정맥 (draining vein)을 압박한다. 이로 인해 혈압의 광범위한 상승이 유발되어 발기가 일어난다 (Naylor, A.M. (1998), Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. Br. J. Urology 81: 424-431).

발기 과정 중 일어나는 변화는 복잡하고 말초 및 중추 신경계 및 내분비계를 관여시키는 고도의 통합된 조절을 필요로 한다 (Naylor, 1998). 해면체 평활근 수축은 시냅스후 α_1 아드레노셉터의 활성화를 통하여 교감신경 노르아드레날린성 신경 자극에 의해 조절된다. MED는 음경 해면체의 내인성 평활근 긴장의 증가와 관련될 수 있다. 그러나, 음경 평활근 이완의 과정은 비-아드레날린성, 비-콜린성 (NANC) 신경전달에 의해 부분적으로 매개된다. NO 이외의 몇몇 다른 NANC 신경

전달물질, 예를 들면 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 (CGRP) 및 혈관활성 장 펩티드 (VIP)가 음경에서 발견된다. 이 이완을 매개하는 원인이 되는 주요한 이완 인자는 질소산화물 (NO)이고, 이는 질소산화물 생성효소 (NOS)에 의해 L-아르기닌으로부터 합성된다 (Taub, H.C. et al (1993), Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum. Urology 42: 698-704). 해면체 평활근 긴장의 감소는 NO가 음경 해면체의 이완을 유도하는 것을 도울 수 있는 것으로 생각된다. 남성의 성적 흥분 중, NO는 뉴론 및 내피로부터 방출되고 평활근 세포 및 내피에 위치하는 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)에 결합하여 그것을 활성화시켜서, 세포내 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP) 수준을 상승시킨다. 이 cGMP 수준의 상승은 단백질 카이나제 G 활성화가 관여된다고 생각되는 알려지지 않은 기전 (Ca^{2+} 펌프 및 Ca^{2+} -활성화 K^+ 채널의 활성화에 기인할 가능성이 있음)을 통해 세포내 칼슘 농도 ($[Ca^{2+}]_i$)의 감소로 인한 음경 해면체의 이완을 유도한다.

여성 성기능 장애 (FSD)의 범주는 정상 여성 성적 반응: 욕구, 각성 및 극치감의 시기로 대비하여 가장 잘 정의된다 (S R Leiblum, (1998), Definition and Classification of Female Sexual Disorders, Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106 참조). 욕구 또는 성욕은 성적 표현에 대한 동기이다. 그의 징후는 종종 목적 배우자의 동요의 경우 또는 다른 성에 자극에 노출될 때 성적 사고를 포함한다. 각성은 성적 자극에 대한 혈관 반응, 성기 충혈 및 증가된 질 감찰의 중요한 성분, 질 신장 및 증가된 성기 감각/감수성 및 주관적인 흥분 반응을 포함한다. 극치감은 각성 동안 최고조에 달하는 성적 긴장의 방출이다. 더욱이, FSD는 여성이 이들 시기, 보통 욕구, 각성 또는 극치감 중 어느 하나 이상의 부재, 부적절한 또는 불만족스러운 반응을 가지는 경우 발생한다.

미국 정신의학 협회 (American Psychiatric Association)는 여성 성기능 장애 (FSD)를 4개의 부류 (FSAD, 저활성 성욕 장애 (HSDD), 여성 극치감 장애 (FOD), 및 성교동통 장애 (예컨대, 성교불쾌증 및 질경)로 분류한다 (문헌 (the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)) 참조).

DSM-IV는 하기와 같이 4개 부류를 정의한다:

HSDD-성적 활성화에 대한 지속적인 또는 재발하는 부족한 (또는 부재의) 성적 환상 및 욕구. 부족 또는 부재는 기능성에 영향을 미치는 근거 인자, 예컨대 연령 및 개인 생활 환경을 가지고 임상외에 의해 판단된다.

FSAD-성적 흥분의 성적 활성화, 적절한 감찰-팽윤 반응이 완료될 때까지 달성 또는 유지하는 것에 관한 지속적인 또는 재발하는 무능력.

FOD-정상 성적 흥분 시기 후의 극치감의 지속적인 또는 재발하는 지연, 또는 부재. 여성은 극치감을 유발하는 자극의 종류 또는 집중에 대한 광범위한 다양성을 나타낸다. FOD의 진단은 여성의 극치감 역량이 연령, 성적 경험, 및 그녀가 받는 성적 자극의 적절성에 대해 논리적인 역량보다 적다는 임상외의 판단에 기준하여야 한다.

성교동통 장애, 예컨대 성교불쾌증 및 질경.

성교동-성교와 관련된 재발되는 또는 지속적인 성기 통증. 질경-성교를 간섭하는 질의 외부 제3의 근계의 재발되는 또는 지속적인 불수의 경련.

HSDD는 여성이 성적인 욕구가 없거나 또는 거의 없고, 성적 사고 또는 환상이 없거나 또는 거의 없는 경우 존재한다. 이 유형의 FSD는 자연 폐경기 또는 외과적인 폐경기 때문에 낮은 테스토스테론 수준에 의해 발생할 수 있다. 폐경기 전 여성 (즉, 폐경기 전이고, 자궁적출술을 받지 않은 여성) 뿐만 아니라 폐경기 후 여성 모두에서의 다른 원인은 병, 의약, 피로, 우울증 및(또는) 불안을 포함한다. 잠재하는 (의식 또는 잠재 의식) 심리적 충격, 예컨대 대인관계 곤란의 요인 또는 종교적인 요인은 여성에서 HSDD의 존재/발전과 관련될 수 있다. 미국 정신의학 협회의 진단상 및 통계상 편람 (DSM) IV은 "...성적 흥분의 성적 활성화, 적절한 감찰-팽윤 반응이 완료될 때까지 달성하거나 또는 유지하는 것에 관한 지속적인 또는 재발하는 무능력... 장애는 ... 현저한 고통 또는 대인관계 곤란을 유발하여야 한다"로서 여성 성적 흥분 장애 (FSAD)를 정의한다.

각성 반응은 골반의 맥관충혈, 질 감찰 및 외부 생식기의 팽창 및 팽윤으로 이루어진다. 장애는 현저한 고통 및(또는) 대인관계 곤란을 유발한다.

FSAD는 폐경기 전, 근처 및 후 (±호르몬 대체 치료법 (HRT)) 여성에게 영향을 미치는 매우 유행하는 성적 질병이다. 동시에 일어나는 질병, 예컨대 우울증, 심혈관 질환, 당뇨병 및 비뇨생식기 (UG) 질병과 연관된다. FSAD의 제1 결과는 충혈/팽윤의 결실, 감찰의 결실 및 윤택한 성기 감각의 결실이다. FSAD의 제2 결과는 감소된 성적 욕구, 성교 동안의 통증 및

극치감 달성에서의 곤란이다. FSAD의 징후를 갖는 환자 비율에 대해 적어도 혈관에 기초한다 (Goldstein et al., Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90, 1998)는 가설이 이러한 관점을 지원하는 동물 데이터 (Park et al., Int. J. impel. Res., 9,27-37,1997)와 함께 최근에 세워졌다.

효능에 대한 조사에 있는, FSAD 치료에 대한 약물 후보는 우선 남성 성기로의 순환을 촉진하는 발기 부전증 치료법이다. 이들은 남성에게 경요도적으로 및 여성 성기에 국부적으로 주사 또는 투여하는 2종의 제제, 경구 또는 설하 의약 (아포 모르핀, 펜톨라민, 5형 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제, 예컨대 실테나필), 및 프로스타글란딘 (PGE₁)으로 이루어진다.

본 발명의 화합물은 정상 성적 흥분 반응-즉, 질로 유도되는 성기 혈류의 증가, 음핵 및 순음 충혈을 회복하는 수단을 제공함으로써 이롭다. 이는 혈장이 배어나오는 것을 통해 질 감찰을 증가시키고, 질 순종을 증가시키고, 성기 감수성을 증가시킬 것이다. 더욱이, 본 발명은 정상 성적 흥분 반응을 회복시키거나, 또는 강화시키는 수단을 제공한다.

본원의 여성 생식기에 의해 하기의 내용을 의미한다: "성기 기관은 내부 및 외부 군으로 이루어진다. 내부 기관은 골반 내에 있고, 난소, 자궁 관, 자궁 및 질로 이루어진다. 외부 기관은 비뇨생식기 횡격막 및 골반 대 밑의 외면이다. 이들은 언덕 치골, 대음순 및 소음순, 음핵, 전정, 전정의 구, 및 더 큰 전정샘을 포함한다" (Gray's Anatomy, C. D. Clemente, 13th American Edition). 알. 제이. 레빈 (R. J. Levin)은 "... 남성 및 여성 생식기는 일치된 조직 원기 (anlagen)로부터 발생학적으로 발생되며, 이는 남성 및 여성 성기 구조가 서로 상동기관으로 논쟁된다. 따라서, 음핵은 ... 음순 상동기관 및 음낭 주머니의 음경 상동기관임" (Levin, R. J. (1991), Exp. Clin. Endocrinol., 98, 61-69)이기 때문이다라고 교시한다.

요약하여, FSAD는 성적 자극에 대한 비적절한 성기 반응에 의해 특성화된다. 생식기는 정상 성적 흥분을 특성화하는 충혈이 발생하지 않는다. 질벽이 빈약하게 감찰되어서 성교가 고통스럽다. 극치감이 방해될 수 있다. 각성 질병은 폐경기에 또는 출산 후 및 수유기 동안의 감소된 에스트로겐, 뿐만 아니라 혈관 성분에 대한 병, 예컨대 당뇨병 및 아테롬성동맥경화증에 의해 발생할 수 있다. 다른 원인은 이뇨제, 항히스타민, 항울제, 예컨대 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 또는 항고혈압제를 사용하는 치료로부터 발생한다.

FOD는 개인의 고통을 유발하는, 충분한 성적 자극 및 각성에 이은 극치감의 달성에서의 지속적인 또는 재발하는 곤란, 지연 또는 부재이다.

성교동통 장애 (성교불쾌증 및 질경을 포함함)는 침해 및 성적 활성화로부터 생성된 통증에 의해 특성화되고, 감찰, 자궁내막증, 골반 염증 질환, 염증 장 질환 또는 요로 문제를 감소시키는 의약으로 유발될 수 있다.

본 발명의 추가 측면은 상술된 본 발명의 화합물을 사용하는 치료를 통해 남성 성기능 장애 (MSD), 특히 남성 발기 부전증 (MED)의 치료 및(또는) 예방 방법을 추가로 제공한다.

본 발명의 추가 측면은 상기 정의된 본 발명의 화합물 및 PDE, 특히 cGMP PDE5의 활성을 억제하는 하나 이상의 화합물, 및(또는) NEP의 활성을 억제하는 하나 이상의 화합물과 함께 사용하는 치료를 통해 남성 성기능 장애의 치료 및(또는) 예방 방법을 추가로 제공한다.

비아그라 (등록상표)를 사용하는 치료에 불충분한 반응 또는 반응 결실을 나타내는 남성은 본 발명의 화합물을 단독으로 사용하는 치료에 기초하는 치료법 또는 본 발명의 화합물(들) 및 cGMP PDE5i, 예컨대 실테나필에 기초한 조합 치료법을 통해 유익할 수 있다. 경증 내지 중간 정도의 MED를 앓는 환자는 본 발명의 화합물(들)을 단독으로 또는 NEPi과의 조합에 기초하는 조합 치료로부터 유익할 것이고, 중증 MED를 앓고 있는 환자도 또한 반응할 수 있다. 경증, 중간정도 및 중증 MED는 당업자에게 공지된 용어일 것이지만, 그 지침은 문헌 (The Journal of Urology. vol 151, 54-61 (Jan 1994))에서 알 수 있다.

문헌 (Clinical Andrology vol 23, no. 4, p773-782 and chapter 3 of the book by I. Eardley and K. Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management, published by Mosby-Wolfe)에 상세히 기재된 MED 환자 군은 하기와 같다: 심인성, 내분비학적, 신경성, 동맥성, 약물-유도 성기능 장애 (최유성) 및 해면체 인자, 특히 정맥성 원인과 관련된 성기능 장애.

본 발명에 따른 MED의 치료용 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 적합한 cGMP PDE5 억제제에는 EP-A-0463756에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 공개된 국제 출원 WO 01/27112에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; 공개된 국제 출원 WO 01/27113에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온; WO 95/19978에 개시된 인돌-1,4-디온 및 공개된 국제 출원 WO 99/24433에 개시된 트리아진-4-온이 포함된다.

화합물, 예컨대 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술폰닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (실테나필) (또한, 1-[[3-(6,7-디히드로-메틸-7-옥소-3-프로필-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-4-에톡시페닐]술폰닐]-4-메틸피페라진으로도 공지됨) (EP-A-0463756 참조);

5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술폰닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, (또한, 1-{6-에톡시-5-[3-에틸-6,7-디히드로-2-(2-메톡시에틸)-7-옥소-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리딜술폰닐}-4-에틸피페라진으로도 공지됨) (WO 01/27113, 실시예 8 참조);

5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (WO 01/27112, 실시예 132 참조);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (IC-351, 타달라필), 즉 공개된 국제 출원 WO95/19973의 실시예 78 및 95의 화합물, 뿐만 아니라 실시예 1, 3, 7 및 8의 화합물; 및

2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-술폰닐)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온 (바르데나필) (또한, 1-[[3-(3,4-디히드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다조[5,1-f]-as-트리아진-2-일)-4-에톡시페닐]술폰닐]-4-에틸피페라진으로도 공지됨) (즉, 공개된 국제 출원 WO 99/24433의 실시예 20, 19, 337 및 336의 화합물); 및 제약상 허용되는 염이 더 바람직하다.

본 발명의 추가적인 측면은 본 발명의 화합물 및 실테나필을 포함하는 MED의 치료용 조성물을 제공한다.

본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위한 임의의 특정 cGMP PDE5 억제제의 적합성은 표준 제약 규정에 따라 그의 독성, 흡수, 신진대사, 약물동력학 등의 평가를 따르는 문헌 방법을 사용하여 그의 효능 및 선택성을 평가함으로써 용이하게 결정될 수 있다.

본원에 사용하는 바람직한 cGMP PDE5 억제제의 IC₅₀은 100 나노몰 미만, 더 바람직하게는 50 나노몰 미만, 더욱더 바람직하게는 10 나노몰 미만이다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 제약상 조합에 사용하기 위한 cGMP PDE5 억제제는 PDE5 효소에 대해 선택적이다. 바람직하게는, 이들은 PDE3의 선택성보다 PDE5의 선택성이 100 초과, 더 바람직하게는 300 초과이다. 더 바람직하게는 PDE5의 선택성은 PDE3 및 PDE4 모두보다 100 초과, 더 바람직하게는 300초과이다.

선택성 비율은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

PDE3 및 PDE4 효소에 대한 IC₅₀ 값은 정립된 문헌 방법 (S A Ballard et al, Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171 참조)을 사용하여 결정될 수 있다.

본원에서 상기 NEP가 EC 3.4.24.11인 NEP 억제제가 바람직하고, 상기 NEP 억제제가 EC 3.4.24.11에 대한 선택적인 억제제가 더 바람직하고, 선택적인 NEP 억제제가 IC₅₀이 100 nM 미만인, EC 3.4.24.11에 대해 선택적인 억제제가 더 바람직하다 (예컨대, 옴파트릴라트, 칸독사트릴, 칸독사트릴라트, 삼파트릴라트). 적합한 NEP 억제제 화합물은 EP-A-1097719에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 MED의 치료용 보조제를 위한 특히 바람직한 NEPi 화합물은 2002년 3월 18일자로 출원된 동시 계류중인 국제 특허 출원 PCT/IB02/00807에 기재되어 있다.

PCT/IB02/00807의 실시예 22에 기재된 (S)-2-[(1-{3-(4-클로로페닐)프로필}-카르바모일)시클로-펜틸)메틸]-4-메톡시부탄산 또는 제약상 허용되는 염, 예컨대 그의 나트륨 염이 특히 바람직하다. 이 화합물 및 나트륨 염의 합성에 대한 상세한 설명은 이후의 실험 부위에서 제공된다.

본 발명의 추가 측면은 본 발명의 화합물 및 (S)-2-[(1-{{3-(4-클로로페닐)프로필}카르바모일}시클로-펜틸)메틸]-4-메톡시부탄산을 포함하는 MED의 치료용 조성물을 제공한다.

본 발명의 추가 측면은 여성 성기능 장애 (FSD)를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

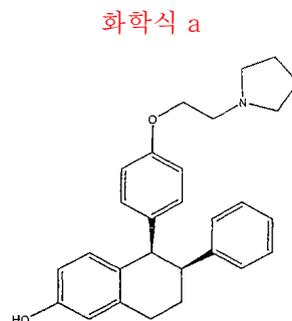
본 발명의 추가 측면은 여성 성기능 장애 (FSD)를 치료하기 위한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 활성제의 용도를 제공한다.

바람직하게는, 하나 이상의 추가 활성제는

- 1) 에스트로겐 수용체 조절제 및(또는) 에스트로겐 작용제 및(또는) 에스트로겐 길항제;
- 2) 테스토스테론 대체제 및(또는) 테스토스테론 (토스트렐레) 및(또는) 디히드로테스토스테론 및(또는) 데히드로에피안드로스테론 (DHEA) 및(또는) 테스토스테론 이식물;
- 3) 에스트로겐, 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트 (MPA) (조합으로서), 또는 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 치료요법제;
- 4) 하나 이상의 도파민성 제제;
- 5) 하나 이상의 NPY (뉴로펩티드 Y) 억제제;
- 6) 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체 작용제 또는 조절제 또는 멜라노코르틴 증강제;
- 7) 하나 이상의 NEP (천연 엔도펩티다제) 억제제;
- 8) 하나 이상의 PDE (포스포디에스테라제) 억제제; 및
- 9) 하나 이상의 붐베신 수용체 길항제 또는 조절제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

바람직하게는, 상기 FSD는 여성 성적 흥분 장애 (FSAD)이다. 또는, 상기 FSD는 여성 극치감 장애 (FOD)이다. 또는, 상기 FSD는 저활성 성욕 장애 (HSDD)이다. 또는, 상기 FSD는 성교통통 장애, 바람직하게는 성교불쾌증 또는 질경이다.

에스트로겐 수용체 조절제 및(또는) 에스트로겐 작용제 및(또는) 에스트로겐 길항제의 실례에는 탈록시펜 또는 라소폭시펜, (-)-시스-6-페닐-5-[4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-올 및 이들의 제약상 허용되는 염 (하기의 화학식 a의 화합물, 그의 제조는 WO 96/21656에 기재되어 있음)이 포함된다.



테스토스테론 대체제의 실례는 데히드로안드로스텐디온이다.

호르몬 대체 치료요법제의 실례에는 프레마린, 세네스틴, 오에스트로페미날, 에퀸, 에스트라세, 에스트로켄, 엘레스테 솔로, 에스트링, 에아스트라데름 TTS, 에아스트라데름 매트릭스, 데르메스트릴, 프렘파세, 프레엠프로, 프렘파크, 프레미퀘, 에스트라테스트, 에스트라테스트 HS, 및 티볼론이 포함된다.

도파민성 제제의 실례에는 아포모르핀 또는 선택적인 D2, D3 또는 D2/D3 작용제 예컨대, 프라미펙솔 및 로피리놀 (WO-0023056에서 청구됨), L-도파 또는 카르비도파, PNU95666 (WO-0040226에서 청구됨)이 포함된다.

NPY (뉴로펩티드 Y) 억제제의 실례에는 NPY1 또는 NPY5 억제제, 바람직하게는 NPY1 억제제가 포함된다. 바람직하게는, 상기 NPY 억제제 (NPY Y1 및 NPY Y5를 포함함)의 IC50은 100 nM 미만, 더 바람직하게는 50 nM 미만이다. 적합한 NPY, 및 특히 NPY1 억제제 화합물은 EP-A-1097718에 기재되어 있다.

멜라노코르틴 수용체 작용제 또는 조절제 또는 멜라노코르틴 증강제의 실례에는 멜라노탄 II, PT-14, PT-141 또는 WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112 또는 WO-09954358에 개시된 화합물이 포함된다.

적합한 NEP 억제제는 하기에 기재된 바와 같다.

본 발명의 추가 측면은 본 발명의 화합물 및 (S)-2-[(1-{{3-(4-클로로페닐)프로필}카르바모일}시클로-헥틸)메틸]-4-메톡시부탄산을 포함하는 FSD의 치료용 조성물을 제공한다.

바람직한 PDE 억제제에는 PDE2, 3, 4, 5, 7 또는 8 억제제, 바람직하게는 PDE2 또는 PDE5 억제제, 더 바람직하게는 PDE5 억제제 (상술된 바와 같음), 가장 바람직하게는 실데나필이 포함된다.

본 발명의 추가 측면에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 실데나필을 포함하는 FSD의 치료용 조성물을 제공한다.

하나 이상의 붐베신 수용체 길항제 또는 조절제의 바람직한 실례는 PCT/GB01/05018 (2001년 11월 14일자로 출원함) 및 PCT/GB00/04380 (2000년 11월 17일자로 출원함)에 기재된 것을 포함하는, BB₁에 대한 길항제 또는 조절제일 것이다. 또한, 붐베신 BB₂, BB₃, 또는 BB₄ 수용체 길항제가 바람직하다. 바람직한 붐베신 수용체 길항제는 또한 PCT/IB01/02399 (2001년 12월 10일자로 출원함)의 "보조제"로서 언급되어 있다.

가능한 "추가 활성제"의 총 목록은 PCT/IB01/02399 (2001년 12월 10일자로 출원함)에서 발견할 수 있고, 그 문헌에 "보조제"로서 기재되어 있음을 주목하여야 한다.

본 발명의 또다른 측면에 따라, 다른 5-HT_{2c} 수용체 작용제는 본 발명의 화합물에 부가하여 사용될 수 있다. 이러한 5-HT_{2c} 수용체 작용제에는 문헌 [Chaki and Nakazato-Expert Opin. Ther. Patents (2001), 11 (11): 1677-1692 (특히, 1687 쪽의 3.9절-5HT_{2c} 및 1686 쪽의 도 7 참조), 또는 Isaac-Drugs of the Future (2001), 26 (4): 383-393 (특히, 385 쪽의 도 2 참조)]에 개시된 것이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 의심을 피하기 위해, 상술된 공개문헌을 완전히 참고로 본원에 인용한다.

바람직하게는, 상기 5-HT_{2c} 수용체 작용제는 선택적인 5-HT_{2c} 수용체 작용제이다.

수용체 결합 데이터 또는 결합 선택성 데이터는 기능 데이터 또는 기능 선택성 데이터와 항상 상호관련되거나 또는 반영하지 않을 수 있다. 예를 들면, 화합물은 결합 분석을 수행할 때 5-HT_{2c} 수용체 작용제일 수 있지만, 기능적으로 화합물이 다른 5-HT 수용체에서와 동일한 효능을 가질 수 있다. 따라서, 성기능 장애의 치료 방법에 관한 본 발명과 관련하여 본원에 사용되는 용어 "선택적인"은 "기능적으로 선택적인"을 의미한다.

따라서, 본 발명의 또다른 측면은 FSD, 바람직하게는 FSAD, FOD, HSDD 또는 성교동통 장애 (예컨대, 성교불쾌증 또는 질경)를 치료하기 위한 5-HT_{2c} 수용체 작용제, 바람직하게는 선택적인 5-HT_{2c} 수용체 작용제의 용도를 제공한다.

본 발명의 방법에 따라, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 제약 제제의 조합은 이러한 치료가 필요한 대상에게 바람직하게는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 본 발명의 조합 측면에서, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 제약 제제 (예컨대, 상술된 항비만제)는 개별적으로 또는 모두를 포함하는 제약 조성물로 투여될 수 있다. 이러한 투여 방식이 경구인 것이 일반적으로 바람직하다. 그러나, 치료 대상이 삼킬 수 없거나, 또는 다르게 경구 투여가 손상되거나 또는 바람직하지 않은 경우 비경구 또는 경피 투여가 적절할 수 있다.

본 발명의 방법에 따라, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 제약 제제의 조합이 함께 투여되는 경우 이러한 투여는 때 맞추어 연속적으로 또는 일반적으로 바람직한 동시 방법으로 동시에 수행될 수 있다. 연속 투여의 경우, 본 발명의 화합물 및 추가 제약 제제는 임의의 순서대로 투여될 수 있다. 이러한 투여가 경구인 것이 일반적으로 바람직하다. 이러한 투여가 경구이고, 동시인 것이 특히 바람직하다. 본 발명의 화합물 및 추가 제약 제제가 연속적으로 투여되는 경우 각각의 투여는 동일 또는 상이한 방법으로 수행될 수 있다.

본 발명의 방법에 따라, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 제약 제제의 조합 (이하 "조합"으로 칭함)은 바람직하게는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 조합은 환자에게 개별적으로 또는 함께 임의의 통상의 경구, 직장, 경피, 비경구 (예를 들면, 정맥내, 근내, 또는 피하), 조내, 질내, 복막내, 낭내, 국부 (예를 들면, 분말, 연고 또는 방울), 또는 구강, 또는 비강 복용 형태로 투여될 수 있다.

비경구 주사에 적합한 조성물에는 일반적으로 제약상 허용되는 살균 수성 또는 비수성 용액제, 분산제, 현탁제, 또는 에멀전제, 및 살균 주사용 용액 또는 분산제로 재구성되는 살균 산제가 포함된다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클의 실례에는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 등), 적합한 이들의 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브 오일) 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트가 포함된다. 적절한 유동성은 예를 들면 코팅제, 예컨대 레시틴을 사용하고, 분산제의 경우 요구되는 입경을 유지하고, 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다.

이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 에멀전제 및 분산제를 포함할 수 있다. 조성물의 미생물 오염을 예방하는 것은 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등으로 달성될 수 있다. 또한, 등장제, 예를 들면 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 제약 조성물의 연장된 흡수는 흡수 지연을 가능하게 하는 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용하여 달성될 수 있다.

경구 투여용 고상 복용 형태에는 캡슐, 정제, 산제 및 과립이 포함된다. 이러한 고상 복용 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 조합은 하나 이상의 불활성 통상 제약 부형제 (또는, 담체), 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 또는 (a) 충전제 또는 증량제 (예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 만니톨, 규산 등); (b) 결합제 (예컨대, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 아카시아 등); (c) 보습제 (예컨대, 글리세롤 등); (d) 붕해제 (예컨대, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 착체, 탄산나트륨 등); (e) 용액 지연제 (예컨대, 파라핀 등); (f) 흡수 가속제 (예컨대, 4급 암모늄 화합물 등); (g) 습윤제 (예컨대, 세틸 알콜, 글리세롤 모노스테아레이트 등); (h) 흡착제 (예컨대, 카올린, 벤토나이트 등); 및(또는) (i) 윤택제 (예컨대, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고상 폴리 에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트 등)와 혼합된다. 캡슐 및 정제의 경우에, 복용 형태는 또한 완충액을 포함할 수 있다.

유사종의 고상 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 또는 경질 충전 젤라틴 캡슐 중 충전제로서 사용될 수 있다.

고상 복용 형태, 예컨대 정제, 당의정, 캡슐, 및 과립은 코팅제 및 외피, 예컨대 장 코팅제 및 당업계에 잘 공지된 다른 것으로 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 함유할 수 있고, 본 발명의 화합물 및(또는) 추가 제약 제제가 지연 방식으로 방출되는 조성물이 될 수 있다. 사용될 수 있는 봉입 조성물의 실례에는 중합체성 물질 및 왁스가 있다. 약물은 또한 하나 이상의 상술된 부형제를 갖는 미세캡슐화된 형태 (적절한 경우)일 수 있다.

경구 투여용 액상 복용 형태에는 제약상 허용되는 에멀전제, 용액제, 현탁제, 시럽, 및 엘릭서가 포함된다. 본 발명의 화합물 또는 조합 이외에, 액상 복용 형태는 당업계에서 통상 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전제, 예를 들면 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예컨대, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수눈 오일, 올리브 오일, 캐스터 오일, 참깨씨 오일 등), 글리세롤, 테트라하이드로푸르피릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방 산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

이러한 불활성 희석제 이외에, 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 에멀전제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 및 가향제를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 조합 이외에, 현탁액제는 추가로 현탁제, 예컨대, 에톡실화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천, 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 포함할 수 있다.

직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물 또는 조합을 적합한 비-자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 평상 실온에서 고상이지만 체온에서 액상이어서 직장 또는 질 강에서 용해되어 활성 성분(들)을 방출하는 좌제 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌제를 포함한다.

본 발명의 화합물 및 본 발명의 화합물과 항비만제의 조합의 국소 투여용 복용 형태는 연고, 산제, 분무제 및 흡입제를 포함할 수 있다. 약물은 요구될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 및 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 살균 조건하에 혼합된다. 안과 제제, 안과용 연고, 산제, 및 용액은 또한 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다.

하기 절은 인간이 아닌 동물에 유용한 실례의 제제, 복용량 등을 설명한다. 본 발명의 화합물 및 본 발명의 화합물과 항비만제와의 조합의 투여는 경구 또는 비-경구(예컨대, 주사)로 유효할 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물과 항비만제와의 조합의 양은 유효 복용량이 투여되도록 투여된다. 일반적으로, 동물에게 경구 투여되는 일일 복용량은 약 0.01 내지 약 1,000 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.01 및 약 300 mg/kg 체중이다.

편리하게, 본 발명의 화합물(또는 조합)은 화합물의 치료 복용량이 매일 물 공급과 함께 섭취되도록 식수로 투여될 수 있다. 화합물은 식수 내로, 바람직하게는 액체, 수용성 농축물(예컨대, 수용성 염의 수성 용액)의 형태로 직접 계량첨가할 수 있다.

편리하게, 본 발명의 화합물(또는 조합)은 그 자체로 먹이에 또는 동물 먹이 공급물의 형태(예비 혼합제 또는 농축물로도 칭해짐)로 직접 첨가될 수도 있다. 담체 중의 화합물의 예비 혼합물 또는 농축물이 먹이 중에 제제를 포함시키는데 더 통상적으로 사용된다. 적합한 담체는 필요에 따라 액상 또는 고상, 예컨대 물, 각종 분(粉), 예컨대 자주개자리 분, 대두 분, 목화씨 오일 분, 아마씨 오일 분, 옥수수 속대 분 및 옥수수 분, 당밀, 요소, 골 분, 및 미네랄 혼합물인 데, 예컨대 가금류 먹이에 통상 사용된다. 특히 유효한 담체는 각각의 동물 먹이 자체; 즉, 이러한 먹이의 소부위이다. 담체는 예비 혼합물과 블렌딩되는 최종 먹이 중에서 화합물의 균질한 분포를 촉진한다. 바람직하게는, 화합물은 예비 혼합물, 이어서 먹이 내로 완전히 블렌딩된다. 이 측면에서, 화합물은 적합한 오일성 비히클, 예컨대 대두 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 등, 또는 휘발성 유기 용매 중에 분산되거나 또는 용해되고, 이어서 담체와 블렌딩될 수 있다. 농축물 중의 화합물의 비율은 최종 먹이 중의 화합물의 양이 목적하는 수준의 화합물을 수득하기 위해 예비 혼합물과 먹이를 적절한 비율로 블렌딩하여 조절할 수 있기 때문에 광범위하게 변할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

높은 효능의 농축물은 단백질성 담체, 예컨대 대두 오일 분 및 상술된 다른 분과 먹이 제조자에 의해 블렌딩되어 동물에게 직접 급여하기에 적합한 농축 보충물을 제조할 수 있다. 이러한 경우에, 동물은 통상의 식이를 소비하는 것이 허용된다. 또는, 이러한 농축 보충물은 치료 유효 수준의 본 발명의 화합물을 함유한 영양적으로 균형된 최종 먹이를 제조하기 위해 먹이에 직접적으로 첨가될 수 있다. 혼합물은 확실히 균질화되도록 표준 방법으로, 예컨대 이축 블렌더 중에서 완전히 블렌딩된다.

보충물이 먹이용 탑 드레싱으로서 사용되는 경우 마찬가지로 드레싱된 먹이의 상부에 걸쳐 화합물이 확실히 균질하게 분포되는 것을 돕는다.

살코기 부여량 증가 및 지방 비율에 대한 살코기 개선에 유효한 식수 및 먹이는 먹이 또는 물 중에 화합물 약 10^{-3} 내지 약 500 ppm을 제공하기 위해 본 발명의 화합물을 충분한 양의 동물 먹이와 혼합함으로써 일반적으로 제조된다.

바람직한 약물첨가 돼지, 소, 양 및 염소 먹이는 일반적으로 먹이 1 톤 당 본 발명의 화합물(또는 조합) 약 1 내지 약 400 g을 함유하고, 이들 동물에 대한 최적량은 보통 1 톤 당 약 50 내지 약 300 g이다.

바람직한 가금류 및 가정 애완 동물은 보통 먹이 1 톤 당 본 발명의 화합물(또는 조합) 약 1 내지 약 400 g, 바람직하게는 약 10 내지 약 400 g을 함유한다.

동물에 비경구 투여하는 경우, 본 발명의 화합물(또는 조합)은 페이스트 또는 펠렛의 형태로 제조되고 보통 살코기 부여량을 증가시키고 지방 비율에 대한 살코기를 개선시키려는 동물의 머리 또는 귀 피하의 이식물로서 투여될 수 있다.

일반적으로는, 비경구 투여는 약물 약 0.01 내지 약 20 mg/kg 체중/일로 동물에 제공하기 위해 충분한 양의 본 발명의 화합물 (또는 조합)을 주사하는 것을 포함한다. 가금류, 돼지, 소, 양, 염소 및 가정 애완동물에 대한 바람직한 복용량은 약물 약 0.05 내지 약 10 mg/kg 체중/일의 범위이다.

페이스트 제제는 제약상 허용되는 오일, 예컨대 땅콩 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일 등 중에 약물을 분산시켜 제조될 수 있다.

유효량의 본 발명의 화합물, 제약 조성물, 또는 조합을 함유하는 펠렛은 본 발명의 화합물 또는 조합을 펠렛화 과정을 개선하기 위해 첨가될 수 있는, 희석제, 예컨대 카르보왁스, 카르나우바 왁스 등, 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트와 혼합하여 제조될 수 있다.

물론, 하나 이상의 펠렛이 동물에 투여되어 살코기 부여량을 증가시키고, 목적하는 지방 비율로 살코기를 개선시키는 목적하는 복용량 수준을 달성한다는 것이 인지된다. 또한, 동물 체내의 적절한 약물 수준을 유지하기 위해 동물 치료 기간 동안 주기적으로 이식물이 이식될 수 있다.

본 발명은 몇몇 유의한 수의학적 특징을 가진다. 살코기를 증가시키고(거나) 애완동물로부터 바람직하지 않은 지방을 트리밍하기를 원하는 애완동물 주인 또는 수의사의 경우 본 발명은 이것이 달성될 수 있는 수단을 제공한다. 가금류 및 돼지 양육자의 경우, 본 발명의 방법을 사용하여 식용 수육 업계로부터 더 높은 판매 값어치가 있는 살코기가 더 많은 동물을 생산한다.

본 발명의 실시양태는 하기 실시예로 설명된다. 그러나, 이들의 다른 변형이 공지되거나, 또는 당업자에게 본 발명의 개시 내용 면에서 명백해지기 때문에 본 발명의 실시양태가 이들 실시예의 특정 세부내용에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

실시예

달리 지시되지 않은 한, 출발 물질은 상업적 공급원, 예컨대 미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미칼즈사 (Aldrich Chemicals Co.), 미국 뉴햄프셔주 윈드함 소재의 란카스터 신세스, 인크. (Lancaster Synthesis, Inc.), 미국 뉴저지주 페어론 소재의 아크로스 오가닉스 (Acros Organics), 영국 코른월 소재의 메이브리지 케미칼 컴퍼니 엘티디 (Maybridge Chemical Company, Ltd.), 미국 뉴저지주 프린세톤 소재의 티저 사이언티픽 (Tyger Scientific), 및 영국 런던 소재의 아스트라제네카 파마슈티칼스 (AstraZeneca Pharmaceuticals)로부터 일반적으로 입수가 가능하다.

일반 실험 과정

NMR 스펙트럼을 양성자에 대해 400 MHz 및 실온에서 바리언 유니티 (Varian Unity (등록상표)) 400 (미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재의 바리언 인크 (Varian Inc.)로부터 입수가 가능함) 상에서 기록하였다. 화학적 이동을 내부 기준으로서 잔류 용매에 상대적으로 100만 당 부위 (δ)로 나타냈다. 피크 모양은 하기와 같이 표시하였다: s, 일중선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; bs, 넓은 일중선; 2s, 2개의 일중선. 대기 압력 화학 이온화 질량 스펙트럼 (APCI)을 피손즈 (등록상표) 플라트폼 II 스펙트로미터 (Fisons (등록상표) Platform II Spectrometer) (담체 가스: 아세토니트릴; 영국 맨체스터 소재의 마이크로매스 엘티디 (Micromass Ltd)로부터 입수가 가능함) 상에서 얻었다. 화학 이온화 질량 스펙트럼 (CI)을 휴렛-팩커드 (Hewlett-Packard) 5989 기구 (암모니아 이온화, PBMS: 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재의 휴렛-팩커드 사로부터 입수가 가능함) 상에서 얻었다. 전자분무 이온화 질량 스펙트럼 (ESI)을 워트즈 (Waters (등록상표)) ZMD 기구 (담체 가스: 아세토니트릴; 미국 매사추세츠주 밀포드 소재의 워트즈 코포레이션 (Waters Corp.)으로부터 입수가 가능함) 상에서 얻었다. 염소 또는 브롬-함유 이온의 강도가 기재된 경우, 기대되는 강도 비율을 관찰하였고 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -함유 이온의 경우 약 3:1 및 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -함유 이온의 경우 1:1), 단지 더 낮은 질량의 강도를 얻었다. 일부 경우에 단지 대표적인 ^1H NMR 피크를 얻었다. MS 피크를 모든 실시예에 대해 기록하였다. 광학 회전을 지시된 온도에서 나트륨 D 라인 ($\lambda = 589 \text{ nm}$)을 사용하여 퍼킨엘머 (PerkinElmer (등록상표)) 241 편광계 (미국 매사추세츠주 엘레슬레이 소재의 퍼킨엘머 인크. (PerkinElmer Inc.)로부터 입수가 가능함)로 결정하고, $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, 농도 ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$), 및 용매에 따라 기록하였다.

컬럼 크로마토그래피를 낮은 질소압 하에 유리 컬럼 또는 플래쉬 40 바이오태이지 (Flash 40 Biotage (등록상표)) 컬럼 (미국 코네티컷주 셸톤 소재의 아이에스씨, 인크 (ISC, Inc.))에서 베이커 (Baker (등록상표)) 실리카 겔 (40 μm ; 미국 뉴저지주 필립스버그 소재의 제이.티. 베이커 (J.T. Baker)) 또는 실리카 겔 50 (미국 뉴저지주 기브스톤 소재의 이엠 사이언스 (EM Sciences (등록상표))를 사용하여 수행하였다.

실시에 1

중간체 4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-1a)의 제조 :

에탄올 100 ml 중의 2,4-디클로로피리미딘 (3.00 g, 20.1 mmol)의 용액에 분말 탄산나트륨 (2.1 g, 20.1 mmol) 및 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.75 g, 20.1 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 5 시간 동안 환류 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 400 ml에 용해시키고, 물 (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 추출하였다. 유기상을 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 투명한 오일로 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 10% 에틸 아세테이트-헥산에서 50% 에틸 아세테이트-헥산으로의 구배 용리)로 표제 화합물 (1-1a) 4.63 g을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.65-3.50 (m, 8H), 1.46 (s, 9H). MS (ES^+) 이론치: 298, 계산치: 299.1 (M+1).

중간체 4-[2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-피리미딘-4-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-1b)의 제조 :

3,5-디플루오로벤질 알콜 (227.5 μl , 2.01 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 15 ml 내에 용해시키고, 수소화나트륨 (80.3 mg, 광유 중에 60% 분포, 2.01 mmol)으로 처리하였다. 이를 질소 하에 15 분 동안 주변 온도에서 교반하고, 이어서 반응물을 4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-1a) (500 mg, 1.67 mmol)로 한번에 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 4 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 물 (50 ml) 중에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 ml)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트:헥산 (1:1))로 정제하여 표제 생성물 (1-1b) 605.2 mg을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 6.72 (t, 1H); 6.20 (d, 1H); 5.33 (s, 2H); 3.63 (bs, 4H); 3.50 (m, 4H); 1.47 (s, 9H). MS (ES^+) 이론치: 406.4, 계산치: 407.3 (M+1).

2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘 (1-A)의 제조:

디클로로메탄 5 ml 중의 4-[2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-1b) (605.2 mg, 1.49 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.72 ml, 22.33 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축하고, 잔사를 1 M HCl(aq) (70 ml) 중에 용해시켰다. 이를 에틸 아세테이트 (40 ml)로 추출하고, 분리하고, 5 M KOH (aq)를 사용하여 수층의 pH를 12로 조정하였다. 이 수성 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 100 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 투명한 무색 오일 414.3 mg을 수득하고, 이는 표제 화합물 (1-A)로 입증되었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, 1H); 7.02 (dd, 2H); 6.84 (dt, 1H); 6.37 (d, 1H); 5.34 (s, 2H); 3.62 (bs, 4H); 2.81 (m, 4H). MS (APCI^+) 이론치: 306.3, 계산치: 307.3 (M+1).

2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드 (1-B)의 제조:

2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘 (1-A) (27.5 mg, 0.09 mmol)을 디클로로메탄 1 ml 중에 용해시키고, 에테르 (89.8 μl , 0.09 mmol) 중의 1 M 염화수소로 처리하고, 1 분 동안 진탕하였다. 반응물을 이어서 질소 스트림 하에 농축하여 황색 고상물 30.8 mg을 표제 화합물 (1-B)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1H); 7.05 (dd, 2H); 6.88 (dt, 1H); 6.54 (d, 1H); 5.39 (s, 2H); 3.93 (m, 4H); 3.28 (m, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 306.3, 계산치: 307.1 (M+1).

2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 푸마레이트 (1-C)의 제조:

2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘 (1-A) (414.3 mg, 1.35 mmol)을 메탄올:이소프로필 에테르 (10:1) 10 ml 중에 용해시키고, 메탄올 (2.70 ml, 1.35 mmol) 중의 0.5 M 푸마르산 용액으로 처리하고, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 이소프로필 에테르 35 ml로 희석하고, 10 분 동안 교반하였다. 여과하고, 통풍 건조시켜 표제 화합물 (1-C) 549.4 mg을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H); 7.03 (dd, 2H); 6.86 (dt, 1H); 6.67 (s, 2H); 6.49 (d, 1H); 5.37 (s, 2H); 3.87 (m, 4H); 3.19 (m, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 306.3, 계산치: 307.1 (M+1).

적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 표 1에 열거된 화합물을 화합물 (1-A) 및 상응하는 히드로클로라이드 및 푸마레이트 염 (1-B) 및 (1-C)의 제조에 대해 각각 상술된 일련의 반응과 유사한 방식으로 제조하였다.

[표 1a]

실시예 번호	화합물명	MS	
		이론치	계산치 (M+1)
1-D	4-메틸-2-(3-페녹시-벤질옥시)-6-피페라진-1-일-피리미딘	376.4	377.1
1-E	2-[1-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘	316.4	317.2

[표 1b]

실시예 번호	화합물명	MS	
		이론치	계산치 (M+1)
1-F	4-메틸-6-피페라진-1-일-2-(3-트리플루오로메톡시-벤질옥시)-피리미딘	368.4	369.1
1-G	2-(4-클로로-벤질옥시)-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘	318.0	319.1
1-H	2-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘	332.0	333.1
1-I	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘	318.0	319.1
1-J	2-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘	332.0	333.1
1-K	2-(3-메톡시-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	300.4	301.2
1-L	2-[1-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘	302.3	303.2
1-M	4-피페라진-1-일-2-(3-트리플루오로메톡시-벤질옥시)-피리미딘	354.3	355.1
1-N	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	304.0	305.1
1-O	2-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘	318.0	319.1
1-P	2-벤질옥시-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	320.2	321.1
1-Q	2-(4-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	304.0	305.1
1-R	2-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘	318.0	319.1
1-S	2-(3,4-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	338.0	339.0
1-T	2-(4-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	288.1	289.1
1-U	2-(3,4-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	306.1	307.1
1-V	2-(2-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	304.1	305.1
1-W	2-(2-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	288.1	289.1
1-X	2-(3-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	288.1	289.1
1-Y	2-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	306.1	307.1
1-Z	2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	306.1	307.1

[표 1c]

실시예 번호	화합물명	MS	
		이론치	계산치 (M+1)
1-AA	2-(2,6-디플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	306.1	307.1
1-BB	2-(2-클로로-6-플루오로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	322.1	323.1
1-CC	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	304.1	305.1
1-DD	2-(2-클로로-피리딘-3-일메톡시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	305.1	306.0
1-EE	2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	338.1	338.9
1-FF	2-(2,6-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	338.1	338.9
1-GG	2-(2,3-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	338.1	339.0
1-HH	2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘,히드로클로라이드	338.1	339.0
1-II	4-피페라진-1-일-2-(2-트리플루오로메톡시-벤질옥시)-피리미딘,히드로클로라이드	354.1	355.1
1-JJ	4-피페라진-1-일-2-(2-트리플루오로메틸-벤질옥시)-피리미딘,히드로클로라이드	338.1	339.1
1-KK	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-[(2S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘,히드로클로라이드	318.1	319.1
1-LL	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-[(2R)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘,히드로클로라이드	318.1	319.1
1-MM	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-[(3R)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	318.1	319.1
1-NN	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-[(3R, 5S)-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	332.1	333.1
1-OO	4-피페라진-1-일-2-(2,3,5-트리플루오로-벤질옥시)-피리미딘	324.1	325.1
1-PP	2-(5-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	356.1	357.1
1-QQ	2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	406.1	407.1
1-RR	2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-[(2R)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	352.1	353.2
1-SS	2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-[(2R)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	352.1	353.2
1-TT	2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-[(2R)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	320.1	321.3
1-UU	2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-[(2R)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	320.1	321.3

[표 1d]

실시예 번호	화합물명	MS	
		이론치	계산치 (M+1)
1-VV	2-(2,5-디클로로-벤질옥시)-4-[(2S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	352.1	353.2
1-WW	2-(2,5-디플루오로-벤질옥시)-4-[(2S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	320.1	321.2
1-XX	2-(3,5-디플루오로-벤질옥시)-4-[(2S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	320.1	321.3
1-YY	4-피페라진-1-일-2-(3,4,5-트리플루오로-벤질옥시)-피리미딘	324.1	325.3
1-ZZ	2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	356.1	357.3
1-AB	2-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘	320.1	321.3
1-AC	2-(3,5-디클로로-벤질옥시)-4-[(2S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	352.1	353.2
1-AD	2-(3,5-디메틸-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	298.1	299.3
1-AE	2-(2,5-디메틸-벤질옥시)-4-피페라진-1-일-피리미딘	298.1	299.3
1-AF	2-[(1R)-페닐-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘	284.4	285.3
1-AG	2-[(1S)-페닐-에톡시]-4-피페라진-1-일-피리미딘	284.4	285.3
1-AH	2-(3-클로로-벤질옥시)-4-[(3S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	318.1	319.5
1-AI	2-(3-플루오로-벤질옥시)-4-[(3S)-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘	302.3	303.6
1-AJ	2-벤질옥시-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	306.3	307.3
1-AK	2-벤질옥시-5-메틸-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	320.0	321.1
1-AL	2-(3-에톡시-벤질옥시)-4-메틸-6-피페라진-1-일-피리미딘	314.4	315.4

실시예 2

중간체 4-(4-클로로-피리미딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-2a)의 제조:

톨루엔 13.4 ml중의 2,4-디클로로피리미딘 (1.00 g, 6.71 mmol)의 현탁액에 4-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.34 g, 6.71 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 물 20 ml 중에 용해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (25 ml)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 회백색 고상물로 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 5% 에틸 아세테이트-헥산에서 20% 에틸 아세테이트-헥산으로의 구배 용리)하여 표제 화합물 (1-2a) 1.14 g을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, 1H); 6.52 (d, 1H); 3.80 (m, 4H); 3.48 (m, 4H); 1.47 (s, 9H). MS (APCI⁺) 이론치: 298, 계산치: 299.1 (M+1).

중간체 4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-피리미딘-2-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-2b)의 제조:

1-(2-클로로-페닐)-에탄올 (31.4 mg, 0.20 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 1.7 ml 내로 용해시키고, 수소화나트륨 (8.0 mg, 광유 중의 60% 분산, 0.20 mmol)로 처리하였다. 이를 질소 하에 1 시간 동안 주변 온도에서 교반하고, 이어서 반응물을 4-(4-클로로-피리미딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-2a) (50 mg, 0.17 mmol)로 한번에 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 4 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 물 (20 ml) 중에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 ml)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 정제용 TLC (에틸 아세테이트:헥산 (7:13))로 정제하여 표제 생성물 (1-2b) 64.3 mg을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H); 7.38-7.13 (m, 4H); 6.35 (q, 1H); 6.02 (d, 1H); 3.62 (m, 4H); 3.30 (m, 4H); 1.57 (d, 3H); 1.45 (s, 9H). MS (APCI⁺) 이론치: 418, 계산치: 419.1 (M+1).

4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-2-피페라진-1-일-피리미딘 (2-A)의 제조:

디클로로메탄 2.0 ml 중의 4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-피리미딘-2-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-2b) (64.3 mg, 0.15 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (177.4 μl , 2.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 1 M HCl(aq) (10 ml)에 용해시켰다. 이를 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하고, 분리하고, 5 M KOH (aq)를 사용하여 수층의 pH를 12로 조정하였다. 이 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 15 ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물 (2-A) 58.2 mg을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.18-7.11 (m, 2H); 6.36 (q, 1H); 6.00 (d, 1H); 3.68 (bs, 4H); 2.82 (bs, 4H); 1.56 (d, 3H). MS (APCI⁺) 이론치: 318, 계산치: 319.1 (M+1).

4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-2-피페라진-1-일-피리미딘, 트리플루오로아세테이트 (2-B)의 제조:

디클로로메탄 2.0 ml 중의 4-{4-[1-(2-클로로-페닐)-에톡시]-피리미딘-2-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-2b) (64.3 mg, 0.15 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (177.4 μl , 2.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사의 용매를 헥산 6 x 4 ml로 교환하였다. 잔사가 표제 화합물 (2-B) 62.1 mg임을 알았다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.18-7.11 (m, 2H); 6.36 (q, 1H); 6.00 (d, 1H); 3.68 (bs, 4H); 2.82 (bs, 4H); 1.56 (d, 3H). MS (APCI⁺) 이론치: 318, 계산치: 319.1 (M+1).

적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 표 2에 열거된 화합물을 화합물 (2-A) 및 상응하는 트리플루오로아세테이트 염 (2-B)의 제조에 대해 상술된 일련의 반응과 유사한 방식으로 제조하였다. 히드로클로라이드 염을 실시예 1의 (1-B)의 형성에 기재된 방법과 유사한 방식에 따라 형성시켰다.

[표 2]

실시예 번호	화합물명	MS	
		이론치	계산치 (M+1)
2-C	4-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-2-피페라진-1-일-피리미딘	318.0	319.2
2-D	4-[1-(4-클로로-페닐)-에톡시]-2-피페라진-1-일-피리미딘	318.0	319.2
2-E	4-(4-플루오로-벤질옥시)-2-피페라진-1-일-피리미딘	288.3	289.2
2-F	4-(3,4-디클로로-벤질옥시)-2-피페라진-1-일-피리미딘	338.0	339.0
2-G	4-(3,4-디플루오로-벤질옥시)-2-피페라진-1-일-피리미딘	306.3	307.1
2-H	4-(3,4-디메틸-벤질옥시)-2-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	298.2	299.2
2-I	4-(2,3-디플루오로-벤질옥시)-2-피페라진-1-일-피리미딘, 트리플루오로아세테이트	306.1	307.1
2-J	4-[1-(3-클로로-페닐)-에톡시]-6-메틸-2-피페라진-1-일-피리미딘, 트리플루오로아세테이트	332.1	333.3
2-K	4-(2-에톡시-벤질옥시)-6-메틸-2-피페라진-1-일-피리미딘, 트리플루오로아세테이트	328.4	329.3
2-L	4-벤질옥시-2-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드	343.3	344.3

실시예 3

중간체 4-[2-(3-클로로-벤질아미노)-피리미딘-4-일]피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-3a)의 제조:

에탄올 (5 ml) 중의 4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 1-1a (100 mg, 0.33 mmol), 3-클로로벤질아민 (0.65 ml, 5.3 mmol) 및 탄산칼륨 (71 mg, 0.67 mmol)의 혼합물을 7 일 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (15 ml) 내에 붓고, EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H₂O (3 x 15 ml), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축하였다. 잔사를 정제용 TLC (CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH)로 정제하여 황색 고상물을 수득하였다. 황색 고상물을 MeOH (1 ml)로 연화시키고, 고상물을 여과 수집하여 중간체 (1-3a)를 백색 고상물 (48.5 mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (bs, 1H); 7.35-7.17 (m, 4H); 6.01 (bs, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.54 (bs, 4H); 3.37 (bs, 4H); 1.44 (s, 9H). MS (ES⁺) 이론치: 403.2, 계산치: 404.1 (M+1).

(3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민, 히드로클로라이드 (3-A)의 제조:

CH₂Cl₂ (1 ml) 중의 4-[2-(3-클로로-벤질아미노)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-3a) (48.5 mg, 0.12 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (139 μl, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 1 N NaOH (10 ml) 내로 붓고, CH₂Cl₂ (1 x 35 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 유리 아민으로서 수득하였다. CH₂Cl₂ (1 ml) 중의 유리 아민을 에테르 (0.10 ml, 0.10 mmol) 중의 1 M HCl에 첨가하였다. 10 분 동안 실온에서 교반한 후에, 용액을 진공하에 농축하여 히드로클로라이드 염 (3-A) (32.4 mg)을 황색 고상물로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.35-7.26 (m, 3H); 6.51 (d, 1H); 4.60 (s, 2H); 4.04 (bs, 4H); 3.29 (bs, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 303.2, 계산치: 304.1 (M+1).

(3-클로로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민, 푸마레이트 (3-B)의 제조:

메탄올:이소프로필 에테르 (10:1) 10 ml 중의 중간체 (1-3a) (274.2 mg, 0.90 mmol)의 용액에 메탄올 (1.80 ml, 0.90 mmol) 중의 0.5 M 푸마르산의 용액을 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 이소프로필 에테르 35 ml로 희석하고, 10 분 동안 교반하였다. 여과하고, 통풍 건조하여 표제 화합물 (3-B) 356.8 mg을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, 1H); 7.32-7.18 (m, 4H); 6.67 (s, 2H); 6.16 (d, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.80 (bs, 4H); 3.11 (bs, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 303.2, 계산치: 304.3 (M+1).

적절한 출발 물질을 사용하여, 하기 화합물을 상기 화합물 (3-A)에 대해 상술된 일련의 반응과 유사한 방식으로 제조하였다.

(3-플루오로-벤질)-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민, 히드로클로라이드 (3-C):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, 1H); 7.30-7.26 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.05-7.02 (dd, 1H); 6.92-6.91 (td, 1H); 6.16 (d, 1H); 4.52 (s, 2H); 3.81-3.78 (m, 4H); 3.12-3.11 (m, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 287.2, 계산치: 288.1 (M+1).

벤질-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-아민, 히드로클로라이드 (3-D):

MS (APCI⁺) 이론치: 305.3, 계산치: 306.2 (M+1).

실시예 4

중간체 4-[4-(3-클로로-벤질아미노)-피리미딘-2-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-4a)의 제조:

에탄올 (5 ml) 중의 4-(4-클로로-피리미딘-2-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 1-2a (100 mg, 0.33 mmol), 3-클로로벤질아민 (0.65 ml, 5.3 mmol) 및 탄산칼륨 (71 mg, 0.67 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (15 ml) 중에 붓고, EtOAc (2 x 18 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H_2O (2 x 10 ml), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공하에 농축하였다. 용리 용매로서 헥산 중의 40% EtOAc를 사용하며 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1-4a (93 mg)을 무색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.28-7.19 (m, 3H); 5.88 (d, 1H); 4.49 (s, 2H); 3.64-3.61 (m, 4H); 3.37-3.29 (m, 4H); 1.45 (s, 9H). MS (ES⁺) 이론치: 403.2, 계산치: 404.0 (M+1).

(3-클로로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민, 히드로클로라이드 (4-A)의 제조:

표제 화합물 (4-A)을 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 4-[4-(3-클로로-벤질아미노)-피리미딘-2-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-4a) 및 TFA로부터 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (d, 1H); 7.35-7.25 (m, 4H); 6.15 (d, 1H); 4.60 (s, 2H); 3.97-3.94 (m, 4H); 3.27-3.23 (m, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 303.2, 계산치: 304.1 (M+1).

적절한 출발 물질을 사용하여, 화합물 (4-B)을 화합물 (4-A)에 대해 기재된 일련의 반응과 유사한 방식으로 제조하고, 상응하는 푸마레이트 염 (4-C)을 실시예 3 (화합물 (3-B))에 기재된 푸마레이트 염의 제조 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

(3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민, 히드로클로라이드 (4-B):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, 1H); 7.32-7.28 (m, 1H); 7.11 (d, 1H), 7.05-7.01 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H); 5.94 (d, 1H); 4.53 (s, 2H); 3.90-3.87 (m, 4H); 3.13-3.11 (m, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 287.2, 계산치: 288.1 (M+1).

(3-플루오로-벤질)-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민, 푸마레이트 (4-C):

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.11 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.93 (td, 1H); 6.69 (s, 3H) 5.94 (d, 1H); 4.53 (s, 2H); 3.87 (m, 4H); 3.13-3.11 (m, 4H). MS (APCI⁺) 이론치: 287.2, 계산치: 288.1 (M+1).

벤질-(2-피페라진-1-일-피리미딘-4-일)-아민, 히드로클로라이드 (4-D):

MS (APCI⁺) 이론치: 305.3, 계산치: 306.2 (M+1).

실시예 5

중간체 (6-클로로-피리딘-2-일)-메탄올 (1-5a)의 제조:

건조 플라스크에 무수 테트라히드로푸란 25 ml 및 6-클로로피리딘-2-카르복실산 (2.00 g, 12.69 mmol)으로 충전하고, 이어서 10 °C로 냉각시켰다. 이는 테트라히드로푸란-보란 (THF 중의 1.0 M 용액, 38.1 ml)으로 10 분에 걸쳐 질소 하에 적가 처리하였다. 이를 15 분 동안 냉각시키며 교반하고, 이어서 주변 온도에서 4 시간 동안 냉각시키며 교반하였다. 반응물을 이어서 0 °C로 냉각시키고, 물 10 ml를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 M 수성 수산화나트륨 50 ml 중에 붓고, 에틸 아세테이트 2 x 75 ml로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 진공하에 농축하여 백색 고상물 589.1 mg을 표제 화합물 (1-5a)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 4.74 (s, 2H). MS (ES⁺) 이론치: 143, 계산치: 144.3 (M+1).

중간체 4-[2-(6-클로로-피리딘-2-일메톡시)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-5b)의 제조:

표제 화합물 (1-5b)을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 (6-클로로-피리딘-2-일)-메탄올 1-5a 및 4-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-1a)로부터 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 6.16 (d, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.59 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 1.46 (s, 9H). MS (ES⁺) 이론치: 405, 계산치: 406.1 (M+1).

2-(6-클로로-피리딘-2-일메톡시)-4-피페라진-1-일-피리미딘, 히드로클로라이드 (5-A)의 제조:

표제 화합물 (5-A)을 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 4-[2-(6-클로로-피리딘-2-일메톡시)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1-5b) 및 TFA로부터 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 6.53 (d, 1H); 5.41 (s, 2H); 3.91 (m, 4H); 3.27 (m, 4H). MS (ES⁺) 이론치: 305, 계산치: 306.0 (M+1).

적절한 출발 물질을 사용하며, 하기 표 4에 열거된 화합물을 화합물 (5-A)의 제조에 대해 상술된 일련의 반응과 유사한 방식으로 제조하였다.

[표 4]

실시에 번호	화합물명	MS	
		이론치	계산치 (M+1)
5-B	4-피페라진-1-일-2-(피리딘-2-일메톡시)- 피리미딘,히드로클로라이드	271.1	272.0
5-C	2-(6-메틸-피리딘-2-일메톡시)-4-피페라진-1- 일-피리미딘,히드로클로라이드	285.1	286.0

실시에 6

실시에 6은 여성 성기능 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물과 함께 사용하기 위해 하기 본원에 인용된 NEPi 화합물-(S)-2-[(1-([3-(4-클로로페닐)프로필]카르바모일)시클로펜틸)메틸]-4-메톡시-부탄산의 합성을 설명한다.

중간체 1-[2-(tert-부톡시카르보닐)-4-메톡시부틸]-시클로펜탄카르복실산 (1-6a)의 제조:

무수 테트라히드로푸란 (100 ml)중의 tert-부틸 3-(1-카르복시시클로펜틸)프로파노에이트 (12 g, 49.5 mmol) (EP274234B1, 실시에 35 참조)의 용액을 헥산 (52 ml) 및 테트라히드로푸란 (200 ml)의 혼합물 중의 리튬 디이소프로필 아미드 (130 ml)의 교반 용액에 -78 °C에서 질소 하에 첨가하였다. 1 시간 후에 테트라히드로푸란 (100 ml) 중의 2-브로모에틸 메틸 에테르의 용액을 -78 °C에서 온도를 유지하며 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온 이하로 밤새 가온하였다. 혼합물을 물 (100 ml)로 급랭시키고, 2 M 염산으로 pH 1로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 조 산을 수득하고, 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 디클로로메탄 중의 메탄올의 증가 비율 (순 디클로로메탄에서 1:50로)로 용리하여 오일 (7.7 g, 25.6 mmol, 52%)을 수득하였다; Rf 0.3 메탄올, 디클로로메탄 1:20;

¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H); LRMS: m/z 299 (M-H⁺).

중간체 1-[(2S)-2-(tert-부톡시카르보닐)-4-메톡시부틸]시클로펜탄카르복실산 (1-6b)의 제조:

중간체 1-6a 및 (+)-슈도에페드린을 헥산으로부터 9 회 재결정화시켜 백색 결정질 고상물을 수득하였다. 염을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 0.5 M 염산로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. (+)-슈도에페드린 염의 δ 3.3 피크를 NMR 분석하여 (S)-산을 수율 31 %로 담황색 오일 (> 90% ee (거울상 이성질체성 과잉))을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H); [α]_D -5.2 (EtOH, c 1.2).

중간체 tert-부틸(2S)-2-[[1-([3-(4-클로로페닐-프로필)아미노]카르보닐)시클로펜틸]메틸]-4-메톡시부타노에이트 (1-6c)의 제조:

공비 건조시킨 이소프로필 아세테이트 (339 ml) 중의 1,1'-카르보닐 디이미다졸 (73.9 g, 0.45 mol)의 용액에 중간체 1-6b의 이소프로필 아세테이트 용액을 교반과 함께 60 °C에서 N₂ 대기하에 1.5 시간에 걸쳐 첨가하였다. 수송관을 이어서 무수 이소프로필 아세테이트 (50 ml)로 세척하였다. 생성된 용액을 이어서 60 °C에서 추가로 4.5 시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 이어서 트리에틸아민 (46.1 g, 0.46 mol)을 첨가하고, 이어서 3-(4-클로로페닐)-프로필아민 히드로클로라이드 (J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51) (94.3 g, 0.46 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이어서 60 °C로 7 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 탈이온화된 물 (100 ml)을 이어서 반응 혼합물에 교반과 함께 첨가하고, 이어서 수성 염산 (5 M 용액의 190 ml)을 수층의 pH가 pH 2 내

지 3이 될 때까지 첨가하였다. 수층을 이어서 분리하고, 유기층을 수성 탄산칼륨 (0.5 M 용액 50 ml)으로 세척하였다. 수상을 분리하고, 유기상을 포화 염수 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수층을 이어서 분리하고, 유기상을 진공하에 증류 농축하여 표제 화합물을 황색 오일 (200.3 g, 443 mmol, 수율 98%)로서 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃ 300MHz) δ: 1.45 (s, 9 H), 1.45-1.56 (m, 1 H), 1.56-1.74 (m, 6 H), 1.74-2.11 (m, 7 H), 2.32-2.43 (m, 1 H), 2.64 (t, 2 H), 3.22-3.30 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.30-3.38 (m, 2 H), 5.75-5.85 (m, br, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H); LRMS (ES 양성): m/z 452 [M+H]⁺ (³⁵Cl).

(2S)-2-([1-({[3-(4-클로로페닐)프로필]아미노}카르보닐)-시클로헥틸)메틸-4-메톡시부탄산 및 그의 나트륨 염 (6-A)의 제조:

디클로로메탄 (52 ml) 중의 중간체 1-6c (9.6 g, 21.2 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (16.3 ml, 212 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 3.75 시간 동안 N₂ 대기하에 교반하였다. 반응물에 이어서 수층의 pH가 pH 2 내지 3이 될 때까지 수성 탄산나트륨 용액 (10% w/v 용액의 95 ml)을 교반과 함께 첨가하였다. 층을 이어서 분리하고, 유기층을 수성 탄산나트륨 용액 (10% w/v 용액 2 x 20 ml)으로 추출하였다. 수층을 합하고, 포화 염수 (80 ml)를 이어서 첨가하고, 2-부타논 (40 ml)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수층을 2-부타논 (2 x 50 ml)으로 다시 추출하였다. 이어서, 대기 압력에서 부피 70 ml로 공비 증류하여 함한 유기층을 건조시키며, 동시에 결정화가 발생되고, 혼합물을 2-부타논 (70 ml)으로 희석하였다. 생성물을 이어서 여과 수집하고, 50 °C에서 65 시간 동안 진공하에 건조시켜 표제 화합물의 조 나트륨 염을 백색 고상물 (5.76 g)로서 수득하고, 이어서 하기와 같이 재결정화시켜 정제하였다. 조 생성물에 에틸 아세테이트 (87 ml) 및 에탄올 (13 ml)을 첨가하고, 잔류한 비가용성 물질을 여과 제거하였다. 에탄올을 이어서 대기 압력에서 공비 증류시켜 제거하고 (용매 110 ml를 제거함), 에틸 아세테이트 (145 ml)로 대체하며, 동시에 결정화가 발생하였다. 생성된 결정화된 생성물을 이어서 진공하에 여과 수거하여 표제 생성물의 순수한 나트륨 염을 백색 결정질 고상물 (4.51 g, 10.8 mmol, 51 %)로서 수득하였다; 융점 (에틸 아세테이트) 214 내지 216 °C;

¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz) δ: 1.26-1.58 (m, 8 H), 1.62-1.74 (m, 3 H), 1.74-1.86 (m, 1 H), 1.91-2.07 (m, 3 H), 2.57 (t, 2 H), 3.03 (q, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.13-3.27 (m, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 9.16 (t, br, 1 H); LRMS (ES 음성); 789 [2M-H]⁻ (³⁵Cl), 394 [M-H]⁻ (³⁵Cl).

분석 목적으로 표제 생성물 (즉, 유리산)을 이 나트륨 염을 물 중에 용해시켜 수득하고, 5 M 염산으로 산성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 질소 스트림을 샘플 상으로 취입시킴으로써 용매를 제거하고, 표제 생성물을 수득하였다;

¹H NMR (DMSO-d₆ 300MHz) δ: 1.22-1.80 (m, 11 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.96-2.08 (m, 1 H), 2.93-2.27 (m, 1 H), 2.53 (t, 2 H), 3.03 (q, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.16-3.25 (m, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.51 (t, 1 H); LRMS (ES 음성); 789 [2M-H]⁻ (³⁵Cl), 394 [M-H]⁻ (³⁵Cl);

HPLC (컬럼 : 키랄팍 (ChiralPak) AS (25 x 0.46 cm); 이동상: 헥산/IPA/아세트산 (95/5/0.5 v/v/v); 유속: 1.0 ml/분; 온도: 주위; 주사 부피 : 20 μl; 탐지: 220 nm에서 UV; 샘플 농도: 이동상 중에 제조한 1.0 mg/ml) 보유 시간: 마이너 거울상 이성질체 11.4 분 (5.7%), 메이저 거울상 이성질체 14.3 분 (94.3%).

6-A의 나트륨 염의 일수화물의 제조:

6-A (200 mg)의 나트륨 염에 이소프로판올 용액 중의 3.9% 물 1 ml를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 12 일 동안 교반하며, 동시에 여과 단리하였다. 생성물은 하기 표 5에 열거된 하기 PXRD 패턴을 나타냈다.

[표 5]

2-θ° 각	강도%						
3.552	30.8	17.708	13.5	22.881	35	30.672	15
7.154	8	17.93	29	23.141	23.2	30.952	17.5
9.526	3.1	18.313	12	23.478	15.1	31.437	15.7
10.359	15.7	18.545	23.9	24.088	13.9	31.788	13.9
10.608	14.3	18.811	14	24.313	12.6	32.114	24.6
11.03	5	19.7	34.2	24.588	22.7	32.998	13.3
12.369	3.7	19.978	100	25.013	25.8	33.375	18.8
12.939	13.2	20.273	90.6	25.514	29.9	33.815	14
13.233	12.3	20.627	51.9	25.987	25.5	34.266	14.4
13.835	14.2	20.829	29.4	27.107	18.2	35.705	15.7
14.345	37.9	20.926	28.4	27.395	30.6	35.989	14.1
14.887	16	21.443	52.7	27.869	19.2	36.514	16.7
15.16	16.8	21.611	41.6	28.716	21	38.151	14.6
16.372	24.9	21.881	21.2	28.788	19	38.925	17
16.813	6.9	22.174	24.3	28.989	27.2	39.091	19
17.203	22.1	22.472	47.1	30.232	13.4	39.961	13
17.408	32.7						

시차 주사 열량계 (DSC)를 자동 샘플 챔버가 장착된 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer) DSC-7 기구를 사용하여 수행하였다. 샘플 약 3 mg을 50 ml 알루미늄 펜 내로 정확히 측정하고, 크림프 (crimp)를 구멍난 뚜껑으로 봉합하였다. 샘플을 질소 가스 퍼징하며 40 °C 내지 300 °C의 범위에 걸쳐 20 °C/분에서 가열하였다. 50 내지 150 °C에서 탈수가 일어나고, 212 내지 225 °C에서 용해가 일어났다. 당업자는 용점이 샘플 불순물의 결과로서 이 범위 밖으로 달라질 수 있는 것을 인식할 것이다.

무수 염.

화합물 6-A의 나트륨 염은 하기 표 6에 열거된 하기 PXRD 패턴을 나타냈다.

[표 6]

2-θ° 각	강도%						
5.463	12.2	17.714	95.6	22.735	30	28.926	23.8
6.654	100	18.083	31.7	23.36	56.5	29.802	23.5
7.546	66	18.64	28.8	24.126	31.9	30.454	30.7
9.336	31.3	18.902	82.4	24.388	45.2	30.885	29.2
10.953	9.7	19.696	40.1	24.72	25.8	31.48	21
11.571	55.9	20.406	33.9	25.298	26.7	32.66	16.8
12.56	10.9	20.502	31.8	25.579	20.4	34.027	23.1
13.287	22.9	20.683	45.4	26.718	17.6	34.494	17.6
15.125	33.6	20.942	31.5	27.151	24.2	36.011	19
15.667	60.3	21.559	92.6	27.46	22.7	36.997	17.4
16.403	17.2	21.898	66.2	27.737	20.2	38.704	21.2
17.024	62.2	22.274	36.6	28.56	27.1	39.961	18.7

생물학적 분석

본 발명의 실용에서의 본 발명의 화합물의 유용성은 하기 기재된 하나 이상의 프로토콜에서의 활성으로 증명될 수 있다.

5HT_{2c} 결합 과정

세로토닌 5HT_{2c} 결합 부위에 대한 화합물의 친화성을 3H-5HT에 대한 인간 5HT_{2c} 수용체로 형질감염된 스위스 (Swiss) 3T3 마우스 세포 (미국 버지니아주 마나사스 소재의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (American Type Culture Collection; ATCC)로부터 입수가 가능함)에서 경쟁 결합으로 결정하였다. 이 방법은 문헌 (Roth et al., J. of Pharm. and Exp. Therap., 260 (3), 1362-1365 (1992))로부터 적합하게 하였다. 세포를 DMEM 고 글루코스 배지에서 성장시키고, 수확하고, 균질

화하고, 원심분리하고, 50 mM Tris-HCL 중에 재현탁하였다. 이를 37 °C에서 15 분 동안 인큐베이션하고, 원심분리하고, 이어서 1 g 당 100 부피로 분석 완충액 (50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산, 및 100 μM 파르길린, pH 7.7)내로 재현탁하였다. 분석 튜브는 10 nM ³H-5HT (최종 농도 1 nM) 25 μl, 및 비히클 (분석 완충액) 25 μl, 블랭크 (10 μM 미안세린), 또는 시험 화합물 (10 X 최종 부피)을 함유하였다. 조직 균질현탁액 200 μl를 각각의 튜브에 첨가하고, 와동시키고, 30 분 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다. 샘플을 이어서 진공하에 0.5% 폴리에틸렌이민 (PEI) 중에 예비침액 된 GF/B 필터를 사용하며 스카트론 (Skatron (등록상표)) 세포 수확기 (미국 캘리포니아주 써니벨 소재의 폴리칼러 디바이스 코퍼레이션 (Molecular Devices Corporation)으로부터 입수가가능함)으로 신속하게 여과하고, 냉각 50 mM Tris-HCl 2 X 5 mL로 세척하였다. 필터 매트를 제거하고, 왈락 베타플레이트 카운터 (Wallac Betaplate counter) (미국 메릴랜드주 카이테르스버그 소재의 퍼킨엘머 라이프 사이언스 (PerkinElmer Life Sciences)로부터 입수가가능함)로 계수하였다. 시험 화합물에 의한 특정 결합의 억제율을 사용하며 Ki를 계산하거나, 또는 각각의 화합물에 대한 총 특정 결합의 절반을 억제하는 데 필요한 시험 화합물의 농도를 외삽하였다.

하기 화합물은 상기 실시예로부터 5HT_{2c} 결합에 대한 Ki 값이 0.2 nM 내지 238 nM 범위인 것으로 입증되었다:

실시에 번호 1-B, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-Q, 1-R, 1-S, 1-T, 1-U, 1-V, 1-W, 1-X, 1-Y, 1-Z, 1-AA, 1-BB, 1-DD, 1-EE, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-JJ, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-CC, 1-00, 1-PP, 1-QQ, 1-RR, 1-SS, 1-TT, 1-UU, 1-VV, 1-WW, 1-XX, 1-YY, 1-ZZ, 1-AB, 1-AC, 1-AD, 1-AE, 1-AJ, 1-AK, 1-AL, 2-A, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-L, 3-A, 3-C, 3-D, 4-A, 4-B, 4-D 및 5-A. 실시예 번호 1-NN, 5-B 및 5-C는 Ki 값이 500 nM보다 크다는 것이 입증되었고, 나머지 화합물은 결정되지 않았다.

5HT_{2A} 결합 과정

세로토닌 5HT_{2A} 결합 부위에 대한 화합물의 친화성을 125I-DOI를 사용하여 래트 5HT_{2A} 수용체로 형질감염시킨 NIH 3T3 마우스 세포에서의 경쟁 결합으로 결정하였다. 이 방법은 문헌 (Leonhardt et al., Molecular Pharmacology, 42, 328-335 (1992))로부터 적합하게 하였다. 동결된 세포 페이스트를 2 mM MgCl₂를 함유한 50 mM tris-HCl 완충액 (pH 7.4) 중에서 폴리트론 (Poltron)을 사용하여 균질화하고, 45000 x g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 생성된 펠렛을 2 mM MgCl₂를 함유한 새로운 병냉 50 mM tris-HCl 완충액 (pH 7.4) 중에서 폴리트론 (등록상표)을 사용하여 재현탁하고, 45000 x g에서 10 분 동안 다시 원심분리하였다. 최종 펠렛을 2 mM MgCl₂를 함유한 50 mM tris-HCl 완충액 (pH 7.4) 중에서 5 mg/mL의 농도로 재현탁하였다. 96 웰 플레이트 중의 웰에 0.7 nM 125I-DOI (최종 농도 70 pM) 25 μl 및 비히클 (분석 완충액) 25 μl, 블랭크 (10 μM 시안세린), 또는 시험 화합물 (10 X 최종 부피)을 함유시켰다. 조직 균질현탁액 200 μl를 각각의 웰에 첨가하고, 15 분 동안 37 °C에서 진탕기 상에서 인큐베이션하였다. 샘플을 이어서 신속하게 0.5% 폴리에틸렌이민 (PEI) 중에 예비침액된 GF/B 필터를 사용하며 세포 수확기 (스카트론(Skatron (등록상표)))로 진공하에 신속하게 여과하고, 냉각된 50 mM tris-HCl 2 X 5 mL로 세척하였다. 필터 매트를 제거하고, 건조시키고, 왈락 베타플레이트 카운터로 계수하였다. 시험 화합물에 의한 특정 결합의 억제율(%) 및 로그 농도의 농도-반응 곡선을 각각의 화합물에 대한 IC₅₀을 결정하는 데 사용하고, Ki 값을 Cheng-프루소프 (Cheng-Prusof) 방정식 (Ki = IC₅₀ / (1 + (L/Kd)))에 기초하여 계산하였으며, 여기서 L은 결합 분석에 사용한 방사리간드의 농도이고, Kd는 방사리간드를 사용한 예비 포화 연구에 기초한다.

하기 화합물은 상기 실시예로부터의 5HT_{2a} 결합에 대한 Ki 값이 0.5 nM 내지 625 nM의 범위인 것으로 입증되었다:

실시에 번호 1-B, 1-D, 1-E, 1-F, 1-G, 1-H, 1-I, 1-J, 1-K, 1-L, 1-M, 1-O, 1-P, 1-Q, 1-R, 1-S, 1-T, 1-U, 1-Z, 1-AA, 1-BB, 1-CC, 1-EE, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-JJ, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-00, 1-PP, 1-QQ, 1-RR, 1-SS, 1-TT, 1-AJ, 1-AK, 1-AL, 2-A, 2-C, 2-D, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 2-L, 3-A, 3-D, 및 4-D. 실시예 번호 1-NN 및 1-UU는 결합 활성이 입증되지 않았고, 나머지 화합물은 결정되지 않았다.

기능 분석

r-5HT_{2c}, r-5HT_{2A}, h-5HT_{2c} 또는 h-5HT_{2A} 수용체를 발현하는 스위스 3T3 세포를 12,500 세포/웰 밀도에서 384 웰 블랙/클리어 콜라겐-코팅 플레이트 중에 접종하였다. 48 시간 후에 세포에 프로베니시드 (2.5 mM)의 존재하에 혈청 무함

유 DMEM 중의 칼슘 감수성 염료인 Fluo 4-AM (플루론산을 함유한 DMSO 중에 4 μM 로 용해시킴)를 75 분 동안 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 CO_2 인큐베이터 중에서 적하하였다. 혼입되지 않은 염료를 스카트론 (등록상표) 세포 세척기 (최종 부피 30 μL)를 사용하여 프로베니시드 (2.5 mM)를 함유한 HEPES-완충된 염수로 3 회 세척하여 제거하였다.

플레이트를 형광계 영상 플레이트 판독기 (몰리큘러 디바이스 코포레이션으로부터 입수가 가능한 FLIPR 384)에 개별적으로 넣고, 매 2 초 마다 85 초 기간 동안 형광을 측정하였다. 기준선 기록 20 초 후에 시험 화합물을 동시에 모든 384 웰에 첨가하였다. 농도-반응 곡선을 그래프패드 프리즘 (Graphpad Prism (등록상표)) (미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 그래프패드 소프트웨어, 인크. (GraphPad Software, Inc.)로부터 입수가 가능함)을 사용하여 작성하고, 작용제 효능을 10 μM 5-HT (100%로 고려함)에 대한 반응율(%)로 나타냈다. 5-HT (5-HT_{2C}의 경우 10 nM 및 5-HT_{2A}의 경우 50 nM)에 대한 시험 화합물 반응의 억제를 측정하고, 쉐-프루소프 방정식에 적용하여 길항제 효능 (기능성 K_i)을 판단하였다.

5-HT_{2c} 발현 NIH 3T3 세포를 사용하여 상기 실시예에 열거한 화합물에 대한 기능성 데이터를 하기에 요약하였다.

실시에 번호 1-A 내지 1-AL, 2-A 내지 2-L, 3-A 내지 3-D, 4-A 내지 4-D, 및 5-A 내지 5-C는 5-HT_{2c} 발현 세포에 대해 EC_{50} 값이 0.016 μM 내지 7.0 μM 의 범위인 부분 작용제로서 작용하며, 여기서 (i) 완전 길항제로서 작용하는 실시예 번호 1-PP 및 2-F, (ii) 10 μM 에서 5-HT_{2c} 기능성 활성을 나타내지 않은 실시예 번호 2-D, 2-H, 1-NN 및 1-QQ 및 (iii) 결정되지 않은 실시예 번호 1-ZZ는 제외된다.

5-HT_{2a} 발현 NIH 3T3 세포를 사용하여 상기 실시예에 열거한 화합물에 대한 기능성 데이터를 하기에 요약하였다.

실시에 번호 1-A 내지 1-AL, 2-A 내지 2-L, 3-A 내지 3-D, 4-A 내지 4-D, 및 5-A 내지 5-C는 EC_{50} 값이 0.16 μM 내지 7.6 μM 의 범위인 부분 작용제로서 작용하며, 여기서 (i) 완전 길항제로서 작용하는 실시예 번호 1-S, 1-U, 1-Y, 1-FF, 1-GG, 1-HH, 1-II, 1-KK, 1-LL, 1-MM, 1-PP, 1-SS, 1-UU, 1-VV, 1-WW, 1-XX, 1-YY, 1-AC, 1-AI, 2-E, 2-F, 2-G, 2-H, 2-I, 3-D, 4-A, 4-B, 4-C, 4-D, 5-A, 5-B, 및 5-C; (ii) 10 μM 에서 기능성 활성을 나타내지 않은 실시예 번호 1-D, 1-F, 1-AG, 1-AK, 1-AL, 1-NN, 및 1-QQ; 및 (iii) 결정되지 않은 실시예 1-ZZ는 제외된다.

실시에 번호 1-NN은 5-HT_{2a} 또는 5-HT_{2c} 발현 세포로 기능성 활성을 나타내지 않았다. 시스-이성질체 (화합물 1-NN)는 활성이 없었지만, 트랜스-이성질체도 기능성 활성을 나타내지 않을 것이라고 반드시 암시되지 않는다.

자발적인 음식 섭취

위스타르 (Wistar) 래트에 밤(dark) 주기 개시 30 분 전에 30% β -시클로덱스트린 비히클 중의 시험 화합물을 경구 또는 피하 투여하였다. 개개의 동물의 섭취를 모니터하는 컴퓨터 시스템을 사용하여 음식 섭취를 모니터하였다. 음식 섭취를 시험 화합물 투여 16 시간 후까지 모니터 하였다.

성기능 장애

실시에 A-MED의 치료

본 발명의 화합물을 의식있는 수컷 래트에서 상술된 방법에 따라 음경 해면체 내압 (ICP)의 효과에 대해 스크리닝할 수 있다.

ICP 프로토콜: 해면체 내압 (ICP)을 원격측정 기록으로 의식있는 래트에서 측정할 수 있다. 카테터를 음경 해면체 내로 외과술적으로 이식하였다. 카테터의 말단을 기구에 연결하고, 감지하고, 정보를 처리하고, 동물 내로부터의 정보를 디지털로 전송하였다. 수신기가 이식물로부터의 라디오-주파수 신호를 데이터 수집계에 의해 판독가능한 디지털 파동류로 전환하였다. PC-기재 시스템은 동물로부터의 원격측정 데이터를 수집하였다.

외과술: 마취를 유도하기 위해 산소 0.5 L/분 및 일산화질소 1 L/분의 담체 가스 중에 5% 이소플루란 (Isoflurane (등록상표))을 사용하고, 마취 유지를 위해 2% 이소플루란으로 감소시켜 일반 마취를 유도하고 유지하였다. 통증 및 불쾌를 최소화하기 위해 마취 유도에서, 수술일 마지막에 및 수술 1 일 후 오전에 카르프로펜 (리마딜 (Rimadyl (등록상표))) 대형 동물 주사, 50 mg/ml, 화이자 애니멀 헬스 (Pfizer Animal Health)) 5 mg/kg 피하 (s.c.) 투여하였다.

음경해면체 프로브의 이식: 복부 피부, 및 음경 및 복부 음낭 주변 영역을 포함하도록 연장하여 면도하였다. 면도한 영역을 청결하게 하고, 소독하였다. 래트의 등을 기대게 하여 두었다. 음경의 외부 기부로부터 중앙-선 절개하여, 약 2 cm를 꼬리 쪽으로 절개하였다. 음경의 내부 구조를 발견하고, 노출시키고, 음경 해면체를 확인하였다. 길이 약 4 cm 중앙-선 개복하여 복강에 접근하였다. 어떠한 내부 기관에도 상해를 입히지 않게 주의하면서 적합한 투관침 및 캐놀러를 사용하여 꼬리 절개를 통해 복부 벽을 꿰뚫었다. 꼬리 방향인 카테터를 사용하여 이식체를 복강 내에 배치하고, 예비배치한 캐놀러를 통해 체벽을 통해 카테터 침단을 통과시켰다. 사용된 이식물은 변형된 3 mm 침단 (데이터 사이언스 인터내셔널 인크. (Data Sciences International Inc.))을 갖는 모델 TA11 PA-C40, 8 mm 카테터이었다. 비-흡수성 봉합선을 사용하여 복부 벽에 이식체를 고정하고, 복부 절개를 부분적으로 봉합하였다. 음경 끝을 두개쪽을 향하게 하고, 꼬리 절개를 오그라뜨려서 수술 부위를 최적화하였다. 음경의 내부 구조 약 10 mm를 주변 조직으로부터 조심스럽게 단리하였다. 요도 해면체를 한쪽으로 조심스럽게 향하게 하여 음경 해면체에 접근하였다. 막을 구멍 뚫는 데 변형된 오버-더-니들 (over-the-needle) 카테터를 사용하여 음경 해면체에 접근하였다. 예비배치된 카테터를 통해 카테터 침단을 도입시키고, 완전히 삽입될 때까지 진척시켰다. 접근 카테터를 조심스럽게 제거하고, 삽입 부위에 정착시킨 적합한 조직에 적용하였다. 누출을 관찰하였다. 꼬리 절개 중의 피하 지방층을 봉합하고, 적절한 흡수가능 봉합선을 사용하여 봉합하였다. 온난한 염수 약 5 mL가 복부 절개를 통해 스며들게 하고, 중앙-선 절개를 완전히 봉합하였다. 적절한 흡수가능 봉합선으로 피부 절개를 봉합하였다.

수술후 관리: 음식 및 물 섭취를 측정하고, 수술후 7 일 이상 동안 매일 체중을 모니터하고, 이어서 매주 2 내지 3 회 모니터하였다. 식수 중의 렉타데 (Lectade (등록상표) (화이지 애니멀 헬스))를 수술후 3 일 동안 섭취시켰다. 래트를 단독으로 숙식시키고, 수술 5 일 후 낮/밤 조건을 바꾸기 위해 옮겼다. 수의학 외과의 (또는 대리인)를 지명하여 수술 2 일 후 계속하기 위해 건강상태 증명서를 발행하였다. 수술 7 일 후 래트를 실험에 사용 개시하였다.

실험 과정: 바뀐 낮/밤 조건으로 실내에서 실험을 수행하였다. 실험 1 일째, 수신기 패드 (피지오텔 (PhysioTel (등록상표)); 모델 RPC-1, 데이터 사이언스 인터내셔널 인크.)상의 홈 케이지 내에 래트를 두고, 약 1 시간 동안 순응되도록 방치하였다. 래트가 음식 및 물을 무제한으로 확실하게 먹게 하였다. 약 5 분 동안 해면체 내압 (ICP)의 기준선을 판독하였다. 데이터를 플로피 디스켓을 통해 엑셀 스프레드시트로 옮겼다. 래트에게 화합물을 피하 주사하거나 또는 경정맥 카테터 (JVC)를 통해 주사하였다. JVC를 사용하는 경우, 복용후 살균 염수로 두루 플러싱하고, 염수/글루코스 락 (lock) 용액을 사용하여 봉인하였다. 화합물의 투여 및 ICP 측정 사이의 간격을 시험되는 화합물과 함께 달리할 것이다. 피하 (s.c.) 주사 30 내지 60 분 후의 간격이 양호한 가이드이었다. 시험 화합물을 염수 중의 50% β-시클로덱스트린 중에 용해시켰다. 이들을 복용량 5 내지 10 mg/kg로 s.c. 투여하였다. 아포모르핀 히드로클로라이드 헤미히드레이트 (시그마 A-4393)를 60 μg/kg으로 s.c. 투여하는 것을 받기전 특성을 갖는 양성 대조군으로서 사용하였다. 주사 30 분후, 즉 30 분 내지 35 분에 개시하며 15 분 주기에 걸쳐 ICP를 기록하고, 각각 주사 60 및 120 분 후에 개시하여 추가로 2 회의 15 분 주기 동안 반복하였다. 15 분 동안 ICP를 기록하였다. 수신기 패드로부터의 신호를 데이터 익스체인지 매트릭스 (Date Exchange Matrix (등록상표)) 및 소프트웨어 (데이터퀘스트 (Dataquest) ART (등록상표), 데이터 사이언스 인터내셔널 인크.)로 전송하였다. 데이터를 플로피 디스켓을 통해 분석용 엑셀 스프레드시트로 옮겼다.

실시에 B- MED 치료를 위한 화학식 I의 화합물과 PDE5i와의 조합

마취된 발기 토끼 모델에서 음경 해면체 내압 (ICP)에 대한 본 발명의 화합물과 PDE5 억제제와의 조합의 공동 투여 효과를 하기 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

실험 프로토콜

수컷 뉴질랜드 토끼 (~2.5kg)에 메토토미딘 (Domitor (등록상표)) 0.5 ml/kg (근내 (i.m.)), 및 케타민 (Vetalar (등록상표)) 0.25 ml/kg (i.m.)의 조합을 미리 투여하고, 얼굴 마스크를 통하여 산소 흡입을 유지하였다. 토끼를 포르텍스 (Portex (등록상표)) 기낭없는 (uncuffed) 기관내 튜브 3 ID (내부 직경)를 사용하여 기관절개하고, 호흡기에 연결하고 분당 30 내지 40 호흡수의 호흡 속도로 유지하면서, 약 18 내지 20 ml의 일호흡량, 및 10 cm H₂O의 최대 기도내압으로 유지하였다. 그 후 마취를 이소플루란 (등록상표)으로 변경하고, 2 L/분에서 O₂로 호흡을 계속하였다. 오른쪽 모서리 귀 정맥을 23G 또는 24G 카테터를 사용하여 삽관하고, 락테이트화 링거 용액을 0.5 ml/분으로 관류하였다. 침습 수술 중 토끼를 3% 이소플루란에서 유지하고, 마취를 유지하기 위하여 2%로 떨어뜨렸다. 왼쪽 경정맥을 노출시키고, 분리한 후 약물 및 시험 화합물의 주입을 위하여 PVC 카테터 (17G)로 삽관하였다.

토끼의 왼쪽 서혜부를 면도하고, 약 5 cm 길이로 대퇴부를 따라 수직으로 절개하였다. 대퇴 정맥 및 동맥을 노출시키고, 분리한 후 약물 및 화합물의 주입을 위하여 PVC 카테터 (17G)로 삽관하였다. 카테터가 복부 대동맥에 확실하게 이르도록 하

기 위하여 10 cm의 깊이까지 카테터를 삽입하여, 대퇴 동맥에 대하여 삽관을 반복하였다. 이 동맥 카테터를 굴드 (Gould) 시스템에 연결하여 혈압을 기록하였다. 혈액 기체 분석에 대한 표본도 동맥 카테터를 통하여 취하였다. 수축기 및 이완기 압을 측정하고, 평균 동맥압을 식 [(이완기 × 2 + 수축기) ÷ 3]을 사용하여 계산하였다. 심박수를 맥박 산소측정기 및 포-네-마 (Po-ne-mah) 데이터 입수 소프트웨어 시스템 (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 통하여 측정하였다.

복측 중심선 절개를 복강내로 실시하였다. 절개는 치골 바로 위에 약 5 cm의 길이였다. 지방 및 근육을 둔하게 잘라 내어 채강으로 흐르는 하복 신경이 드러나게 하였다. 치골 위에 놓인 대퇴 정맥 및 동맥이 손상을 입지 않도록 하기 위하여 치골 벽의 측면 곡선에 가깝게 유지시키는 것이 필수적이었다. 좌골 및 골반 신경은 더 깊이 있었고 토끼의 등쪽에 추가적 절개를 한 후에 발견되었다. 좌골신경이 확인되면, 골반신경은 쉽게 발견되었다. 골반신경이라는 용어는 부정확하게 적용된다; 이 주제에 관한 해부학 책은 충분히 상세히 그 신경을 식별하지 못한다. 그러나, 그 신경의 자극은 해면체 내압 및 해면체 혈류의 증가, 및 골반 영역의 신경자극을 야기한다. 골반 신경을 주변 조직으로부터 분리하고 하바드 (Harvard) 쌍극 자극 전극을 신경 주변에 위치시킨다. 신경을 약간 들어올려 약간의 긴장을 준 후, 전극을 적소에 고정하였다. 약 1 ml의 경질 파라핀 오일을 신경 및 전극 주위에 놓았다. 이는 신경에 보호성 윤활제로 작용하고, 전극의 혈액 오염을 방지한다. 전극을 그라스 (Grass) S88 자극기에 연결시켰다. 골반 신경을 하기 파라미터를 사용하여 자극하였다: - 5 V, 펄스 폭 0.5 ms, 16 Hz의 주파수로 자극 시간 20 초. 신경을 15 내지 20 분마다 자극했을 때, 재현성있는 반응을 얻었다. 평균 대조 반응을 설정하기 위하여 상기 파라미터를 사용한 수 개의 자극을 수행하였다. 시험할 화합물(들)을 하바드 22 주입 펌프를 사용하여 연속적인 15 분 자극 주기가 되도록 하면서 정맥을 통하여 주입하였다. 음경 주변의 피부 및 결합 조직을 제거하여 음경이 드러나도록 하였다. 카테터 세트 (Insyte-W, Becton-Dickinson 20 Gauge 1.1 x 48mm)를 백색막 (tunica albica)을 통하여 왼쪽 음경 해면체 공간으로 삽입하고 유연성 카테터를 남기고 바늘을 제거하였다. 카테터를 압력 변환기 (Ohmeda 5299-04)를 경유하여 굴드 시스템에 연결시키고 해면체 내압 (ICP)을 기록하였다. 해면체 내압이 확립된 후, 베트본드 (Vetbond) (조직 접착제, 3M)를 사용하여 카테터를 적소에서 밀봉하였다. 심박수를 맥박 산소측정기 및 포-네-마 데이터 수집 소프트웨어 시스템 (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 통하여 측정하였다.

해면체 혈류량은 포-네-마 데이터 수집 소프트웨어 (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)를 사용하여 유량계로부터 직접 수로서 기록하거나, 굴드 차트 기록기 트레이스 (trace)로부터 간접적으로 기록하였다. 실험의 시작 시점에서 (0-125 ml/min/100g 조직) 검정하였다.

모든 데이터는 평균 ± s.e.m으로 기록하였다. 유의성 있는 변화는 스튜던츠 t-테스트를 사용하여 확인하였다. 시험 화합물을 염수 중의 50% β-시클로덱스트린에 용해시켰다. 시험 화합물을 복용량 5 내지 10 mg/kg로 피하 (s.c.) 투여하였다.

상술한 프로토콜을 사용하여 ICP에 대한 유익한 효과를 본 발명의 화합물 (5 내지 10 mg/kg s.c.) 및 PDE5의 선택적인 억제제 (3-에틸-5-{5-[4-에틸피페리디노]술폰닐}-2-프로폭시페닐)-2-(2-피리딜메틸)-6,7-디히드로-2H-피라졸로 [4,3-d]피리미딘-7-온 (WO 98/491066에 기재됨) (1 mg/kg i.v. (정맥내))를 공동 투여하는 경우에 대해 입증하였다. 이들 연구는 PDE5 억제제 및 화학식 I의 화합물의 공동 투여에 다수의 임상적 이점이 있음을 제안한다. 이러한 이점은 증가된 효능 및 다른 MED 단일-치료법에 반응하지 않으며 MED 아군을 치료할 기회의 증가를 포함한다.

실시에 C- FSAD의 치료

세로토닌 5HT_{2C} 수용체 작용제는 마취된 성적 흥분 토끼 모델에서 골반 신경-자극 여성 성기 혈류량의 증가를 강화하였다.

정상 성적 흥분 반응은 성적 흥분 동안 관찰되는 다수의 심리적 반응으로 이루어진다. 이들은 성기 혈류량의 증가로부터 발생된 예컨대 질, 순음 및 음핵 충혈을 변화시킨다. 충혈은 혈장 배출을 통해 질 감찰을 증가시키고, 질 순중 (질 평활근의 이완)을 증가시키고, 질 및 음핵 감수성을 증가시킨다.

여성 성적 흥분 장애 (FSAD)는 폐경기 전, 주변 및 후 (±HRT)의 여성 40% 이하에게 영향을 미치는 매우 유행하는 성적 질병이다. FSAD의 제1 결과는 성기 충혈 또는 팽윤을 감소시켜 그 자체로 질 감찰의 결실 및 유쾌한 성기 감각의 결실을 나타낸다. FSAD의 제2 결과는 감소된 성적 욕구, 성교 동안의 통증 및 극치감 달성에서의 곤란을 포함한다. FSAD의 가장 통상적인 원인은 감소된 질, 순음 및 음핵 충혈에서 생성된 감소된 성기 혈류량이다 (Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T. et al. (1999a), Double blind placebo controlled study with crossover to assess effect of sildenafil on physiological parameters of the female sexual response. J. Urol., 161, 805; Goldstein, I. & Berman, J.R. (1998). Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90; Park, K., Goldstein, I., Andry, C., et al. (1997). Vasculogenic female sexual

dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. Int. J. Impotence Res., 9, 27-37; Werbin, T., Salimpour, P., Berman, L., et al. (1999). Effect of sexual stimulation and age on genital blood flow in women with sexual stimulation. J. Urol., 161, 688).

본원에 설명된 바와 같이, 본 발명은 성기 혈류량을 증강시킴으로써 FSAD를 앓고 있는 여성에서 정상 성적 흥분 반응을 회복시키거나 또는 강화시키는 수단을 제공한다.

방법

암컷 뉴질랜드 토끼 (~2.5kg)에 메토탄미딘 (등록상표) 0.5 ml/kg (근내 (i.m.)), 및 케타민 (등록상표) 0.25 ml/kg (i.m.)의 조합을 미리 투여하고, 얼굴 마스크를 통하여 산소 흡입을 유지하였다. 토끼를 포르텍스 (등록상표) 기낭없는 기관내 튜브 3 ID (내부 직경)를 사용하여 기관절개하고, 호흡기에 연결하고 분당 30 내지 40 호흡수의 호흡 속도로 유지하면서, 약 18 내지 20 ml의 일호흡량, 및 10 cm H₂O의 최대 기도내압으로 유지하였다. 그 후 마취를 이소플루란 (등록상표)으로 변경하고, 2 L/분에서 O₂로 호흡을 계속하였다. 오른쪽 모서리 귀 정맥을 23G 또는 24G 카테터를 사용하여 삽관하고, 락테이트화 링거 용액을 0.5 ml/분으로 관류하였다. 침습 수술 중 토끼를 3% 이소플루란에서 유지하고, 마취를 유지하기 위하여 2%로 떨어뜨렸다.

토끼의 왼쪽 서혜부를 면도하고, 약 5 cm 길이로 대퇴부를 따라 수직으로 절개하였다. 대퇴 정맥 및 동맥을 노출시키고, 분리한 후 약물 및 화합물의 주입을 위하여 PVC 카테터 (17G)로 삽관하였다. 카테터가 복부 대동맥에 확실히 이르도록 하기 위하여 10 cm의 깊이까지 카테터를 삽입하여, 대퇴 동맥에 대하여 삽관을 반복하였다. 이 동맥 카테터를 골드 시스템에 연결하여 혈압을 기록하였다. 혈액 기체 분석에 대한 표본도 동맥 카테터를 통하여 취하였다. 수축기 및 이완기압을 측정하고, 평균 동맥압을 식 [(이완기 × 2 + 수축기) ÷ 3]을 사용하여 계산하였다. 심박수를 맥박 산소측정기 및 포-네-마 데이터 입수 소프트웨어 시스템 (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 통하여 측정하였다.

복측 중심선 절개를 복강내로 실시하였다. 절개는 치골 바로 위에 약 5 cm의 길이였다. 지방 및 근육을 둔하게 잘라 내어 체강으로 흐르는 하복 신경이 드러나게 하였다. 치골 위에 놓인 대퇴 정맥 및 동맥이 손상을 입지 않도록 하기 위하여 치골 벽의 측면 곡선에 가깝게 유지시키는 것이 필수적이었다. 좌골 및 골반 신경은 더 깊이 있었고 토끼의 등쪽에 추가적 절개를 한 후에 발견되었다. 좌골신경이 확인되면, 골반신경은 쉽게 발견되었다. 골반신경이라는 용어는 부정확하게 적용된다; 이 주제에 관한 해부학 책은 충분히 상세히 그 신경을 식별하지 못한다. 그러나, 그 신경의 자극은 해면체 내압 및 해면체 혈류의 증가, 및 골반 영역의 신경자극을 야기한다. 골반 신경을 주변 조직으로부터 분리하고 하바드 쌍극 자극 전극을 신경 주변에 위치시킨다. 신경을 약간 들어올려 약간의 긴장을 준 후, 전극을 적소에 고정하였다. 약 1 ml의 경질 파라핀 오일을 신경 및 전극 주위에 놓았다. 이는 신경에 보호성 윤활제로 작용하고, 전극의 혈액 오염을 방지한다. 전극을 그라스 S88 자극기에 연결시켰다. 골반 신경을 하기 파라미터를 사용하여 자극하였다:- 5 V, 펄스 폭 0.5 ms, 16 Hz의 주파수로 자극 시간 20 초. 신경을 15 내지 20 분마다 자극했을 때, 재현성있는 반응을 얻었다. 빈도 반응 곡선을 아(亞)-최고 반응 (보통, 4 Hz)으로서 사용하기 위해 최적 빈도를 결정하기 위한 각각의 실험 개시에서 측정하였다. 복부 중앙선 절개를 치골의 꼬리 말단에서 하여 음부 영역을 노출시켰다. 벽으로부터 소혈관을 확실하게 제거하면서 연결된 조직을 제거하여 음핵의 막을 노출시켰다. 모든 연결 조직을 제거함으로써 외부 질벽을 또한 노출시켰다. 하나의 레이저 도플러 플로어 프로브를 질 내로 3 cm 삽입시켜 프로브 샤프트의 절반이 여전히 보이게 하였다. 제2 프로브를 외부 음핵 벽 바로 위에 놓이게 위치시켰다. 이어서, 이들 프로브의 위치를 신호가 얻어질 때까지 조정하였다. 제2 프로브를 외부 질벽 상의 혈관 표면 바로 위에 두었다. 모든 프로브를 적소에 클램핑하였다.

시험 화합물:

문헌 (Chaki and Nakazato-Expert Opin. Ther. Patents (2001), 11 (11): 1677-1692 (1687 쪽의 3.9절-5HT_{2c} 및 1686 쪽의 도 7 참조)의 화합물 75, 또는 문헌 (Isaac-Drugs of the Future (2001), 26 (4): 383-393 (385 쪽의 도 2 참조)의 화합물 6에 상응하는 8,9-디클로로-2,3,4,4a-테트라히드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴놀살린-5(6H)-온.

8,9-디클로로-2,3,4,4a-테트라히드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴놀살린-5(6H)-온을 염수 중의 50% β-시클로텍스트린 중에 용해시켰다. 이를 복용량 5 mg/kg로 피하 (s.c.) 투여하였다.

데이터 기록

질 및 음핵 혈류량을 포-네-마 데이터 수집 소프트웨어 (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)를 사용하여 유량계로부터 직접 수로서 기록하거나, 굴드 차트 기록기 트레이스로부터 간접적으로 기록하였다. 실험의 시작 시점에서 (0-125 ml/분/100 g 조직) 검정하였다. 모든 데이터는 평균 ±s.e.m으로 기록하였다. 유의성 있는 변화는 스튜던츠 t-테스트를 사용하여 확인하였다.

결과

세로토닌 5HT2C 수용체 작용제 (8,9-디클로로-2,3,4,4a-테트라히드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴녹살린-5(6H)-온; 5mg/kg s.c.)는 마취된 토끼에서 골반-신경 자극 (PNS) 질 및 음핵 혈류량 증가의 유능한 증강제로서 작용하였다 (하기 표 8 참조). 효능은 s.c. 복용 30 분 후에 현저하고, 약 1 시간 동안 상승 유지되었다. 5HT2c 작용제는 PNS의 부재하에 기준 성기 혈류량에 효과가 없었다 (하기 표 8 참조). 이는 5HT2c 수용체 작용제가 성적 흥분/성기 혈류량을 조절하는 기전(들)을 강화함으로써 각성 반응을 향상시키므로 FSAD를 치료하고, 성적 자극의 부재하에 각성을 유도하지 않으리라는 본 발명자들의 관점을 보충한다. 이들 제제가 또한 음핵 혈류량을 향상시키기 때문에 마찬가지로 이들 제제는 극치감 질병의 치료에 유용할 것이다.

하기 표 8은 8,9-디클로로-2,3,4,4a-테트라히드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴녹살린-5(6)-온 (5 mg/kg s.c.)이 성적 흥분의 마취된 토끼 모델에서 피하 투여 후 성기 혈류량을 약 35%로 증가시켜 골반 신경 자극을 강화시킨다는 것을 나타냈다.

[표 8]

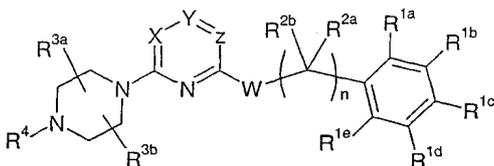
화합물 8,9-디클로로-2,3,4,4a-테트라히드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴녹살린-5(6H)-온의 주사 이후 시간 (분)	자극안 된 질 혈류량 (레이저 도플러 장치)	골반 신경 자극 질 혈류량 증가 (레이저 도플러 장치)	자극된 질 혈류량의 화합물 유도된 효능
복용 전	148+/-6	241+/-10	-
15	185	292	21
30	162	325	34
45	150	295	22
60	127	325	34
75	137	252	4
90	132	247	2

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 IA>



식 중,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소이고;

W는 옥시이고;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} 및 R^{1e} 중 하나 이상은 독립적으로 할로젠 또는 (C_1-C_4) 알킬이고;

R^{1c} 는 수소이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이고;

n 은 0, 1, 또는 2이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이고;

R^4 는 수소, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 또는 시아노로 치환된 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬카르보닐, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐, 또는 (C_3-C_4) 알케닐이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

X 및 Y 는 CR이고 Z 는 N이거나, 또는 X 는 N이고 Y 및 Z 는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소이고;

(i) R^{1a} 는 할로젠 또는 (C_1-C_4) 알킬이고, R^{1b} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(ii) R^{1b} 는 할로젠 또는 메틸이고, R^{1a} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(iii) R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(iv) R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(v) R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(vi) R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 수소가거나, 또는

(vii) R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1e} 는 수소이고;

W 는 옥시이고;

n 은 1 또는 2이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 (C_1-C_4) 알킬 또는 수소이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_2) 알킬이고;

R^4 는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

Z는 N이고;

X는 CH이고;

Y는 CR이며, 여기서 R은 수소이고;

(i) R^{1a}는 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬이고, R^{1b}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(ii) R^{1b}는 할로겐 또는 메틸이고, R^{1a}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(iii) R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(iv) R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(v) R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(vi) R^{1a} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 수소이거나, 또는

(vii) R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로겐 또는 메틸이고, R^{1e}는 수소이고;

W는 옥시이고;

n은 1이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₄)알킬 또는 수소이고;

R^{3a}는 수소, (2R)-메틸, 또는 (2R)-에틸이고;

R^{3b}는 수소이고;

R⁴는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

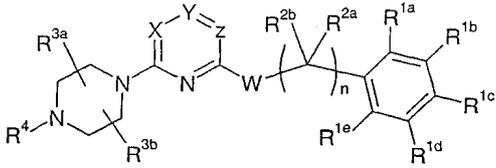
청구항 22.

삭제

청구항 23.

하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 IA>



식 중,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이거나;

Z가 N인 경우에, X는 CH이고 Y는 CR이거나, X는 CR이고 Y는 CH이고; 또는

X가 N인 경우에, Y는 CH이고 Z는 CR이거나, Y는 CR이고 Z는 CH이고;

여기서 R은 각각의 경우에 할로겐 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

W는 옥시이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} 및 R^{1e} 중 하나 이상은 독립적으로 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 할로-치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 또는 할로-치환된 (C₁-C₄)알콕시이고;

R^{1c}는 수소이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

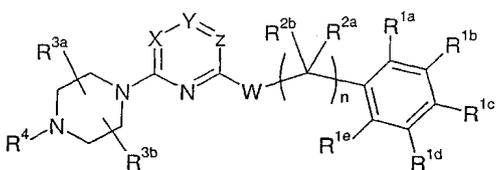
R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

R⁴는 수소, 히드록시, (C₁-C₄)알킬, 히드록시 또는 시아노로 치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬카르보닐, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시카르보닐, 또는 (C₃-C₄)알케닐이다.

청구항 24.

하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 IA>



식 중,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소, 할로젠 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

W는 티오, 아미노, (C₁-C₄)알킬아미노, 또는 아세틸아미노이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} 및 R^{1e} 중 하나 이상은 독립적으로 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 할로-치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 또는 할로-치환된 (C₁-C₄)알콕시이고;

R^{1c}는 수소이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

R⁴는 수소, 히드록시, (C₁-C₄)알킬, 히드록시 또는 시아노로 치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬카르보닐, (C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₄)알콕시카르보닐, 또는 (C₃-C₄)알케닐이다.

청구항 25.

제24항에 있어서,

X 및 Y는 CR이고 Z는 N이거나, 또는 X는 N이고 Y 및 Z는 CR이며, 여기서 R은 각각의 경우에 수소, 할로젠, 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

(i) R^{1a}는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메톡시이고, R^{1b}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(ii) R^{1b}는 할로젠, 메틸 또는 메톡시이고, R^{1a}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(iii) R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(iv) R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(v) R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1e}는 각각 수소가거나,

(vi) R^{1a} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 수소가거나, 또는

(vii) R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1e}는 수소이고;

W는 아미노이고;

n은 1 또는 2이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬 또는 수소이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_2)알킬이고;

R^4 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 26.

제24항에 있어서,

Z는 N이고,

X는 CH이고,

Y는 CR이며, 여기서 R은 수소 또는 메틸이고;

(i) R^{1a} 는 할로젠, (C_1-C_4)알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메톡시이고, R^{1b} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(ii) R^{1b} 는 할로젠, 메틸 또는 메톡시이고, R^{1a} , R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(iii) R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1d} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(iv) R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(v) R^{1a} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1e} 는 각각 수소가거나,

(vi) R^{1a} 및 R^{1e} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 수소가거나, 또는

(vii) R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1e} 는 수소이고;

W는 아미노이고;

n은 1이고;

R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬 또는 수소이고;

R^{3a} 는 수소, (2R)-메틸 또는 (2R)-에틸이고,

R^{3b} 는 수소이고;

R^4 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 27.

제24항에 있어서,

X는 N이고,

Y는 CR이고, 여기서 R은 수소 또는 메틸이고,

Z는 CH이고,

(i) R^{1a}는 할로젠, (C₁-C₄)알킬, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메톡시이고, R^{1b}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(ii) R^{1b}는 할로젠 또는 메톡시이고, R^{1a}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(iii) R^{1b} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1a} 및 R^{1e}는 각각 수소이거나,

(iv) R^{1a} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 할로젠 또는 메틸이고, R^{1b} 및 R^{1e}는 각각 수소이고,

W는 아미노이고;

n은 1이고;

R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₄)알킬 또는 수소이고;

R^{3a}는 수소, (2R)-메틸 또는 (2R)-에틸이고,

R^{3b}는 수소이고;

R⁴는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 28.

삭제