



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년04월17일
(11) 등록번호 10-0894006
(24) 등록일자 2009년04월10일

(51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7022374
(22) 출원일자 2007년09월28일
심사청구일자 2007년09월28일
번역문제출일자 2007년09월28일
(65) 공개번호 10-2007-0107183
(43) 공개일자 2007년11월06일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/000655
국제출원일자 2006년03월21일
(87) 국제공개번호 WO 2006/103511
국제공개일자 2006년10월05일
(30) 우선권주장
60/667,184 2005년03월31일 미국(US)
60/762,159 2006년01월26일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
M.J. Bishop and B.M. Nilsson, expert opinion
on therapeutic patents, Vol.13, No.11,
pp.1691-1705 (2003.)
US6380238 B1 (2002.)

(73) 특허권자
화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로
드
(72) 발명자
첸 하우
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로
드 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
커피 스티븐 블레이어
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로
드 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김창세

전체 청구항 수 : 총 23 항

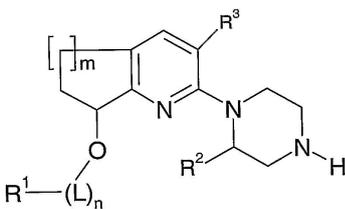
심사관 : 김성길

(54) 사이클로펜타피리딘 및 테트라하이드로퀴놀린 유도체

(57) 요약

본 발명은 5-HT₂ 수용체 리간드로서 작용하는 하기 화학식 I의 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 화합물, 그의 염, 수화물 및 용매화물, 및 5-HT_{2c} 수용체의 활성화와 관련된 질병의 치료에서 이들의 용도를 개시한다.

화학식 I



(72) 발명자

레프커 브루스 알렌

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트

리우 케빈 케이 씨

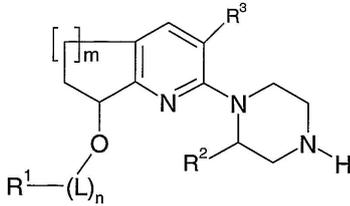
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

L은 -CHR^{0a}-이고, 이때 R^{0a}는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이며;

R²는 수소 또는 메틸이고;

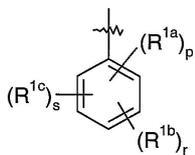
R³은 H, Cl, Br, F, CH₃ 및 CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R¹은

(a) 하기 화학식 1A의 그룹이거나;

(b) O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 이때 상기 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 카보사이클릭 고리 또는 6-원 방향족 고리에 축합되거나 축합되지 않고, 상기 헤테로아릴은 시아노, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 및 -C(O)-O(C₁-C₄)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는다;

화학식 1A



상기 식에서,

(i) p, r 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이고,

R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 시아노, -CH₂-CN, -NH₂, -OH, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)알킬티오, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알킬, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알콕시, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알킬티오, -NH-C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-O(C₁-C₄)알킬, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)알킬, 3- 내지 6-원 카보사이클릭 고리, 및 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 페닐이거나;

(ii) p 및 r은 각각 0이고,

s는 1이고,

R^{1c}는 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 페녹시; 벤질, 벤질옥시, -NH(C₁-C₄)알킬, -N[(C₁-C₄)알킬]₂, -CH₂-NH(C₁-C₄)알킬, -CH₂-N[(C₁-C₄)알킬]₂, -NH(페닐), -NH(1 내지 3 개의 할로 그룹으로

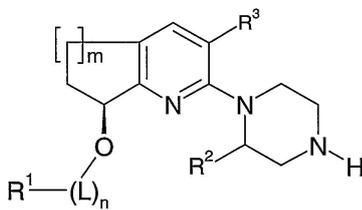
치환되거나 치환되지 않은, O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴), -N(CH₃)-SO₂(C₁-C₄)알킬, -NH-SO₂(C₁-C₄)알킬, -NHC(O)NH₂, -C(O)-N[(C₁-C₄)알킬]₂, -C(O)-(O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클), -C(O)-NH(O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클), -C(O)-(5- 내지 6-원 카보사이클), -CH₂-C(O)-O(C₁-C₄)알킬, O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리, 및 F, Cl, Br, I, 및 -CF₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 II를 갖는 화합물인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

m, n, L, R¹, R² 및 R³은 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R²가 (R)-메틸인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

R²가 (R)-메틸인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R^{0a}가 H 또는 CH₃인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R³이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

m이 1이고 n이 1인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

하기로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

(7S)-7-[(2,5-다이플루오로벤질)옥시]-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-[(3-플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-[(2-클로로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

3-[(7S)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일]옥시)메틸]벤조나이트릴;

(7S)-7-[(2,5-다이플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-[(2,5-다이클로로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-[(2-클로로-5-플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-[(2-메틸-5-클로로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘; 및

4-메틸-3-[(7S)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일]옥시)메틸]벤조나이트릴.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

m이 1이고 n이 0인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

하기로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

(7S)-7-(2-클로로페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

(7S)-7-(3-클로로페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;

3-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일]옥시]벤조나이트릴;

3-[(7R)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일]옥시]벤조나이트릴; 및

(7R)-7-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

7-(2-클로로페녹시)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘인

화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

m이 2이고 n이 0인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

하기로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

- 8-(2-플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- (8S)-8-(3-플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- 3-([(8R)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일]옥시)벤조나이트릴;
- 3-([(8S)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일]옥시)벤조나이트릴;
- (8S)-8-(5-플루오로-2-메틸페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- (8S)-8-(2-클로로-5-메틸페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- (8S)-8-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린; 및
- (8S)-8-(3-클로로-2-플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

R³이 Cl, Br, F, CH₃ 또는 CN인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

하기로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

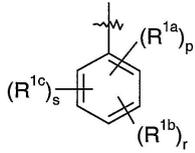
- 3-클로로-7(S)-(2,5-다이플루오로-벤질옥시)-2-(2-(R)-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]-피리딘;
- 3-클로로-7-(5-플루오로-2-메틸-벤질옥시)-2-(2-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘;
- 3-[3-클로로-2-(2-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘-7-일옥시메틸]-4-메틸-벤조나이트릴;
- 3-클로로-8-(2,3-다이클로로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- 3-클로로-8-(2-플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- 3-클로로-8-(5-플루오로-2-메틸-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- 3-클로로-8-(3,5-다이플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- 3-클로로-8-(3-플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- 3-클로로-8-(3-클로로-2-플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- 3-클로로-7-(2-클로로-페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘; 및
- 3-클로로-7-(3-클로로-페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

R¹이 하기 화학식 1A의 그룹인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 1A



상기 식에서,

(i) p, r 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이고,

R^{1a} , R^{1b} 및 R^{1c} 는 각각 독립적으로 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알콕시, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬티오, (1-3)플루오로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬, (1-3)플루오로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알콕시, 및 (1-3)플루오로 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬티오이다.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

R^2 가 메틸이고; R^{0a} 가 H 또는 CH_3 이고; R^3 이 H 또는 Cl인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

삭제

청구항 19

제 1 항에 있어서,

(ii) p 및 r이 각각 0이고,

s가 1이고,

R^{1c} 가 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 페녹시; 벤질, 벤질옥시, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬, $-\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}]_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}$, $-\text{CH}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}]_2$, $-\text{NH}(\text{페닐})$, $-\text{NH}$ (1 내지 3 개의 할로 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은, O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴), $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}$, $-\text{NH-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}]_2$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{O}, \text{N} \text{ 및 } \text{S} \text{ 중에서 독립적으로 선택된 } 1 \text{ 내지 } 3 \text{ 개의 헤테로 원자를 함유하는 } 5\text{- 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{O}, \text{N} \text{ 및 } \text{S} \text{ 중에서 독립적으로 선택된 } 1 \text{ 내지 } 3 \text{ 개의 헤테로 원자를 함유하는 } 5\text{- 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클})$, $-\text{C}(\text{O})-(5\text{- 내지 } 6\text{-원 카보사이클})$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{알킬}$, O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리, 및 F, Cl, Br, I, 및 $-\text{CF}_3$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는

화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

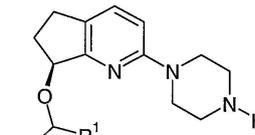
제 1 항에 있어서,

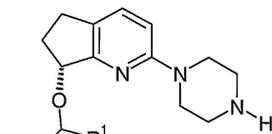
R^1 이 피리딜 또는 피리미디닐인 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 이때 상기 피리딜 및 피리미디닐이 시아노, F, Cl, Br, I, 메틸, 메톡시 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 로 치환되거나 치환되지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

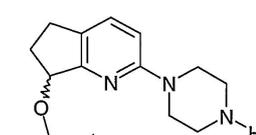
청구항 21

제 1 항에 있어서,

R^{0a} 가 H이고, R^1 이 2-에틸-페닐, 페닐, 나프탈렌-1-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-8-일, 2-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 2-플루오로-페닐, 3-플루오로페닐, 3-브로모-페닐, 2-메틸-페닐, 3-메틸-페닐, 2-아이소프로필-페닐, 2-트라이플루오로메틸-페닐, 3-트라이플루오로메틸-페닐, 2-시아노-페닐, 3-시아노-페닐, 2-트라이플루오로메톡시-페닐, 3-트라이플루오로메톡시-페닐, 2-(2-플루오로메틸)-페닐, 3-(2-플루오로메틸)-페닐, 3-페녹시-페닐, 3-벤질옥시-페닐, 3-(p-플루오로페녹시)-페닐, 3-(트라이플루오로메틸-티오)-페닐, 바이페닐-2-일, 4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-2-일, 3-(6-브로모-2-클로로-피리미딘-4-아미노)-페닐, 4-(N-메틸(메탄설폰-아미도))-페닐, 2-(2,2,2-트라이플루오로아세토아미도)-페닐, 피라졸-1-일-페닐, [1,2,4]트리아졸-1-일-페닐, 3-벤즈아미도, 3-(N-메틸벤즈아미도), 2,4-다이플루오로페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 2,6-다이플루오로페닐, 2,5-다이클로로페닐, 2,6-다이클로로페닐, 2,3-다이클로로페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 2,3-다이메틸페닐, 2,6-다이메틸페닐, 3,5-다이메틸페닐, 3,5-비스-트라이플루오로메틸페닐, 2,5-비스-트라이플루오로메틸페닐, 3,5-다이메톡시페닐, 2,3-다이메톡시페닐, 3-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 5-플루오로-2-메틸페닐, 3-플루오로-2-메틸페닐, 5-클로로-2-메틸페닐, 5-플루오로-2-트라이플루오로메틸-페닐, 2-플루오로-6-트라이플루오로메틸-페닐, 2-플루오로-3-트라이플루오로메틸-페닐, 3-플루오로-2-트라이플루오로메틸-페닐, 2-클로로-5-트라이플루오로메틸-페닐, 2-클로로-5-메톡시-페닐, 2-메톡시-5-아세틸-페닐, 4'-클로로-4-메톡시-바이페닐, 2,3,5-트라이플루오로페닐, 2-클로로-3,6-다이플루오로페닐, 2-에틸-3,5-다이플루오로페닐, 2-메틸-3,5-다이플루오로페닐, 6-플루오로-4H-벤조[1,3]다이옥신-8-일, 6,7-다이클로로-4H-벤조[1,3]다이옥신-8-일, 피리딘-3-일, 피리딘-6-일, 3,5-다이메틸-아이속사졸-4-일, 6-클로로-피리딘-3-일, 3-메틸-피리딘-2-일 또는 3-(N-모폴린-4-일-벤즈아미도)이거나; R^{0a} 이 CH_3 이고, R^1 이 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-메틸페닐 또는 3-메틸페닐이거나; 또는 R^{0a} 이 (S) 또는

(R) 배위를 갖는 CH_3 이고, R^1 이 2-클로로페닐인 화학식  의 화합물;

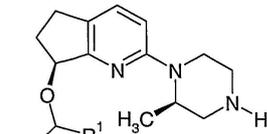
R^{0a} 가 CH_3 이고, R^1 이 3-클로로페닐 또는 2-클로로페닐인 화학식  의 화합물; 및

R^{0a} 가 H이고, R^1 이 2-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 4-클로로-페닐, 2-플루오로-페닐, 2-브로모-페닐, 2-시아노-페닐, 3-시아노-페닐, 4-시아노-페닐 또는 2-메톡시-페닐인 화학식  의 화합물
로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

R^{0a} 가 H이고 R^1 이 3-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 2-트라이플루오로메틸-페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 2,5-다이클로로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 5-플루오로-2-메틸페닐, 5-클로로-2-메틸페닐, 2-플루오로-5-트라이플루오로-페닐, 5-플루오로-2-트라이플루오로메틸-페닐, 2-클로로-5-트라이플루오로메틸-페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로-5-클로로페닐, 2-플루오로-5-시아노페닐 또는 2-메틸-



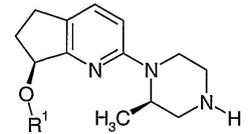
5-시아노페닐인 화학식 R^{0a} R¹ H₃C의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

삭제

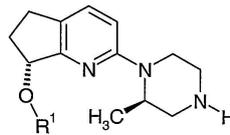
청구항 24

R¹이 2,3-디클로로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2-트라이플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 2,5-다이메틸페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 5-플루오로-2-메틸페닐, 아이소퀴놀린-8-일,

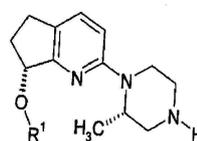
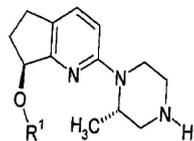


2-메틸-퀴놀린-8-일, 인단-4-일, 6-플루오로-인단-4-일 또는 6-메틸-피리딘-2-일인 화학식의 화합물;

R¹이 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2-트라이플루오로메틸페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 2,5-다이플루오로페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 2,3-다이플루오로페닐, 5-플루오로-2-메틸페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸페닐 또는 6-메틸-피리



딘-2-일인 화학식 R¹ H₃C의 화합물; 및



R¹이 2-클로로페닐인 화학식 또는 의 화합물

로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

(a) 제 1 항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

(b) 약학적으로 허용 가능한 담체

를 포함하는 식이 장애, 체중 손실 또는 억제, 비만증, 요붕증, II형 당뇨병, 우울증, 비전형적인 우울증, 양극 장애, 정신병, 정신분열증, 행동 탐닉, 보상 관련된 행위의 억제, 물질 남용, 중독 장애, 충동성, 알콜 중독, 담배 남용, 생리 전 증후군, 늦은 황체기 증후군, 편두통, 공황 장애, 불안증, 외상 후 증후군, 치매, 발작 장애, 간질, 위장 장애, 주의력 결핍 장애 또는 주의력 과잉행동 장애(ADD/ADHD), 파괴성 행동 장애, 충동 조절 장애, 경계성 인격 장애, 강박 장애, 만성 피로 증후군, 식욕 부진, 수면 장애, 자폐증, 함묵증, 척수 손상, 외상, 발작, 뇌염, 수막염, 혈전증, 파킨슨 병, 헌팅턴병, 도파민 작용물질 요법과 관련된 운동이상증, 안절부절 다리 증후군, 본태 떨림; 증상으로서 주의력 또는 인지 결함을 포함하는 장애, 기분 장애, 기분 삽화, 신경퇴행성 장애 또는 질환, 뚜렛 증후군, 틱 장애, 남성 성기능장애(MSD), 여성 성기능장애(FSD), 하부 요로 기능장애, 정신분열성 장애, 정신분열정동 장애, 망상 장애, 물질-유발된 정신 장애, 편집형 인격 장애, 분열형 인격 장애, 섬망, 기억 상실 장애, 외상 후 스트레스 장애, 정신 지체, 학습 장애 및 기분 저하 장애로 구성된 군에서 선택된 질병을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 유도체에 관한 것이다. 상기 화합물은 5-HT 수용체 리간드, 특히 5-HT_{2c} 수용체 작용물질로서 작용하는 것으로 밝혀졌으며; 따라서 본 발명은 또한 동물에서 상기 5-HT_{2c} 수용체의 활성화와 관련된 질병의 치료에 있어서 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 세로토닌(5-하이드록시트립타민, 5-HT)에 대한 수용체는 G 단백질 결합된 수용체의 중요한 부류이다. 세로토닌은 학습 및 기억, 수면, 체온조절, 기분, 운동 활동, 통증, 성 및 공격적인 행동, 식욕, 신경퇴행 조절, 및 생체 리듬과 관련된 과정들에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 예상되는 바와 같이, 세로토닌은 병태생리학 적 질환, 예를 들어 불안증, 우울증, 강박장애, 정신분열증, 자살, 자폐증, 편두통, 구토, 알콜중독 및 신경 퇴행성 장애와 연관이 있다.

<3> 상기 세로토닌 수용체들은 현재 7 개의 하위 부류로 분류된다(5-HT₁ 내지 5-HT₇). 문헌[Hoyer, D., et al., "5-하이드록시트립타민에 대한 수용체의 약리학적 분류의 VII 국제 통합", Pharmacol. Rev., 56, 157-

203(1994)]을 참조하시오. 상기 하위 부류들은 하위 유형들로 추가로 세분되었다. 예를 들어, 상기 5-HT₂ 수용체는 현재 3 개의 하위 유형, 즉 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} 및 5-HT_{2c}로 분류된다. 이들 5-HT₂ 수용체 하위 유형들은 2 개의 2 차 전령, 다이아실글리세롤(단백질 키나제 C를 활성화한다) 및 이노시톨 트리스포스페이트(Ca²⁺의 세포 내 저장소를 방출한다)의 생성과 함께 포스포리파제 C에 결합된다. 맥락충(주요 뇌척수액 생산 부위인 상피 조직이다)은 매우 높은 밀도의 5-HT_{2c} 수용체를 함유한다. 문헌[Sanders-Bush, E. and S.E. Mayer, "5-하이드록시 트립타민(세로토닌) 수용체 작용물질 및 길항물질", Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 11, 9th Ed., McGraw-Hill, New York, NY(1996)]을 참조하시오.

- <4> 문헌[Bishop, M.J. and Nilsson, B.M., "신규의 5-HT_{2c} 수용체 작용물질" Expert Opin. Ther. Patents, 2003, 13(11):1691-1705]에는 5-HT_{2c} 수용체에서 작용물질 활성을 갖는 화합물들을 개시하는 특허 출원들이 고찰되어 있다. 상기 고찰은 또한 예를 들어 특허 비만증, 정신분열증, 불안증, 우울증, 강박장애, 성 기능장애, 간질, 및 요실금의 치료에서 5-HT_{2c} 작용물질의 용도를 지지하는 증거들이 존재함을 가리키는데 역점을 두어 다루고 있다.
- <5> 율리우스(Julius) 등은 상기 5-HT_{2c} 수용체를 단리하고 특성화하였으며 나중에 상기 5-HT_{2c} 수용체가 결여된 트랜스제닉 마우스가 발작 및 식사 장애를 나타내어 음식물 소비를 증가시킴을 보고하였다(각각 미국 특허 제 4,985,352 및 5,698,766 호를 참조하시오). 결과적으로, 상기 5-HT_{2c} 수용체에 선택적인 화합물은 상기 리간드의 비 선택성과 전형적으로 관련된 부작용들 없이 발작 및 식사 장애의 치료에 유용한 요법들을 제공할 수 있다.
- <6> 여러 가지 화합물들이 포유동물에서 세로토닌의 감소된 신경전달과 관련된 비만증 및 다른 관련 질병들의 치료에 사용하기 위한 5-HT_{2c} 수용체 작용물질 또는 길항물질로서 제안되었다. 예를 들어 EP 863136(아제티딘 및 피롤리딘 유도체); EP 657426(트라이사이클릭 피롤 유도체); EP 655440(치환된 1-아미노에틸 인돌); EP 572863(피라지노인돌 유도체); WO 98/030548(아미노알킬인다졸 화합물); WO 98/56768(트라이사이클릭 피롤 및 피라졸 유도체); WO 99/43647(아제티딘 및 피롤리딘 유도체); WO 99/58490(아릴-하이드로나프탈렌알칸아민 유도체); WO 00/12475(인돌 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(아미노알킬벤조퓨란 유도체); WO 00/76984(2,3-이치환된 피라진); 미국 공보 제 2002/0147200 A1 호 또는 WO 02/40456 호(피라진, 피리딘 및 피리미딘 유도체); WO 03/000666(피라진 유도체); 및 US 공보 제 2003/0105106 A1 호 또는 WO 03/000663(피리미딘 유도체)을 참조하시오. 비만증 약물 치료에 대한 고찰에 대해서, 문헌[A. Halpern and M.C. Mancini, "비만증의 치료: 비만 억제 약물 치료에 대한 최신정보", Obesity Reviews, 4, 25-42(2003)]을 참조하시오.
- <7> 정신분열증은 광범위하게 다양한 증상들을 생성시키는 유전 및 비유전적 위험 인자에 의해 유발되는 복잡한 다인성 질병이다. 역사적으로, 상기 질병은 양성 및 음성 증상을 특징으로 하여 왔다. 양성 증상에는 망상과 환상이 있으며 음성 증상에는 무감각, 금단, 욕구 및 기쁨의 결여가 있다. 보다 최근에, 정서, 주의력, 인지 및 정보 처리의 부족이 상기 복잡한 장애의 중요 병리학으로서 인정되었다. 상기 질병에서 단일의 생물학적 요소가 우세한 병인으로서 나타나지 않았다. 정신분열증은 다수의 낮은 유전자 침투 위험 인자들의 조합에 의해 생성되는 증후군이다. 그러나 상기 정신분열증의 증상들은 중심 변연계에서의 향상된 도파민 신경전달과 상관이 있다.
- <8> 5-HT_{2c} 작용물질은 우울증의 임상 전 모델(강제로 수영 시험하고, 무력함을 학습한 래트, 후각 망울 절제 모델, 거주지 침입자 모델)에서 활성을 갖는 것으로 나타났다. 설치류에서 5-HT_{2c} 선택적 작용물질 WAY-163909의 항우울제 유사 효과(Rosenzweig-Lipson S., et al., Poster at the Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, 2004; Society for Neuroscience Abstracts 2004, 34:San Diego(Abs 394.6). 5-HT_{2c} 작용물질은 정신분열증과 관련된 음성 증상 및 무감각을 개선시킬 수 있다. 로젠즈웨이그 립슨 에스(Rosenzweig-Lipson S.) 등의 상기 선택적인 5-HT_{2c} 작용물질은 또한 설치류 행동 모델에서 비전형적인 정신병치료제 유사 프로파일을 나타내는 것으로 보고되었다. 5-HT_{2c} 작용물질인 WAY-163909는 한 조의 설치류 행동 모델에서 비전형적인 정신병치료제 유사 프로파일을 나타낸다(Grauer, S., et al., Poster at the Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, 2004; Society for Neuroscience Abstracts, 2004, San Diego(Abs 394.7)).

정신분열증 치료의 근본원리는 5-HT_{2c} 작용물질이 중간 변연계 도파민 경로에서 도파민의 발사 및 방출을 선택적으로 감소시킴을 인정한다(상기 Grauer, S., et al.).

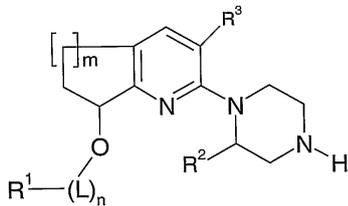
<9> 상기 로젠즈웨이그 립슨 에스 등과 그라우어 에스 등에 의해 연구된 5-HT_{2c} 작용물질이 래트에서 음식물 섭취의 용량 의존적인 감소를 발생시키는 것으로 보고된 것은 주목할만하다. 신규의 5-HT_{2c} 수용체 선택성 작용물질인 WAY-163909의 약물학적 특성화(Dunlop, J., et al., Poster at the Society for Neuroscience 34th Annual Meeting, San Diego, 2004; Society for Neuroscience Abstracts 2004, San Diego(Abs 394.10).

<10> 상기 다양한 5-HT 수용체에 대한 리간드의 독성 및 비 선택성은 여전히 도전으로 남아있다. 일부 리간드들의 비 선택성이 다양한 부작용들, 예를 들어 환상 및 심혈관 합병증에 기여하는 것이 아닌가 생각된다. 따라서, 5-HT_{2c} 선택성 수용체 리간드가 여전히 필요하다.

<11> 발명의 요약

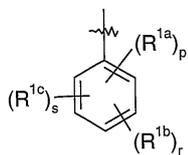
<12> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 상기 염의 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

화학식 I



- <13> R¹-(L)_n
- <14> 상기 식에서,
- <15> m은 1 또는 2이고;
- <16> n은 0 또는 1이고;
- <17> L은 -CHR^{0a}-이고, 이때 R^{0a}는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이며;
- <18> R²는 수소 또는 메틸이고;
- <19> R³은 H, Cl, Br, F, CH₃ 및 CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;
- <20> R¹은 (a) 하기 화학식 1A의 그룹:

화학식 1A



- <21> 상기 식에서,
- <22> (i) p, r 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1이고,
- <23> R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 시아노, -CH₂-CN, -NH₂, -OH, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)알킬티오, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알킬, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알콕시, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알킬티오, -NH-C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-O(C₁-C₄)알킬, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)알킬, 3- 내지 6-원 카보사이클릭 고리, 및 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 페닐이거나;
- <24> (ii) p 및 r은 각각 0 또는 1이고,

- <26> s는 1이고,
- <27> R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 시아노, -NH₂, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₄)알킬티오, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알킬, 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알콕시, 또는 플루오로 치환된 (C₁-C₄)알킬티오이고,
- <28> (R^{1c})_s는 상기 화학식 1A의 그룹이 상기 분자의 나머지에 결합되어 있는 탄소 이외의 상기 고리의 인접한 탄소 원자에 결합되고, (R^{1c})_s는 상기가 결합된 2 개의 탄소와 함께
- <29> 케토 그룹을 임의로 함유하는 5- 내지 6-원 카보사이클릭 고리,
- <30> O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하고 케토 그룹을 임의로 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리,
- <31> 6-원 방향족 고리, 및
- <32> O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로방향족 고리
- <33> 로 이루어진 그룹 중에서 선택된 고리를 형성하고;
- <34> 이때 상기 카보사이클릭 고리, 상기 헤테로사이클릭 고리, 상기 방향족 고리 및 상기 헤테로방향족 고리는 (C₁-C₄)알킬, 시아노, 아세틸, F, Cl, Br, I, 페닐아미노, (C₁-C₄)알킬아미노, (C₁-C₄)알킬 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환된 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리, 및 (C₁-C₄)알킬 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환된 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴 고리로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1 내지 2 개의 치환체에 의해 임의로 치환되거나; 또는
- <35> (iii) p 및 r은 각각 0이고,
- <36> s는 1이고,
- <37> R^{1c}는 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I로 임의로 치환된 페닐, 페녹시; 벤질, 벤질옥시, -NH(C₁-C₄)알킬, -N[(C₁-C₄)알킬]₂, -CH₂-NH(C₁-C₄)알킬, -CH₂-N[(C₁-C₄)알킬]₂, -NH(페닐), -NH(1 내지 3 개의 할로 그룹으로 임의로 치환된), O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴), -N(CH₃)-SO₂(C₁-C₄)알킬, -NH-SO₂(C₁-C₄)알킬, -NHC(O)NH₂, -C(O)-N[(C₁-C₄)알킬]₂, -C(O)-(O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클), -C(O)-NH(O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클), -C(O)-(5- 내지 6-원 카보사이클), -CH₂-C(O)-O(C₁-C₄)알킬, O, N 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릭 고리, 및 F, Cl, Br, I, 및 -CF₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환된 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된다;
- <38> (b) O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴
- <39> 이고, 이때 상기 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 카보사이클릭 고리 또는 6-원 방향족 고리에 임의로 축합되고 상기 헤테로아릴은 시아노, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 및 -C(O)-O(C₁-C₄)알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 치환체로 임의로 치환된다.
- <40> 본 발명의 실시태양은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 바람직하게는 상기 조성물은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다. 상기 조성물은 하나 이상의 추가적인 약제를 또한 함유할 수 있다.
- <41> 본 발명의 더욱 또 다른 실시태양은 5-HT_{2c} 수용체 매개된 질병, 질환 또는 장애(본 발명에 개시되어 있음)의 치료가 필요한 동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물(또는 그의 약학 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는,

상기 동물에서 상기 질병, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

- <42> 본 발명의 하나의 태양은 비만증의 치료 또는 체중 증가의 억제가 필요한 동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 치료 또는 억제 방법이다.
- <43> 본 발명의 또 다른 태양은 정신병(예를 들어 정신분열증), 불안증 및 관련된 장애의 치료가 필요한 동물에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 정신병, 불안증 및 관련된 장애의 치료 방법이다.
- <44> 본 발명의 더욱 또 다른 태양은 여성 성 기능장애(FSD)의 치료가 필요한 여성에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 기능장애의 치료 방법이다.
- <45> 본 발명의 더욱 또 다른 태양에서, 남성 발기 기능장애(MED)의 치료가 필요한 남성에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 기능장애의 치료 방법을 제공한다.
- <46> 본 발명의 추가의 태양에서, 요실금을 포함한 하부 요로 기능장애의 치료 방법을 제공한다.
- <47> 본 발명의 화합물을 본 발명에 개시된 다른 약제(예를 들어 비만 억제제, 정신병 치료제, 인지 결함 치료제, 불안 완화제, 성 기능장애 치료에 사용되는 약제, 하부 요로 기능장애의 치료제 등)와 함께 투여할 수 있다. 복합 요법을 (a) 본 발명의 화합물, 하나 이상의 추가적인 약제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 단일 약학 조성물; 또는 (b) (i) 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제 1 조성물, 및 (ii) 하나 이상의 추가적인 약제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제 2 조성물을 포함하는 2 개의 별도의 약학 조성물로서 투여할 수 있다. 상기 약학 조성물들을 동시에 또는 순차적으로 및 임의의 순서로 투여할 수 있다.

발명의 상세한 설명

- <48> 본 발명에 사용된 바와 같은 "알킬"이란 용어는 화학식 C_nH_{2n+1} 의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알칸 라디칼은 직쇄이거나 분지될 수 있다. 예를 들어 "(C_1 - C_6)알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 6의 1 가, 직쇄 또는 분지된 지방족 그룹(예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 네오펜틸, 3,3-다이메틸프로필, 헥실, 2-메틸펜틸 등)을 지칭한다. 유사하게, 알콕시, 아실(예를 들어 알카노일), 알킬아미노, 다이알킬아미노 및 알킬티오 그룹의 알킬 부분(즉 알킬 잔기)은 상기와 동일한 정의를 갖는다. "임의로 치환된"인 것으로 나타내는 경우, 상기 알칸 라디칼 또는 알킬 잔기는 치환되지 않거나 또는 하기 "치환된"에 대한 정의 하에 나열된 치환체들의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(일반적으로는, 퍼클로로 또는 퍼플루오로알킬과 같은 할로겐 치환체의 경우를 제외한 하나 내지 3 개의 치환체)로 치환될 수 있다. "할로-치환된 알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬 그룹을 지칭한다(예를 들어 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 퍼플루오로에틸 등).
- <49> "부분적으로 또는 완전히 포화된 카보사이클릭 고리"(또한 "부분적으로 또는 완전히 포화된 사이클로알킬"이라 지칭됨)란 용어는 부분적으로 또는 완전히 수소화되고 단일 고리, 바이사이클릭 고리 또는 나선 고리로서 존재할 수 있는 비 방향족 고리를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 상기 카보사이클릭 고리는 일반적으로는 3-내지 8-원 고리(바람직하게는 3- 내지 6-원 고리)이다. 예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 포화된 카보사이클릭 고리(또는 사이클로알킬)는 사이클로프로필, 사이클로프로페닐, 사이클로부틸, 사이클로부테닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타다이에닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사다이에닐, 노보닐(바이사이클로[2.2.1]헵틸), 노보네닐, 바이사이클로[2.2.2]옥틸 등을 포함한다. "임의로 치환된"인 것으로 나타내는 경우, 상기 부분적으로 포화된 또는 완전히 포화된 사이클로알킬 그룹은 치환되지 않거나 또는 하기 "치환된"에 대한 정의 하에 나열된 치환체들의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(전형적으로는, 하나 내지 3 개의 치환체)로 치환될 수 있다. 치환된 카보사이클릭 고리는 또한 상기 카보사이클릭 고리가 페닐 고리(예를 들어 인단일)에 축합된 그룹을 포함한다. 상기 카보사이클릭 그룹을 상기 카보사이클릭 고리 시스템 내의 탄소 원자들 중 임의의 하나에 의해 상기 화학적 존재 또는 잔기에 결합시킬 수 있다. 유사하게, 하나의 그룹의 임의의 사이클로알킬 부분(예를 들어 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노 등)은 상기와 동일한 정의를 갖는다.
- <50> "부분적으로 포화되거나 또는 완전히 포화된 헤테로사이클릭 고리"(또한 "부분적으로 포화되거나 또는 완전히 포화된 헤테로사이클"이라 지칭됨)란 용어는 부분적으로 또는 완전히 수소화되고 단일 고리, 바이사이클릭 고리 또는 나선 고리로서 존재할 수 있는 비 방향족 고리를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 상기 헤테로사이클릭

고리는 일반적으로 황, 산소 및 질소 중에서 독립적으로 선택된 하나 내지 3 개의 헤테로원자(바람직하게는 하나 또는 2 개의 헤테로원자)를 함유하는 3- 내지 6-원 고리이다. 부분적으로 포화되거나 또는 완전히 포화된 헤테로사이클릭 고리는 예폭시, 아지리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 다이하이드로퓨라닐, 다이하이드로피리디닐, 피롤리디닐, N-메틸피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라졸리디닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 2H-크로메닐, 옥사지닐, 모폴리노, 티오모폴리노, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐 1,1-다이옥사이드 등과 같은 그룹을 포함한다.

<51> "임의로 치환된"인 것으로 나타내는 경우, 상기 부분적으로 포화된 또는 완전히 포화된 헤테로사이클 그룹은 치환되지 않거나 또는 하기 "치환된"에 대한 정의 하에 나열된 치환체들의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(전형적으로는, 하나 내지 3 개의 치환체)로 치환될 수 있다. 치환된 헤테로사이클릭 고리는 상기 헤테로사이클릭 고리가 아릴 또는 헤테로아릴 고리(예를 들어 2,3-다이하이드로벤조퓨라닐, 2,3-다이하이드로인돌릴, 2,3-다이하이드로벤조티오펜닐, 2,3-다이하이드로벤조티아졸릴 등)에 축합된 그룹을 포함한다. 상기 헤테로사이클릭 그룹을 상기 헤테로사이클릭 고리 시스템 내의 고리 원자들 중 임의의 하나에 의해 상기 화학적 존재 또는 잔기에 결합시킬 수 있다. 유사하게, 하나의 그룹의 임의의 헤테로사이클 부분(예를 들어 헤테로사이클 치환된 알킬, 헤테로사이클 카보닐 등)은 상기와 동일한 정의를 갖는다.

<52> "아릴" 또는 "방향족 고리"란 용어는 단일(예를 들어 페닐) 또는 축합된 고리 시스템(예를 들어 나프탈렌, 안트라센, 펜안트라센 등)을 갖는 방향족 잔기를 지칭한다. 전형적인 아릴 그룹은 6- 내지 10-원 방향족 카보사이클릭 고리(들)이다. "임의로 치환된"인 것으로 나타내는 경우, 상기 아릴 그룹은 치환되지 않거나 또는 하기 "치환된"에 대한 정의 하에 나열된 치환체들의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(전형적으로는, 하나 내지 3 개의 치환체)로 치환될 수 있다. 치환된 아릴 그룹은 방향족 잔기(예를 들어 바이페닐, 터페닐, 페닐나프탈릴 등)의 쇄를 포함한다. 상기 아릴 그룹을 상기 방향족 고리 시스템의 탄소 원자들 중 임의의 하나에 의해 상기 화학적 잔기에 결합시킬 수 있다. 아로일 또는 아로일옥시(즉 (아릴)-C(O)-O-)의 아릴 부분(즉 방향족 잔기)은 상기와 동일한 정의를 갖는다.

<53> "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족 고리"란 용어는 5- 내지 10-원 방향족 고리 시스템(예를 들어 피롤릴, 피리디닐, 피라졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 벤조퓨라닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 피리미딜, 피라지닐, 티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴 등) 내에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어 산소, 황, 질소 또는 이들의 조합)를 함유하는 방향족 잔기를 지칭한다. 상기 헤테로방향족 잔기는 단일 또는 축합된 고리 시스템으로 이루어질 수 있다. 전형적인 단일 헤테로아릴 고리는 산소, 황 및 질소 중에서 독립적으로 선택된 하나 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 고리이고 전형적인 축합된 헤테로아릴 고리 시스템은 산소, 황 및 질소 중에서 독립적으로 선택된 하나 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 9- 내지 10-원 고리 시스템이다. "임의로 치환된"인 것으로 나타내는 경우, 상기 헤테로아릴 그룹은 치환되지 않거나 또는 (달리 나타내지 않는 한)하기 "치환된"에 대한 정의 하에 나열된 치환체들의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(바람직하게는 3 개 이하의 치환체)로 치환될 수 있다. 상기 헤테로아릴 그룹은 상기 방향족 고리 시스템(예를 들어 피리드-2-일, 피리드-3-일, 피리드-4-일, 피리드-5-일, 또는 피리드-6-일) 내의 원자들 중 임의의 하나에 의해 상기 화학적 존재 또는 잔기에 결합될 수 있다. 유사하게, 헤테로아로일옥시(즉 (헤테로아릴)-C(O)-O-)의 헤테로아릴 부분(즉 헤테로방향족 잔기)는 상기와 동일한 정의를 갖는다.

<54> "아실"이란 용어는 알킬, 부분적으로 포화되거나 완전히 포화된 사이클로알킬, 부분적으로 포화되거나 완전히 포화된 헤테로사이클릭, 아릴, 및 헤테로아릴 치환된 카보닐 그룹을 지칭한다. 예를 들어, 아실은 (C₁-C₆)알카노일(예를 들어 폼일, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴, 카프로일, t-부틸아세틸 등), (C₃-C₆)사이클로알킬 카보닐(예를 들어 사이클로프로필카보닐, 사이클로부틸카보닐, 사이클로펜틸카보닐, 사이클로헥실카보닐 등), 헤테로사이클릭 카보닐(예를 들어 피롤리디닐카보닐, 피롤리드-2-온-5-카보닐, 피페리딜카보닐, 피페라지닐카보닐, 테트라하이드로퓨라닐카보닐 등), 아로일(예를 들어 벤조일) 및 헤테로아로일(예를 들어 티오펜닐-2-카보닐, 티오펜닐-3-카보닐, 퓨라닐-2-카보닐, 퓨라닐-3-카보닐, 1H-피롤릴-2-카보닐, 1H-피롤릴-3-카보닐, 벤조[b]티오펜닐-2-카보닐 등)과 같은 그룹을 포함한다. 또한, 상기 아실 그룹의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 상기 각각의 정의에 개시된 그룹들 중 임의의 하나일 수 있다. "임의로 치환된"인 것으로 나타내는 경우, 상기 아실 그룹은 치환되지 않거나 또는 하기 "치환된"에 대한 정의 하에 나열된 치환체들의 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(전형적으로는, 하나 내지 3 개의 치환체)로 임의로 치환될 수 있거나 또는 상기 아실 그룹의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아

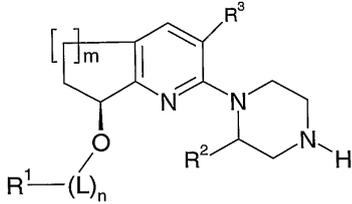
릴 부분은 각각 바람직한 및 보다 바람직한 치환체들의 목록에서 상술한 바와 같이 치환될 수 있다.

- <55> "치환된"이란 용어는 구체적으로 당해 분야에 통상적인 하나 이상의 치환을 구상하거나 허용한다. 그러나, 당해 분야의 숙련가들은 일반적으로는 상기 치환체를 상기 화합물의 약리학적 특성에 불리한 영향을 미치거나 상기 약제의 사용을 불리하게 방해하지 않도록 선택해야 함을 안다. 상기 정의된 그룹들 중 임의의 그룹에 적합한 치환체로는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)사이클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₁-C₆)알킬리데닐, 아릴, 헤테로아릴, 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 할로(예를 들어 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로), 시아노, 하이드록시, (C₁-C₆)알콕시, 아릴옥시, 설프히드릴(머캅토), (C₁-C₆)알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 다이-(C₁-C₆)알킬 아미노, 4급 암모늄 염, 아미노(C₁-C₆)알콕시, 아미노카복실레이트(즉 (C₁-C₆)알킬-O-C(O)-NH-), 하이드록시(C₂-C₆)알킬아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬티오, 시아노아미노, 나이트로, (C₁-C₆)카바밀, 케토(옥소), 아실, (C₁-C₆)알킬-CO₂⁻, 글리콜릴, 글리실, 하이드라지노, 구아닐, 설프라밀, 설프닐, 설프닐, 티오(C₁-C₆)알킬-C(O)-, 티오(C₁-C₆)알킬-CO₂⁻, 및 이들의 조합이 있다. 치환된 조합, 예를 들어 "치환된 아릴(C₁-C₆)알킬"의 경우, 상기 아릴 및 알킬 그룹 중 어느 하나가 하나 이상의 치환체(전형적으로는 퍼할로 치환의 경우를 제외하고 하나 내지 3 개의 치환체)로 치환되거나, 또는 상기 아릴과 알킬 그룹이 모두 치환될 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 축합된 고리(예를 들어 인다닐, 다이하이드로벤조피라닐, 다이하이드로인돌릴 등)일 수 있다.
- <56> "할로"란 용어는 클로로, 브로모, 플루오로 또는 요오도 그룹을 지칭한다.
- <57> "용매화물"이란 용어는 화학식 I로 나타낸 화합물(그의 약학적으로 허용 가능한 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자와의 분자 착체를 지칭한다. 상기와 같은 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지된, 약학 분야에 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 및 다른 3등급 용매(3등급 용매의 목록에 대해 미연방 약물 투여 지침을 참조하십시오)이다. "수화물"이란 용어는 용매 분자가 물인 착체를 지칭한다.
- <58> "보호 그룹" 또는 "Pg"란 용어는 화합물 상의 다른 작용기들은 반응하면서 특정 작용기는 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용되는 치환체를 지칭한다. 예를 들어, "아미노 보호 그룹"은 화합물 중의 아미노 작용기를 차단하거나 보호하는 아미노 그룹에 결합된 치환체이다. 적합한 아미노 보호 그룹에는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, t-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐(Fmoc)이 포함된다. 보호 그룹 및 그의 용도에 대한 일반적인 설명에 대해서 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조하십시오.
- <59> "리간드"란 용어는 수용체에 결합하는 화합물을 지칭한다. 본 발명에 사용된 바와 같이, 리간드는 부분적이거나 완전한 작용물질 또는 길항물질 활성을 가질 수 있다. "작용물질"이란 용어는 달리 나타내지 않는 한 부분적인 작용물질과 완전한 작용물질을 모두 포함한다. 완전한 작용물질이 바람직하다. "조절인자"란 용어는 수용체 거대분자 상의 독특한 부위와 결합함으로써 작용물질의 작용을 증가 또는 감소시키는 리간드를 지칭한다.
- <60> "치료 유효량"이란 어구는 (i) 특정 질병, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 상기 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 완화, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본 발명에 개시된 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방 또는 지연하는 본 발명 화합물의 양을 의미한다.
- <61> "동물"이란 용어는 인간, 친숙한 동물(예를 들어 개, 고양이 및 말), 식용 동물, 동물원 동물, 해양 동물, 조류 및 다른 유사한 동물 종들을 지칭한다.
- <62> "약학적으로 허용 가능한"이란 어구는 물질 또는 조성물이 제형을 구성하는 다른 성분들 및/또는 상기에 의해 치료되는 포유동물에게 화학적으로 및/또는 독성학적으로 적합해야 함을 가리킨다.
- <63> "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"란 용어는 예방학적 및 완화적인 치료 모두를 포함한다.
- <64> "본 발명의 화합물(들)"이란 용어는 (달리 구체적으로 나타내지 않는 한) 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 상기 화합물 및/또는 염의 수화물 또는 용매화물, 뿐만 아니라 모든 입체이성체(다이아스테레오머 및 에난티오머 포함), 토오토머 및 동위원소 표지된 화합물을 지칭한다.
- <65> 화학식 I의 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있으며 따라서 상이한 에난티오머 및 다이아스테레오머 형태로 존재할 수 있다. 개별적인 이성체를 최종 생성물 또는 그의 중간체의 제조에서 공지된 방법, 예를 들어 광학 분해, 광학적으로 선택적인 반응, 또는 크로마토그래피 분리에 의해 수득할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 화합물

의 라세미 혼합물로서 및 개별적인 에난티오머 및 다이아스테레오머 모두로서 상기와 같은 화합물의 모든 광학 이성체 및 모든 입체이성체, 및 이들의 혼합물, 및 각각 상기를 함유하거나 사용하는 본 발명에 인용된 모든 약학 조성물 및 치료 방법에 관한 것이다.

<66> 화학식 I 화합물의 바람직한 입체화학을 하기 화학식 IA에 나타낸다:

화학식 IA



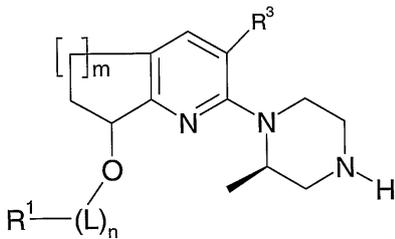
<67>

<68> 상기 식에서,

<69> m, n, L, R¹ 및 R²는 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의한 바와 같다.

<70> R²가 메틸인 경우, 화학식 I 화합물의 바람직한 입체 화학을 하기 화학식 IB에 나타낸다:

화학식 IB

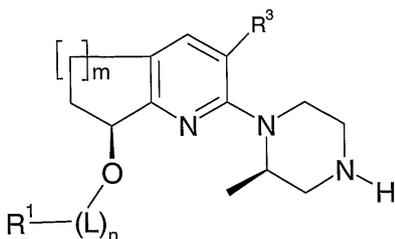


<71>

<72> 화학식 IB의 R²는 (R)-메틸이다.

<73> R²가 메틸인 또 다른 실시태양에서, 화학식 I의 화합물에 대한 바람직한 입체화학을 하기 화학식 IC에 나타낸다:

화학식 IC



<74>

<75> 화학식 IC의 R²는 (R)-메틸이다.

<76> 본 발명의 화합물을 화학 분야에 공지된 바와 유사한 방법을 포함하는 합성 경로에 의해, 특히 본 발명에 포함된 설명에 비추어 합성할 수 있다. 출발 물질을 일반적으로는 상업적인 출처, 예를 들어 알드리치 케미칼스 (Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)로부터 입수하거나 또는 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법을 사용하여 쉽게 제조한다(예를 들어 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York(1967-1999 ed.) 또는 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Spring-Verlag, Berlin] 및 보충자료(또한 Beilstein 온라인 데이터베이스를 통해 입수할 수 있다)에 일반적으로 개시된 방법에 의해 제조한다).

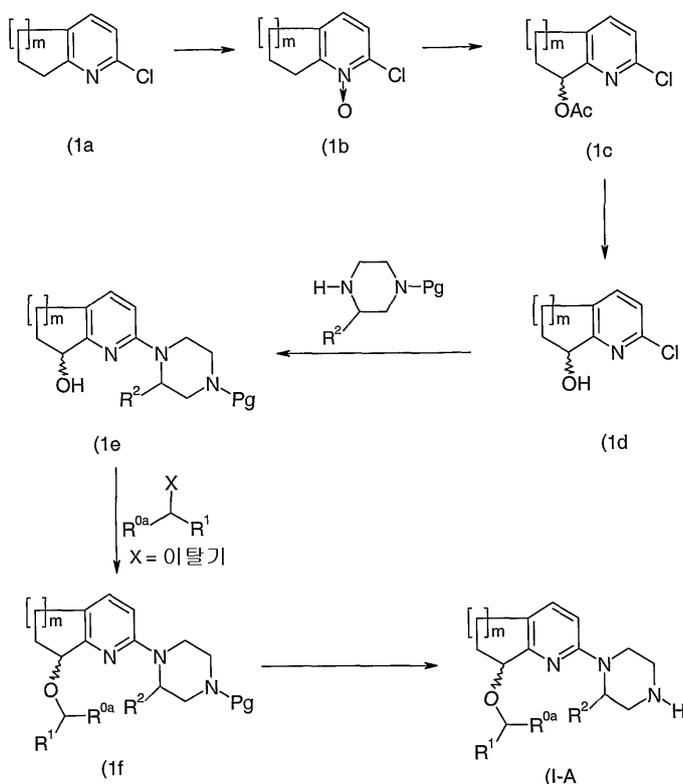
<77> 예시를 목적으로, 하기 나타낸 반응식은 본 발명의 화합물뿐만 아니라 주요 중간체들의 가능한 합성 경로를 제공한다. 당해 분야의 숙련가들은 다른 합성 경로를 사용하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있음을 알 것이다.

특정한 출발 물질 및 시약들을 하기 반응식에 개시하고 논의하지만, 다른 출발 물질 및 시약들을 다양한 중간체 및/또는 반응 조건들을 제공하기 위해 쉽게 치환시킬 수 있다. 또한, 하기 개시된 방법에 의해 제조된 다수의 화합물들을 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 통상적인 화학을 사용하여 본 내용에 비추어 추가로 개질시킬 수 있다.

<78> 본 발명 화합물의 제조에서, 중간체들의 멀리 떨어져 있는 작용기(예를 들어 2급 아민)의 보호가 필요할 수도 있다. 상기와 같은 보호에 대한 필요성은 상기 멀리 떨어진 작용기의 성질 및 상기 제조 방법의 조건에 따라 변할 것이다. 적합한 아미노 보호 그룹(NH-Pg)은 아세틸, 트라이플루오로아세틸, t-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 포함한다. 상기와 같은 보호에 대한 필요성은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정된다. 보호 그룹 및 그의 용도에 대한 일반적인 설명에 대해 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조하십시오.

<79> 반응식 I은 m이 0 또는 1이고 n이 1인 화학식 I 또는 II의 화합물(화학식 I-A의 화합물로서 나타냄)에 대한 일반적인 제조 과정을 예시한다.

반응식 I



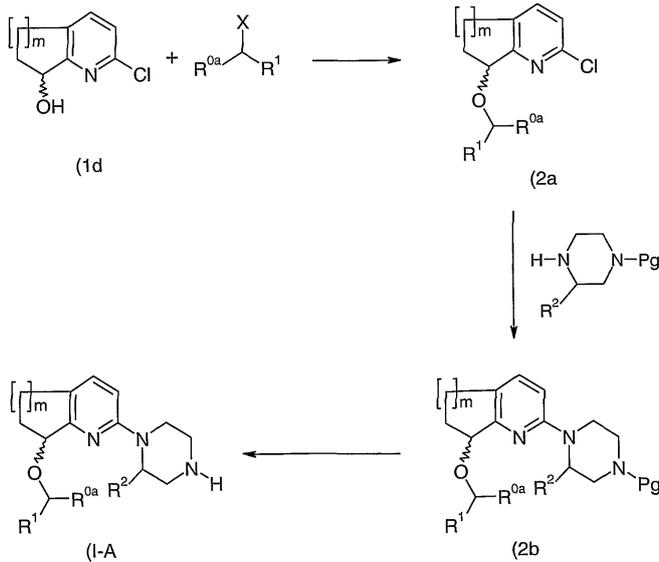
<80> 상기 N-옥사이드 중간체 1b는 상응하는 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(즉 m=1) 또는 2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린(즉 m=2)을 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 적합한 산화제로 산화시켜 제조한다. 예를 들어 출발 물질 1a를 비 양성자성 용매(예를 들어 염화 메틸렌) 중의 m-클로로퍼벤조산으로 처리할 수 있다. 이어서 상기 아세테이트 중간체 1c를, 상기 N-옥사이드 1b를 승온(예를 들어 110 °C)에서 아세트산 무수물로 처리하여 제조할 수 있다. 아세트산 무수물/아세테이트 재배열에 대한 일반적인 참고문헌에 대해 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1991, 113(1), 183-196]을 참조하십시오. 상기 라세미 아세테이트 중간체 1c를 이 단계에서 적합한 용매와 함께 키랄팩(Chiralpak) AD 컬럼(치수 4.6 mm x 25 cm)을 사용하여 2 개의 순수한 에난티오머로 분리시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 이동 상은 개질제 없이 약 85% 헵탄 및 약 15% EtOH를 함유할 수 있다. 유속은 일반적으로는 약 1 ml/분으로 설정한다.

<82> 이어서 상기 아세테이트 보호 그룹을 양성자성 용매(예를 들어 메탄올) 중의 수성 염기(예를 들어 수중 탄산 칼륨)로 처리하여 제거할 수 있다. 이어서 목적하는 일보호된 피페라진을 팔라듐 촉매 아민화를 사용하여 클로로 중간체 1d와 커플링시킨다. 예를 들어, 목적하는 피페라진을 팔라듐 촉매(예를 들어 $Pd_2(OAc)_2$ 또는 $Pd_2(dba)_3$), 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP), 및 비양성자성 용매(예를 들어 톨루엔 또는

THF) 중의 강 염기(예를 들어 나트륨 *t*-부톡사이드)의 존재 하에 클로로 중간체 1d에 커플링시켜 중간체 1e를
 수득할 수 있다. 목적하는 에테르 결합을 표준 에테르 형성 조건을 사용하여 중간체 1e에 결합시킬 수 있다.
 예를 들어 중간체 1e를 극성 용매(예를 들어 다이메틸폼아미드(DMF)) 중의 강 염기(예를 들어 수소화 나트륨)
 및 테트라부틸암모늄 요오다이드의 존재 하에서 목적하는 R¹-C(R^{0a})-X(이때 X는 이탈 그룹이다)와 반응시켜 중
 간체 1f를 제공할 수 있다. 마지막으로, 상기 아미노 보호 그룹을 제거하여 화학식 I-A의 화합물을 제조한다.
 예를 들어, 상기 아미노 보호 그룹이 BOC인 경우, 중간체 1f를 전형적으로는 염화 메틸렌 용액 중의 트리플루
 오로아세트산으로 처리하여 BOC 보호 그룹을 절단한다.

<83> 반응식 II는 m이 0 또는 1이고 n이 1인 화학식 I 또는 II 화합물로의 또 다른 경로를 예시한다.

반응식 II

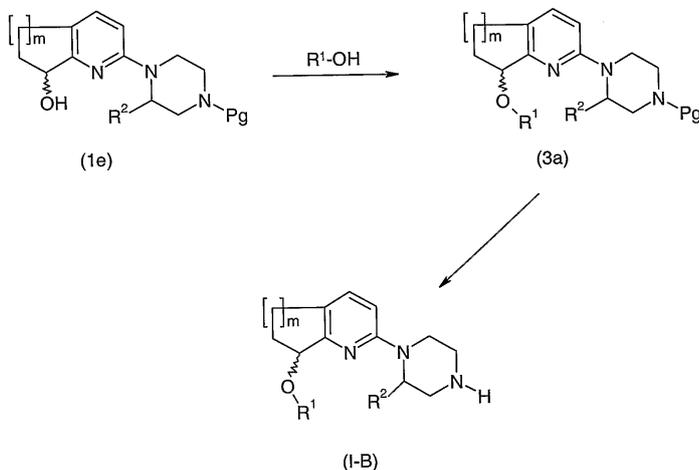


<84>

<85> 화학식 I-A의 화합물을 상기 반응식 I로부터의 중간체 1d로 출발하여 달리 합성할 수 있으며, 이때 에테르 결합
 을 먼저 도입시킨 다음 피페라진 그룹을 첨가한다. 반응식 I에 상술한 반응들과 유사하게, 중간체 1d를 먼저
 극성 용매(예를 들어 다이메틸폼아미드(DMF)) 중의 강 염기(예를 들어 수소화 나트륨) 및 테트라부틸암모늄 요
 오다이드의 존재 하에서 목적하는 R¹-C(R^{0a})-X(이때 X는 이탈 그룹이다)와 반응시켜 중간체 2a를 제공할 수
 있다. 이어서 피페라진 그룹을 팔라듐 촉매화된 아민화를 사용하여 도입시킬 수 있다. 마지막으로, 상기 아미
 노 보호 그룹을 제거하여 화학식 I-A의 화합물을 제조한다.

<86> 반응식 III은 m이 0 또는 1이고 n이 0인 화학식 I 또는 II 화합물의 일반적인 제조 방법을 예시한다.

반응식 III



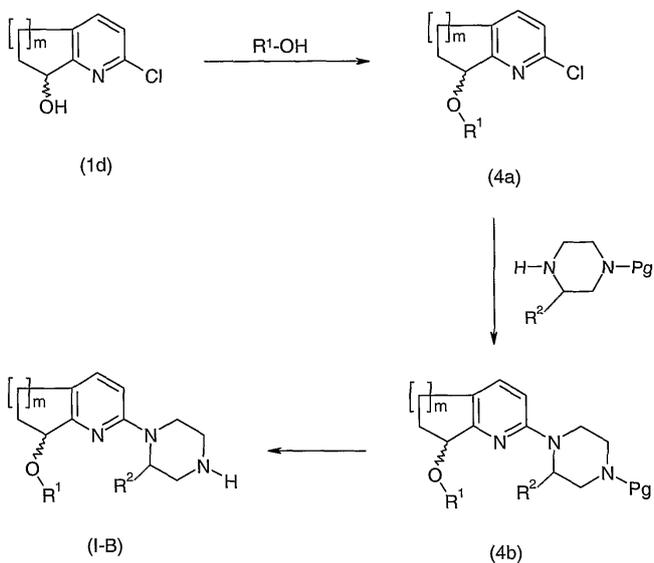
<87>

<88> 다시 반응식 I 및 II에 상술한 과정들과 유사하다. 상기 R¹ 그룹을 변형된 미츠노부 조건을 사용하여 도입시킬

수 있다. 예를 들어, 중간체 1e를 고체 상 트라이페닐포스핀(즉 중합체 결합된 트라이페닐포스핀) 및 다이에틸 아조다이크복실레이트(DEAD)를 사용하여 목적하는 하이드록시 화합물(R¹-OH)과 커플링시킨다. 이어서 상기 아미노 보호 그룹을 사용된 특정한 보호 그룹에 적합한 표준 반응 조건을 사용하여 제거할 수 있다. 예를 들어, 트라이플루오로아세트산을 사용하여 BOC 보호 그룹을 제거할 수 있다.

<89> 반응식 IV는 m이 0 또는 1이고 n이 0인 화학식 I 또는 II 화합물로의 또 다른 경로를 예시한다.

반응식 IV



<90>

<91> 한편으로, 화학식 I-B의 화합물을, 먼저 에테르 결합을 도입시킨 다음 피페라진 그룹을 첨가하여 합성할 수 있다. 반응식 III에 개시된 반응 조건들과 유사하다. 상기 에테르 결합을 변형된 미소나부(Mitsunabu) 커플링 반응을 사용하여 도입시킬 수 있다. 예를 들어, 중간체 1d를 고체 상 트라이페닐포스핀(즉 중합체 결합된 트라이페닐포스핀) 및 다이에틸 아조다이크복실레이트(DEAD)를 사용하여 목적하는 하이드록시 화합물(R¹-OH)과 커플링시켜 중간체 4a를 제조한다. 이어서 피페라진 그룹을 반응식 I 및 II에 상술한 바와 같은 팔라듐 촉매화된 아민화를 사용하여 도입시킬 수 있다. 최종적으로, 상기 아미노 보호 그룹을 사용된 특정한 보호 그룹에 적합한 표준 조건을 사용하여 제거한다.

<92> 당해 분야의 통상적인 숙련자에게 공지된 분리 및 정제에 대한 통상적인 방법 및/또는 기술을 사용하여 본 발명의 화합물뿐만 아니라 상기와 관련된 다양한 중간체들을 분리할 수 있다. 상기와 같은 기법은 당해 분야의 통상적인 숙련자에게 널리 공지될 것이며, 여기에는 예를 들어 모든 유형의 크로마토그래피(고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 통상적인 흡착제, 예를 들어 실리카겔을 사용하는 컬럼 크로마토그래피, 및 박층 크로마토그래피), 재결정, 및 분별(즉 액체-액체) 추출 기법이 포함될 수 있다.

<93> 에난티오머 혼합물을 당해 분야의 숙련자들에게 널리 공지된 기법, 예를 들어 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼 또는 박층 크로마토그래피를 사용하여 순수한 에난티오머들로 분리시킬 수 있다. 예를 들어, 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 적합한 이동 상을 개질제(예를 들어 TFA)와 함께 또는 상기 없이 사용하여 키랄팩TM AD 컬럼(치수 4.6 mm x 25 cm) 상에서 약 1 ml/분의 유속으로 분리시킬 수 있다. 상기 에난티오머 분리를 중간체들 중 하나(바람직하게는 아세테이트 중간체 1c) 또는 최종 생성물에 대해 수행할 수 있다.

<94> 상기 에난티오머를 한편으로는 키랄 분자를 사용한 결정화에 의해 분해 및 분리할 수 있다. 순수한 에난티오머를 다이아스테레오머성 유도체로부터 회수할 수 있다.

<95> 고도의 광학 순도를 획득하고자 하는 경우, 화합물들을 예를 들어 헵탄/IPA 중의 키랄셀(Chiralcel) OJ 또는 키랄팩 AD 컬럼을 사용하여 염기 또는 산 개질제의 존재 또는 부재 하에서 당해 분야에 널리 공지된 키랄 HPLC에 의해 추가로 정제할 수 있다. 키랄 분리를 예를 들어 95/5 헵탄/IPA를 사용하는 키랄팩 AD를 사용하여 수행하였다.

<96> "염"이란 용어는 본 발명 화합물의 무기 및 유기 염을 지칭한다. 상기 염을 화합물의 최종 단리 및 정제 중에

동일 반응계에서 제조하거나 또는 상기 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 별도로 반응시키고 상기와 같이 형성된 염을 단리시킴으로써 제조할 수 있다. 전형적인 염으로는 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 옥살레이트, 베실레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 말로네이트, 스테아레이트, 라우레이트, 말레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 헥사플루오로포스페이트, 벤젠 설포네이트, 토실레이트, 포메이트, 시트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토바이오네이트 및 라우릴설포네이트 염 등이 있다. 예를 들어 문헌[Berge, et al., J. Pharm. Sci. 66, 1-19(1977)]을 참조하시오.

<97> 본 발명의 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매에 의해 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 상기 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함한다. 적합한 약학적으로 허용 가능한 용매는 미국 연방 약물 투여 지침에 나열된 3 등급 용매를 포함한다.

<98> 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자에 의해 치환된다는 사실을 제외하고, 본 발명에 인용된 바와 동일한 본 발명의 동위원소 표시된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 결합시킬 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F 및 ³⁶Cl이 있다.

<99> 본 발명의 몇몇 동위원소 표시된 화합물(예를 들어 ³H 및 ¹⁴C로 표시된 것들)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중 수소화(즉 ³H) 및 탄소-14(즉 ¹⁴C) 동위원소가 그의 제조 및 검출 용이성으로 인해 특히 바람직하다. 더욱이, 보다 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소(즉 ²H)는 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성되는 특정한 치료 이점(예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요구)을 제공할 수 있으며 따라서 몇몇 실시태양에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표시된 화합물을 일반적으로는 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 바와 유사한 과정에 따라, 동위원소 표시되지 않은 시약 대신에 동위원소 표시된 시약을 사용함으로써 제조할 수 있다.

<100> 본 발명의 화합물은 선택적인 5-HT_{2c} 작용물질이다. 상기 화합물을 사용하여 상기 5-HT_{2c} 수용체의 상승작용에 의해 유효하게 치료되는 질병 또는 질환을 치료할 수 있다. 상기 화합물들을 사용하여 5-HT₂ 수용체 매개된 질병을 치료할 수 있다.

<101> 본 발명의 실시태양은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및 임의로 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물이다. 상기 약학 조성물을 사용하여 5-HT₂ 수용체 매개된 질병을 치료할 수 있다.

<102> 전형적인 제형은 본 발명의 화합물 및 담체, 및 임의로 희석제 또는 부형제를 혼합하여 제조한다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있으며 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽창성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정한 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물을 적용하는 수단 및 목적에 따라 변할 것이다. 용매는 일반적으로는 당해 분야의 숙련가에 의해 포유동물에게 투여되기에 안전한(GRAS) 것으로서 인정된 용매를 기준으로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 무독성 수성 용매, 예를 들어 물 및 물에 용해성이거나 혼화성인 다른 무독성 용매이다. 적합한 수성 용매에는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG400, PEG300) 등 및 이들의 혼합물이 포함된다. 상기 제형은 하나 이상의 완충제, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활주제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향료제, 풍미제 및 상기 약물(즉 본 발명의 화합물 또는 그의 약학 조성물)을 우아하게 나타내거나 또는 상기 약품(즉 약제)의 제조를 돕는 다른 공지된 첨가제들을 또한 포함할 수 있다.

<103> 상기 제형을 통상적인 용해 및 혼합 과정을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질(즉 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 안정화된 형태(예를 들어 사이클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 착화제와의 복합체))을 하나 이상의 상술한 부형제의 존재 하에서 적합한 용매에 용해시킨다. 본 발명의 화합물을 전형적으로는 약학적 투여형으로 제형화하여 상기 약물의 용이하게 조절 가능한 투여량을 제공하고 환자에게 우아하고 쉽게 취급할 수 있는 제품을 제공한다.

- <104> 본 발명의 약학 조성물을 임의의 통상적인 경구, 직장, 경피, 비 경구(예를 들어 정맥 내, 근육 내 또는 피하) 뇌 내, 질 내, 복강 내, 방광 내, 국소(예를 들어 분말, 연고 또는 점적제), 또는 구강 또는 코 투여형으로 환자에게 투여할 수 있다.
- <105> 본 발명은 5-HT₂ 수용체 매개된 질병, 질환 또는 장애의 치료가 필요한 동물(바람직하게는 인간)에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 유효량의 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여함을 포함하는 상기 동물에서 상기 질병, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 또한 제공한다. 특히, 본 발명의 화합물은 5-HT_{2c} 수용체에서 효능 있는 충분한 작용물질로서, 및 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2b} 수용체에서 길항물질로서 또는 약한 부분 작용물질로서 작용한다. 본 발명의 화합물은 5-HT_{2a} 및/또는 5-HT_{2b}에 대해 관찰된 경우보다 훨씬 더 큰 그의 5-HT_{2c}에 대한 작용물질 효능(보다 낮은 EC₅₀) 또는 5-HT_{2a} 및/또는 5-HT_{2b}에서의 작용물질 활성의 결여 덕분에 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2b} 보다 5-HT_{2c}에 대해 작용적으로 선택적이다.
- <106> 수용체 결합 데이터 또는 결합 선택성 데이터가 항상 작용성 데이터 또는 작용적 선택성 데이터와 상관 있거나 또는 이를 반영하는 것은 아닐 수 있다. 예를 들어, 한 화합물이, 작용성 분석의 분석 시, 5-HT_{2c} 수용체에 대해 선택적일 수 있으나, 결합 분석에서 상기 화합물은 다른 5-HT 수용체들에 대해 동일한 효능을 가질 수 있다. 따라서, 치료 방법에 대해 본 발명과 관련하여 본 발명에 사용된 "선택적"이란 용어는 "작용적으로 선택적"임을 의미한다.
- <107> 부작용의 경감과 관련하여, 생체 내에서 5-HT_{2a} 길항작용 및/또는 5-HT_{2b} 길항작용을 나타내는 본 발명의 화합물이 바람직하다.
- <108> 따라서, 본 발명에 개시된 본 발명의 화합물은 5-HT₂ 수용체 매개된 질병, 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 결과적으로, 본 발명의 화합물을 본 발명에 개시된 치료 용도에 대한 약제의 제조에 사용할 수 있다.
- <109> 5HT₂ 수용체 리간드에 의해 조절되는 질병, 질환 및/또는 장애로는 식사 장애(예를 들어 대식 장애, 식욕부진 및 게걸증), 체중 손실 또는 억제(예를 들어 칼로리 또는 음식물 섭취 감소 및/또는 식욕 억제), 비만증, 우울증, 비전형적인 우울증, 양극 장애, 정신병, 정신분열증, 행동 탐닉, 보상 관련된 행위의 억제(예를 들어 습관화된 장소 회피, 예를 들어 코카인- 및 모르핀 유발된 습관화된 장소 선호의 억제), 물질 남용, 중독 장애, 충동성, 알콜 중독(예를 들어 금주, 알콜 섭취의 욕구 감소 및 재발 방지의 치료를 포함한 알콜 남용, 중독 및/또는 의존성), 담배 남용(예를 들어 담배 흡연의 욕구 감소 및 재발 방지의 치료를 포함한 흡연 중독, 중독 및/또는 의존성), 생리 전 증후군 또는 늦은 황체기 증후군, 편두통, 공황 장애, 불안증, 외상 후 증후군, 치매(기억 상실, 알츠하이머 병, 노화 관련 치매, 관상 치매, 순환 인지 손상, 연령 관련 인지 저하, 및 순환 신경인지 장애), 발작 장애, 간질, 위장 장애(예를 들어 위장 운동성 또는 장 추진의 기능 장애), 주의력 결핍 장애 또는 주의력 과잉행동 장애(ADD/ADHD), 파괴성 행동 장애, 충동 조절 장애, 경계성 인격 장애, 강박 장애, 만성 피로 증후군, 식욕 부진, 수면 장애(예를 들어 수면 무호흡), 자폐증, 간질, 함묵증, 척수 손상, 중추 신경계 손상(예를 들어 외상, 발작, 신경퇴행성 질병 또는 독성 또는 감염성 CNS 질병(예를 들어 뇌염 또는 수막염)), 심혈관 장애(예를 들어 혈전증), 파킨슨 병, 요붕증, 및 II 형 당뇨병이 있다.
- <110> 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 정신 장애 및 질환, 예를 들어 정신분열증, 망상 장애 및 약물 유발된 정신병; 불안 장애, 예를 들어 공황 및 강박 장애; 및 운동 장애, 예를 들어 파킨슨병 및 헌팅턴병의 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 포함하는, 상기 장애 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- <111> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 정신 장애의 예로는 비 제한적으로 예를 들어 편집, 붕괴, 긴장, 미분화 또는 잔류형 정신분열증; 정신분열성 장애; 예를 들어 망상형 또는 우울형 정신분열정동 장애; 망상 장애; 물질-유발된 정신 장애, 예를 들어 알콜, 암페타민, 칸나비스, 코카인, 할루시노젠, 흡입제, 오피오이드, 또는 펜사이클리딘에 의해 유발된 정신병; 편집형 인격 장애; 및 분열형 인격 장애가 있다.
- <112> 정신분열성 정신 장애의 치료를 위한 용도에서, 상기 화합물은 정신병 환자에서 불안, 흥분, 과도한 공격성, 긴장, 및 사회적 또는 정서적 도피와 같은 증상의 제거 또는 경감에 특히 유용할 것이다. 또한, 상기 화합물은 기관지 조직 및 혈관, 동맥뿐만 아니라 정맥의 세로토닌 유발된 수축을 차단하는데 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 진정-, 불안해소-, 공격성 방지-, 스트레스방지-, 근육 보호-, 및 심혈관 보호제로서 유용할 수 있으며, 결과적으로 상기는 예를 들어 스트레스 상황, 예를 들어 이동중 및 유사한 상황 하에서 온혈 동물을 보호하는데 유용할 것이다.

- <113> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 운동 장애의 예로는 비 제한적으로 헌팅톤병 및 도파민 작용물질 요법과 관련된 운동이상증, 파킨슨병, 안절부절 다리 증후군, 및 본태 떨림 중에서 선택되는 것들이 있다.
- <114> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 다른 장애는 강박 장애, 뚜레 증후군 및 다른 틱 장애이다.
- <115> 본 발명은 또한 포유동물에게 불안 장애 또는 질환의 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 불안 장애의 예로는 비 제한적으로 공황 장애; 광장공포증; 특정 공포증; 사회 공포증; 강박 장애; 외상 후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 및 범 불안 장애가 있다.
- <116> 본 발명은 인간을 포함한 포유동물에게 약물 중독, 예를 들어 알콜, 암페타민, 코카인 또는 아편 중독의 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는 상기 포유동물에서 상기 약물 중독을 치료하는 방법을 또한 제공한다. 본 발명에 사용된 "약물 중독"은 약물에 대한 비정상적인 욕망을 의미하며 일반적으로 욕구 장애, 예를 들어 목적하는 약물을 복용해야 하는 강박감 및 강한 약물 갈망의 삽화를 특징으로 한다.
- <117> 본 발명은 또한 인간을 포함한 포유동물에게 증상으로서 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애 또는 질환의 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는 상기 포유동물에서 상기 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. "증상으로서 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애"에서 본 발명에 사용된 바와 같은 "주의력 및/또는 인지 결핍"이란 어구는 동일한 일반적인 연령 집단 내의 다른 개인들에 비해 특정 개인의 하나 이상의 인지 태양, 예를 들어 기억력, 지능 또는 학습 및 논리 능력의 정상 이하의 기능을 지칭한다. "주의력 및/또는 인지 결핍"은 또한 예를 들어 연령 관련 인지 저하에서 나타나는 바와 같은 하나 이상의 인지 태양의 임의의 특정 개인의 기능의 감소를 지칭한다.
- <118> 본 발명에 따라 치료될 수 있는, 증상으로서 주의력 및/또는 인지 결핍을 포함하는 장애의 예는 치매, 예를 들어 알츠하이머 병, 다발 경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물 관련 치매, 두개내 종양 또는 대뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅톤 병 또는 파킨슨 병과 관련된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 기억 상실 장애; 외상 후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애, 예를 들어 읽기 장애, 수학 장애, 또는 쓰기 표현 장애; 주의력 결핍/과잉 행동 장애; 연령 관련 인지 저하; 정신병과 관련된 인지 결핍, 및 정신분열증과 관련된 인지 결핍이 있다.
- <119> 본 발명은 또한 인간을 포함한 포유동물에게 기분 장애 또는 기분 삽화 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 상기 장애 또는 삽화의 치료 방법을 제공한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기분 장애 및 기분 삽화의 예로는 비 제한적으로 순하거나, 보통이거나 심한 유형의 주요 우울 삽화, 조울 또는 혼합 기분 삽화, 경조증 삽화; 비전형적인 특징을 갖는 우울 삽화; 우울병 특징을 갖는 우울 삽화; 긴장성 특징을 갖는 우울 삽화; 산후 발병된 기분 삽화; 발작 후 우울; 주요 우울 장애; 기분 저하 장애; 경증 우울 장애; 월경전 불쾌병; 정신분열증의 정신병 후 우울 장애; 정신 장애, 예를 들어 망상 장애 또는 정신분열증에 겹친 주요 우울 장애; 양극 장애, 예를 들어 양극 I 장애, 양극 II 장애, 및 순환성 기분 장애가 있다.
- <120> 본 발명은 또한 인간을 포함한 포유동물에게 신경퇴행성 장애 또는 질환 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 상기 장애 또는 질환의 치료 방법을 제공한다. 본 발명에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "신경퇴행성 장애 또는 질환"은 중추 신경계에서 신경세포의 기능장애 및/또는 사망에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 지칭한다. 이러한 장애 및 질환의 치료는 상기 장애 또는 질환의 위험이 있는 신경세포의 기능장애 또는 사망을 예방하고/하거나 위험한 상태의 신경세포의 기능장애 또는 사망에 의해 유발된 기능 상실을 보상하는 바와 같은 방식으로 손상되거나 건강한 신경세포의 기능을 강화시키는 작용제를 투여함으로써 촉진될 수 있다. 본 발명에 사용된 바와 같은 "향신경성 작용제"란 용어는 상기 성질들 중 일부 또는 전부를 갖는 물질 또는 작용제를 지칭한다.
- <121> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 신경퇴행성 장애 및 질환의 예로는 비 제한적으로 파킨슨병; 헌팅톤 병; 치매, 예를 들어 알츠하이머병, 다발 경색 치매, AIDS-관련 치매, 및 이마관자 치매; 대뇌 외상과 관련된 신경퇴행; 발작과 관련된 신경퇴행, 대뇌 경색과 관련된 신경퇴행; 저혈당 유발된 신경퇴행; 간질성 발작과 관련된 신경퇴행; 신경독 중독과 관련된 신경퇴행; 및 다 체계 위축이 있다.
- <122> 본 발명의 하나의 실시태양에서, 상기 신경퇴행성 장애 또는 질환은 인간을 포함한 포유동물에서 줄무늬 중간 척수 신경세포의 신경퇴행을 포함한다. 본 발명의 추가의 실시태양에서, 상기 신경퇴행성 장애 또는 질환은 헌팅톤병이다.
- <123> 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 성 기능장애의 예방 및/또는 치료에 사용할 수 있다. 성

기능장애(SD)는 중요한 임상적 문제이며, 이는 남성과 여성 모두가 걸릴 수 있다. SD의 원인은 기질적일 뿐만 아니라 심리적일 수 있다. SD의 기질적 태양은 전형적으로는 근원적인 혈관 질병, 예를 들어 고혈압 또는 당뇨병과 관련된 질병, 처방 약물 및/또는 정신병, 예를 들어 우울증에 의해 유발된다. 심리적 인자는 두려움, 성취 불안 및 개인 간 갈등을 포함한다. SD는 성적인 성취를 해치고, 자아존중을 감소시키며, 대인 관계를 분열시켜 성격 파탄을 유도한다. 임상적으로, SD 장애는 여성 성 기능장애(FSD)와 남성 성 기능장애(MSD)로 분류되었다(Melman et al 1999). FSD는 여성의 성 각성 장애(FSAD), 욕구 장애, 예를 들어 성욕 감퇴 장애(성에 대한 관심의 결여), 및 오르가슴 장애, 예를 들어 불감증(오르가슴을 성취할 수 없음)을 포함한다. 남성 성 기능장애(MSD)는 남성 발기 기능장애(MED) 및 사정 장애, 예를 들어 무오르가슴증(오르가슴을 성취할 수 없음) 또는 욕구 장애, 예를 들어 성욕 감퇴 장애(성에 대한 관심의 결여)를 포함한다.

<124> 본 발명의 화합물은 남성의 성 기능장애(예를 들어 남성 발기 기능장애-MED) 및 여성-여성 성 기능장애(FSD), 예를 들어 여성의 성 각성 장애(FSAD)의 예방 및/또는 치료에 특히 유리하다.

<125> 추가의 태양에서, 본 발명은 포유동물에게 하부 요로 기능장애 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 하부 요로 기능장애의 질환으로는 과민성 방광, 증가된 주간 빈도, 야뇨증, 긴박성, 요실금(소변의 불수의적인 누출이 있는 임의의 질환), 예를 들어 스트레스 요 실금, 절박 요실금 및 혼합 요실금, 요실금, 유뇨, 야뇨증, 연속적인 요실금, 상황적 요실금, 예를 들어 성교 도중 실금과 관련된 과민성 방광, 및 양성 전립선 과다형성(BPH)과 관련된 하부 요로 증상(LUTS)이 있다.

<126> 본 발명의 화합물을 환자에게 하루에 약 0.1 내지 약 1,000 mg 범위의 투여량 수준(바람직하게는 하루에 약 1 내지 약 500 mg, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 약 250 mg, 훨씬 더 바람직하게는 약 5 내지 약 150 mg, 및 가장 바람직하게는 약 60 내지 약 100 mg)으로 투여할 수 있다. 체중이 약 70 kg인 보통 성인 인간의 경우, 체중 kg당 약 0.01 내지 약 2 mg 범위의 투여량이면 전형적으로 충분하다. 그러나, 상기 일반적인 투여량 범위의 일부 다양성이 치료하려는 환자의 연령 및 체중, 의도하는 투여 경로, 투여되는 특정 화합물 등에 따라 필요할 수 있다. 특정 환자에 대한 투여량 범위 및 최적 투여량의 측정은 본 내용의 이점을 갖는 당해 분야의 통상적인 숙련가의 능력 내에 있다. 또한 본 발명의 화합물을 서방성 방출, 조절된 방출, 및 지연된 방출 제형에 사용할 수 있으며, 이들 형태는 당해 분야의 통상적인 숙련가에게 또한 널리 공지되어 있다.

<127> 본 발명의 화합물을 또한 본 발명에 개시된 질병/질환의 치료를 위한 다른 약제들과 함께 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물을 다른 약제와 함께 투여함을 포함하는 치료 방법도 또한 제공된다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 비만 억제제, 예를 들어 아포지단백-B 분비/마이크로솜 트라이글리세라이드 운반 단백질(아포-B/MTP) 억제제, 11β-하이드록시 스테로이드 테하이드로게나제-1(11β-HSD 유형 1) 억제제, PYY₃₋₃₆ 및 그의 동족체, MCR-4 작용물질, 콜레스티로키닌-A(CCK-A) 작용물질, 모노아민 재흡수 억제제(예를 들어 시부트라민), 교감신경흥분제, β₃ 아드레날린 수용체 작용물질, 도파민 작용물질(예를 들어 브로모크립틴), 멜라닌세포 자극 호르몬 수용체 동족체, 칸나비노이드 1 수용체 길항물질(예를 들어 리모나반트), 멜라닌 농축 호르몬 길항물질, 랩틴(OB 단백질), 랩틴 동족체, 랩틴 수용체 작용물질, 갈라닌 길항물질, 리파제 억제제(예를 들어 테트라하이드로리프스타틴, 즉 오를리스타트), 식욕감퇴제(예를 들어 붐베신 작용물질), 신경펩타이드 Y 수용체 길항물질(예를 들어 NPY Y5 수용체 길항물질, 예를 들어 미국 특허 제 6,566,367; 6,649,624; 6,638,942; 6,605,720; 6,495,559; 6,462,053; 6,388,077; 6,335,345; 및 6,326,375 호; 미국 공보 제 2002/0151456 호 및 제 2003/036652 호; 및 PCT 공보 WO 03/010175, WO 03/082190 및 WO 02/048152에 개시된 스피로 화합물), 갑상선호르몬유사 작용제, 테하이드로에피안드로스테론 또는 그의 동족체, 글루코코르티코이드 수용체 작용물질 또는 길항물질, 오렉신 수용체 길항물질, 유로코르틴 결합 단백질 길항물질, 글루카곤 유사 펩타이드-1 수용체 작용물질, 섬모체 향신경성 인자(예를 들어 AxokineTM, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH로부터 입수할 수 있다), 인간 아구티 관련 단백질(AGRP), 그렐린 수용체 길항물질, 히스타민 3 수용체 길항물질 또는 역 작용물질, 및 뉴로메딘 U 수용체 작용물질이 있다. 하기에 나타내는 바람직한 작용제들을 포함하여, 다른 비만증 억제제들이 널리 공지되어 있거나, 또는 본 내용에 비추어 당해 분야의 통상적인 숙련가에게 쉽게 자명할 것이다.

<128> 오를리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 랩틴, 리모나반트, 슈도에페드린, PYY₃₋₃₆ 또는 그의 동족체, 및 2-옥소-N-(5-페닐피라지닐)스피로-[아이소벤조퓨란-1(3H),4'-피페리딘]-1'-카복스아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택된 비만 억제제가 바람직하다.

<129> 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 다른 적합한 약제는 담배 남용(예를 들어 니코틴 수용체 부분 작용물

질, 부프로피온 하이포클로라이드(또한 상표명 ZybanTM으로서 공지됨) 및 니코틴 대체 요법), ADD/ADHD 치료제(예를 들어 RitalinTM, StratterraTM, ConcertaTM 및 AdderallTM), 및 알콜중독 치료제, 예를 들어 오피오이드 길항물질(예를 들어 날트렉손(또한 상표명 ReViaTM로서 공지됨) 및 날메펜), 다이설피람(또한 상표명 AntabuseTM로서 공지됨), 및 아캄프로세이트(또한 상표명 CampralTM로서 공지됨)을 포함한다. 또한, 알콜 금단 증상을 감소시키기 위한 작용제, 예를 들어 벤조다이아제핀, 베타-차단제, 클론딘, 카바마제핀, 프레가발린 및 가바펜틴(NeurontinTM)을 함께 투여할 수 있다. 알콜중독의 치료는 바람직하게는 동기유발 증대 요법, 인지 행동 요법, 및 금주 동맹(AA)을 비롯한 자립 그룹으로 보내기와 같은 요소들을 포함하는 행동 요법과 병행 투여한다. 지반(Zyban) 이외에, 다른 유용한 니코틴 수용체 부분 작용물질들이 미국 특허 제 6,235,734; 6,410,550; 및 6,462,035 호(이들은 모두 본 발명에 참고로 인용된다)에 개시되어 있다.

<130> 함께 사용될 수 있는 다른 약제들에는 우울증 치료제(예를 들어 플루옥세틴 하이드로클로라이드(ProzacTM)); 및 신경보호제(예를 들어 메만틴)가 있다.

<131> 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 인지 개선제, 예를 들어 도네페질 하이드로클로라이드(AriceptTM) 및 다른 아세틸콜린에스테라제 억제제; 칸나비노이드 수용체 1(CB1) 길항물질; 및 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 작용물질과 함께 사용한다. 전형적인 알파 7 작용물질 화합물이 미국 특허 제 6,911,543; 6,809,094; 및 6,881,734 호(이들은 모두 본 발명에 참고로 인용된다)에 개시되어 있다.

<132> 더욱 추가의 태양에 따라, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 약제의 조합에 의한 치료를 통해 남성 성기능장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 남성 성기능장애(예를 들어 남성 발기 기능장애)의 치료에 사용되는 바람직한 추가적인 약제는 (1) 하나 이상의 도파민 작용제(예를 들어 D2, D3 또는 D4 작용물질 및 아포모르핀); (2) 하나 이상의 NPY(뉴로펩타이드 Y)(바람직하게는 NPY-1 및/또는 NPY-5 억제제); (3) 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체 작용물질 또는 조절인자 또는 멜라노코르틴 촉진제; (4) 하나 이상의 NEP 억제제; (5) 하나 이상의 PDE 억제제(바람직하게는 cGMP PDE-5 억제제); 및 (6) 하나 이상의 붐베신 수용체 길항물질 또는 조절제를 포함한다.

<133> 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 여성 성기능장애(FSD)의 치료를 위한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 활성제의 용도를 제공한다. 바람직하게는, 상기 하나 이상의 추가적인 활성제는 에스트로젠 수용체 조절제(예를 들어 에스트로젠 작용물질 및/또는 에스트로젠 길항물질); 테스토스테론 대체제 및/또는 테스토스테론(Tostrelle) 및/또는 다이하이드로테스토스테론 및/또는 데하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및/또는 테스토스테론 이식물; 에스트로젠, 에스트로젠 및 메드록시프로게스테론 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)(조합으로서), 또는 에스트로젠과 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 치료제와의 조합; 하나 이상의 도파민 작용제; 하나 이상의 NPY(뉴로펩타이드 Y) 억제제; 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체 조절제 또는 멜라노코르틴 촉진제; 하나 이상의 NEP(중성 엔도펩티다제) 억제제; 하나 이상의 PDE(포스포다이에스테라제) 억제제; 및 하나 이상의 붐베신 수용체 조절제로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<134> 또 다른 태양에서, 본 발명의 화합물을 하부 요로 기능장애의 치료를 위한 다른 작용제들과 함께 사용할 수 있다. 상기와 같은 다른 작용제는 무스카린 아세틸콜린 수용체 길항물질, 예를 들어 툴테로딘; 알파 아드레날린 수용체 길항물질, 특히 알파 1 아드레날린 수용체 길항물질 또는 알파 2 아드레날린 수용체 길항물질; 알파 아드레날린 수용체 작용물질 또는 부분 작용물질, 특히 알파 1 아드레날린 수용체 작용물질 또는 부분 작용물질, 또는 알파 2 아드레날린 수용체 작용물질 또는 부분 작용물질; 세로토닌 및 노르아드레날린 흡수 억제제(SNRI); 노르아드레날린 재흡수 억제제(NRI), 예를 들어 라세미 또는 (S,S)-에난티오머 형태의 레복세틴; 바닐로이드 수용체(VR) 길항물질, 예를 들어 캅사이신; 알파 2 델타 리간드, 예를 들어 가바펜틴 또는 프레가발린; 베타 3 아드레날린 수용체 작용물질; 5HT1a 수용체 길항물질 또는 5HT1a 수용체 역 작용물질; 프로스타노이드 수용체 길항물질, 예를 들어 EP1 수용체 길항물질을 포함한다.

<135> 상기 추가적인 약제의 투여량은 일반적으로는 치료하려는 환자의 건강, 목적하는 치료의 정도, 동반 치료(존재하는 경우)의 성질 및 종류, 및 치료 회수 및 목적하는 효과의 성질을 포함한 다수의 인자에 따라 변할 것이다. 특정 환자에 대한 투여량 범위 및 최적 투여량의 측정은 또한 본 내용의 이점을 갖는 분야의 통상적인 숙련가의 능력 내에 있다.

<136> 본 발명은 또한 정신분열증 또는 정신병의 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용

가능한 염, 및 정신병 치료 약물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함을 포함하는, 정신분열증 또는 정신병을 앓고 있는 포유동물의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 화학식 I의 화합물 및 정신병치료 약물을 함께 또는 별도로, 동시에 또는 분리된 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명의 실시태양은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 정신병 치료 약물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- <137> 상기 정신병 치료 약물은 예를 들어 클로르프로마진, 플루페나진, 할로페리돌, 록사핀, 메소리다진, 몰린돈, 페페나진, 피모자이드, 티오리다진, 티오틱센, 또는 트라이플루오페라진일 수 있다. 상기 약물들은 모두 도파민 2 수용체에 친화성을 갖는다. 상기 정신병 치료 약물은 또한 예를 들어 아세나핀, 지프라시돈, 울란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 세르틴돌, 퀘티아핀, 아리피프라졸 또는 아미선프라이드일 수 있다.
- <138> 상기 조합은 표준 용량의 비전형적인 정신병치료제에 의해 성취되는 바와 적어도 동일한 정신작용 효과를 성취 하면서 상기 투여되는 비전형적인 정신병치료제의 보다 적은 용량을 허용하는 상승작용을 생성시킬 수 있다. 상기 비전형적인 정신병치료제의 투여량을 약 25 내지 90%, 예를 들어 약 40 내지 80%, 및 전형적으로는 약 50 내지 70%까지 감소시킬 수 있다. 상기 요구되는 정신병치료제 량의 감소는 제공되는 화학식 I 화합물의 양에 따라 변할 것이다.
- <139> 각 치료제의 투여량의 선택은 환자의 장애 또는 질환과 관련된 증상들의 감소 또는 개선에 의해 측정 시 상기 환자에게 편안함을 제공할 수 있는 것이다. 널리 공지된 바와 같이, 각 성분의 투여량은 선택되는 특정 화합물의 효능, 투여 방식, 환자의 연령 및 체중, 치료하려는 질환의 중증도 등과 같은 여러 인자에 따라 변한다. 용량의 측정은 통상적인 숙련가의 기술 내에 있다. 철저함을 위해 필요한 만큼, 상기 조성물의 성분들의 합성 및 투여량이 상기 나열된 특허 또는 문헌[the Physicians' Desk Reference, 57th ed., Thompson, 2003](본 발명에 참고로 인용되어 있다)에 개시되어 있다. 바람직하게는, 지프라시돈이 활성제로서 선택된 경우, 상기 1일 용량은 약 5 내지 약 460 mg을 함유한다. 보다 바람직하게는, 상기 첫 번째 성분의 각 용량은 약 20 내지 약 320 mg의 지프라시돈을 함유하고, 훨씬 더 바람직하게는 각각의 용량은 약 20 내지 약 160 mg의 지프라시돈을 함유한다. 소아과 투여량은 예를 들어 하루에 약 0.5 내지 약 40 mg의 범위만큼 적을 수 있다. 상기 투여량 형태는 완전한 1일 투여량을 예를 들어 1 회 또는 2 회 경구 용량으로 투여될 수 있게 한다.
- <140> 비전형적인 정신병 치료제의 투여량, 및 일부 바람직한 투여량에 대한 일반적인 개요를 본 발명에 제공한다. 상기 목록은 완벽한 것은 아니며, 단지 본 발명의 목적하는 조합들 중 임의의 것에 대한 지침일 뿐이다.
- <141> 울란자핀: 약 0.25 내지 약 100 mg, 1회/하루; 바람직하게는 약 1 내지 약 30 mg, 1회/하루; 및 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 25 mg, 1회/하루; 클로자핀: 약 12.5 내지 약 900 mg 매일; 바람직하게는 약 150 내지 약 450 mg 매일; 리스페리돈: 약 0.25 내지 약 16 mg 매일; 바람직하게는 약 2 내지 8 mg, 매일; 세르틴돌: 약 0.0001 내지 약 1.0 mg/kg, 매일; 퀘티아핀: 약 1.0 내지 약 40 mg/kg, 하루에 1 회 또는 분할 용량으로 제공됨; 아세나핀: 하루에 총 약 0.005 내지 약 60 mg, 단일 용량 또는 분할 용량으로 제공됨; 팔리페리돈: 약 0.01 내지 약 4 mg/체중 kg, 보다 바람직하게는 약 0.04 내지 약 2 mg/체중 kg; 바이페프루녹스.
- <142> 본 발명에 따라 사용되는 바람직한 비전형적인 정신병치료제는 지프라시돈이다. 지프라시돈(5-[2-[4-(1,2-벤즈아이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]에틸]-6-클로로인돌린-2-온)은 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 및 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수의 억제제로서 생체 외 활성을 갖는 비전형적인 정신병치료제인 벤즈아이소티아졸릴 피페라진이 다. 상기 시넵스후 5-HT_{1A} 수용체는 우울증 및 불안증 장애 모두와 관련이 있다(NM Barness, T Sharp, 38 Neuropharmacology 1083-152, 1999). 음식물과 함께 섭취한 지프라시돈의 경구 생물학적 이용효능은 대략 60% 이고, 반감기는 대략 6 내지 7 시간이며, 단백질 결합은 광범위하다.
- <143> 지프라시돈은 정신분열증 및 분열기분 장애, 무반응성 정신분열증, 정신분열증에서의 인지 손상, 분열정동장애 및 양극 장애와 관련된 감정 및 불안 증상 환자의 치료에 효능이 있다. 상기 약물은 안전하고 효능이 있는 비전형적인 정신병치료제로서 고려된다(Charles Caley & Chandra Cooper, 36 Ann. Pharmacother., 839-51;(2002)).
- <144> 본 발명은 정신 장애 및 질환의 치료에 유용하며, 상기의 치료는 지프라시돈의 투여에 의해 촉진된다. 따라서, 본 발명은 지프라시돈 사용이 지시되는 용도를 갖는다(예를 들어 미국 특허 제 6,245,766; 6,245,765; 6,387,904; 5,312,925; 4,831,031 호; 및 1999년 3월 17일자로 공개된 유럽 EP 0901789(이들은 모두 본 발명에 참고로 인용된다) 참조).

- <145> 사용될 수 있는 다른 비전형적인 정신병치료제는 비 제한적으로 하기와 같다:
- <146> 올란자핀, 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-10H-티에노[2,3-b][1,5]-벤조디아아제핀. 올란자핀은 공지 화합물이며 미국 특허 제 5,229,382 호에 정신분열증, 정신분열형 장애, 급성 조병, 순환 불안 상태, 및 정신병의 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,229,382 호는 본 발명에서 내용 전체가 참고로 인용된다.
- <147> 클로자핀, 8-클로로-11-(4-메틸-1-피페라지닐)-5H-다이벤조[b,e][1,4]다이아제핀. 클로자핀은 미국 특허 제 3,539,573 호(본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다)에 개시되어 있다. 정신분열증의 치료에서 임상적 효능이 개시되어 있다(Hanes, et al., Psychopharmacol. Bull., 24, 62(1988)).
- <148> 리스페리돈, 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈아이속사졸-3-일)피페리디노]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-[1,2-a]피리미딘-4-온. 리스페리돈 및 정신병 치료에서 그의 용도는 미국 특허 제 4,804,663 호에 개시되어 있으며, 상기 특허는 본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다.
- <149> 세르틴돌, 1-[2-[4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐]에틸]-이미다졸리딘-2-온. 세르틴돌은 미국 특허 제 4,710,500 호에 개시되어 있다. 정신분열증의 치료에서 그의 용도가 미국 특허 제 5,112,838 및 5,238,945 호에 개시되어 있다. 미국 특허 제 4,710,500; 5,112,838; 및 5,238,945 호는 본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다.
- <150> 퀘티아핀, 5-[2-(4-다이벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일-1-피페라지닐)에톡시]에탄올. 퀘티아핀 및 정신분열증 치료에서의 유용성을 입증하는 분석에서 그의 활성이 미국 특허 제 4,879,288 호에 개시되어 있으며, 상기 특허는 본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다. 퀘티아핀은 전형적으로는 그의 (E)-2-부탄다이오에이트(2:1) 염으로서 투여된다.
- <151> 아리피프라졸, 7-{4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-다이하이드로카보스티릴 또는 7-{4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-다이하이드로-2(1H)-퀴놀리논. 아리피프라졸은 정신분열증의 치료에 사용되는 비전형적인 정신병치료제이며 미국 특허 제 4,734,416 호 및 5,006,528 호에 개시되어 있고 상기 특허들은 본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다.
- <152> 아미설프라이드가 미국 특허 제 4,401,822 호에 개시되어 있으며, 상기 특허는 본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다.
- <153> 아세나핀, 트랜스-5-클로로-2-메틸-2,3,3a,12b-테트라하이드로-1H-다이벤조[2,3:6,7]-옥세피노[4,5-c]피롤. 아세나핀의 제조 및 용도는 미국 특허 제 4,145,434 호 및 5,763,476 호에 개시되어 있으며 이들의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.
- <154> 팔리페리돈, 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈아이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-9-하이드록시-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온. 팔리페리돈의 제조 및 용도는 예를 들어 미국 특허 제 6,320,048; 5,158,952; 및 5,254,556 호에 개시되어 있으며, 이들의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.
- <155> 바이페프루녹스, 2-[4-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-3,6-다이하이드로-1(2H)-피리디닐]부틸]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온. 바이페프루녹스의 제조 및 용도가 미국 특허 제 6,225,312 호에 개시되어 있으며, 상기 특허는 본 발명에 내용 전체가 참고로 인용된다.
- <156> 바람직한 조합은 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 지프라스돈이다.
- <157> 본 발명은 하기의 각각의 화합물들뿐만 아니라 상기 화합물들의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 화합물 또는 염의 용매화물 또는 수화물을 포함한다:
- <158> (7S)-7-[(2,5-다이플루오로벤질)옥시]-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <159> (7S)-7-[(3-플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <160> (7S)-7-[(2-클로로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <161> 3-[({(7S)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시)메틸]벤조나이트릴;
- <162> (7S)-7-[(2,5-다이플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피

리딘;

- <163> (7S)-7-[(2,5-다이클로로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <164> (7S)-7-[(2-클로로-5-플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <165> (7S)-7-[(2-메틸-5-클로로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <166> (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <167> 4-메틸-3-[(7S)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]메틸]벤조나이트릴;
- <168> (7S)-7-(2-클로로페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <169> (7S)-7-(3-클로로페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <170> 3-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]벤조나이트릴;
- <171> 3-[(7R)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]벤조나이트릴;
- <172> (7R)-7-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <173> (7S)-7-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일옥시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <174> (7S)-7-[(6-플루오로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)옥시]-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <175> (7S)-7-(1-나프틸옥시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <176> 5-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]아이소퀴놀린;
- <177> 8-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]퀴놀린;
- <178> 8-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]퀴놀린-2-카보나이트릴;
- <179> 4-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]-1,3-벤즈옥사졸;
- <180> 7-(2-클로로페녹시)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <181> (7S)-7-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일옥시)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <182> (7S)-7-(6-플루오로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일옥시)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘;
- <183> 4-[(7S)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일}옥시]아이소퀴놀린;
- <184> 8-(2-플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- <185> (8S)-8-(3-플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- <186> 3-[(8R)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일}옥시]벤조나이트릴;
- <187> 3-[(8S)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-8-일}옥시]벤조나이트릴;
- <188> (8S)-8-(5-플루오로-2-메틸페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- <189> (8S)-8-(2-클로로-5-메틸페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- <190> (8S)-8-(3,5-다이플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린; 및
- <191> (8S)-8-(3-클로로-2-플루오로페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;

- <192> (8S)-8-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일옥시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- <193> (8S)-8-(6-플루오로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일옥시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린;
- <194> (8S)-8-(6-플루오로-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일옥시)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린];
- <195> 3-클로로-7(S)-(2,5-다이플루오로-벤질옥시)-2-(2-(R)-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]-피리딘;
- <196> 3-클로로-7-(5-플루오로-2-메틸-벤질옥시)-2-(2-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘;
- <197> 3-[3-클로로-2-(2-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘-7-일옥시메틸]-4-메틸-벤조나이트릴;
- <198> 3-클로로-8-(2,3-다이클로로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- <199> 3-클로로-8-(2-플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- <200> 3-클로로-8-(5-플루오로-2-메틸-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- <201> 3-클로로-8-(3,5-다이플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- <202> 3-클로로-8-(3-플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- <203> 3-클로로-8-(3-클로로-2-플루오로-페녹시)-2-피페라진-1-일-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린;
- <204> 3-클로로-7-(2-클로로-페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘; 및
- <205> 3-클로로-7-(3-클로로-페녹시)-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘.
- <206> 본 발명의 실시태양들을 하기 실시예에 의해 예시한다. 그러나, 본 발명의 다른 변화들이 당해 분야의 통상적인 숙련자에게 공지되거나 또는 본 내용에 비추어 자명할 것이므로, 본 발명의 실시태양들이 이들 실시예의 특정한 세부사항으로 제한되지 않음은 물론이다.

실시예

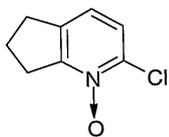
<207> 달리 나타내지 않는 한, 출발 물질들을 상업적인 출처, 예를 들어 알드리치 케미칼 캄파니(Milwaukee, WI), 랭 카스터 신세스 인코포레이티드(Lancaster Synthesis, Inc., Windham, NH), 아크로스 오가닉스(Across Organics, Fairlawn, NJ), 메이브리지 케미칼 캄파니 리미티드(Maybridge Chemical Company, Ltd., Cornwall, England), 타이거 사이언티픽(Tyger Scientific, Princeton, NJ), 및 아스트라제네카 파마슈티칼스(AstraZeneca Pharmaceuticals, London, England)로부터 일반적으로 입수할 수 있다.

일반적인 실험 과정

<209> NMR 스펙트럼을 양성자에 대해 실온에서 400 MHz에서 베리안 유니티(Varian Unity)TM 400(Varian Inc., Palo Alto, CA로부터 입수할 수 있다)상에서 기록하였다. 화학 이동을 내부 표준으로서 잔류 용매에 대한 ppm(δ)으로 나타낸다. 피크 모양은 하기와 같이 나타낸다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br s, 넓은 단일선; 2s, 2개의 단일선. 대기압 화학 이온화 질량 스펙트럼(APCI)을 피슨스(Fisons)TM 플랫폼 II 분광계(캐리어 기체: 아세트나이트릴: Micromass Ltd, Manchester, UK로부터 입수할 수 있다)상에서 획득하였다. 화학적 이온화 질량 스펙트럼(CI)을 휴렛 팩카드TM 5989 장치(암모니아 이온화, PBMS: Hewlett-Packard Company, Palo Alo, CA로부터 입수할 수 있다) 상에서 획득하였다. 전기분무 이온화 질량 스펙트럼(ES)을 워터스TM ZMD 장치(캐리어 기체: 아세트나이트릴, Waters Corp., Milford, MA로부터 입수할 수 있다) 상에서 획득하였다. 염소 또는 브롬 함유 이온의 강도를 개시하는 경우, 예상되는 강도 비를 관찰하였으며(³⁵Cl/³⁷Cl-함유 이온의 경우 대략 3:1, 및 ⁷⁹Br/⁸¹Br 함유 이온의 경우 1:1) 단지 더 낮은 질량의 이온의 강도만을 제공한다. 일부의 경우 단지 전형적인 ¹H NMR 피크만을 제공한다. MS 피크는 모든 실시예들에 대해 보고된다. 광학 회전을 지정된 온도에서 나트륨 D 라인($\lambda = 589 \text{ nm}$)을 사용하여 퍼킨엘머TM 241 편광계(PerkinElmer Inc., Wellesley, MA로부터 입수할 수 있다) 상에서 측정하였고 하기와 같이 보고한다: $[\alpha]_D^{\text{온도}}$, 농도($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), 및 용매.

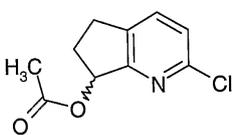
- <210> 컬럼 크로마토그래피를 낮은 질소 압 하에서 유리 컬럼 또는 플래시 40 바이오테이지(Biotage)[™] 컬럼(ISC, Inc., Shelton, CT)에서 베이커[™] 실리카젤(40 μm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) 또는 실리카젤 50(EM Sciences[™], Gibbstown, NJ)을 사용하여 수행하였다.
- <211> 예비 박층 크로마토그래피를 UV254 지시자(Analtech Inc., Newark, DE) 20 cm x 20 cm x 1 mm 플레이트가 있는 아날테크 실리카젤 GF를 사용하여 수행하였다. 필요한 경우 다수 개의 플레이트를 사용한다. 상기 플레이트를 지정된 용매로 용출시킨 후에, 목적하는 밴드를 UV 광 하에서 표시하고 긁어낸다. 목적하는 생성물을 지정된 용매를 사용하여 실리카로부터 추출한다.
- <212> 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 키랄팩[™] AD 컬럼(치수 4.6 mm x 25 cm) 상에서 분리시켰다. 키랄팩[™] AD 컬럼을 다이셀(DaiceI)[™]로부터 입수할 수 있다.
- <213> 본 발명에 사용된 바와 같이, 하기의 약어들은 상응하는 의미들을 갖는다.
- <214> TFA - 트라이플루오로아세트산
- <215> THF - 테트라하이드로퓨란
- <216> TLC - 박층 크로마토그래피
- <217> DMF - 다이메틸폼아미드
- <218> BOC - 3급-부톡시카보닐
- <219> dba - 다이벤즈[a,h]안트라센
- <220> BINAP - 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸
- <221> DEAD - 다이에틸 아조다이카복실레이트
- <222> **중간체의 제조**
- <223> 중간체 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘 N-옥사이드(I1a)의 제조

화학식 I1a



- <224>
- <225> CH₂Cl₂ 5 ml 중의 70% m-클로로퍼벤조산(520.9 mg, 2.113 밀리몰)의 용액을 CH₂Cl₂ 3 ml 중의 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘(295 mg, 1.921 밀리몰)의 교반된 용액에 적가하고 생성 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화된 수용액으로 급냉시키고 CH₂Cl₂ 층을 분리시켰다. 이어서 수성 상을 CH₂Cl₂(3 x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 이어서 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 감압에서 용매를 제거한 후에, 잔사를 예비 TLC(70% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물 I1a를 제공하였다.
- <226> MS 계산치 = 169.91, MS+1 실측치 = 170.0
- <227> 중간체 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-7-일 아세테이트(I1b)의 제조

화학식 I1b

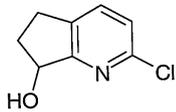


- <228>
- <229> 응축기가 장착된 환저 플라스크에서 중간체(I1a: 249.7 mg, 1.472 밀리몰)를 아세트산 무수물 6 ml에 용해시키

고 110 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시키고, NaHCO₃(2 x) 및 염수(1 x)의 포화 수용액으로 연속 세척하였다. 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후에, 상기 용액을 감압 하에서 제거하고 예비 TLC(20% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물 I1b를 제공하였다.

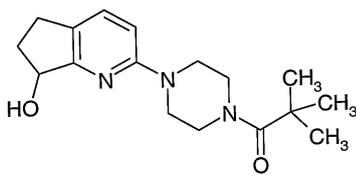
- <230> MS 계산치 = 211.65, MS+1 실측치 = 212.0
- <231> 라세미 아세테이트를 키랄팩 AS 컬럼(치수 4.6 mm x 25 cm) 상에서 분리시켰다. 이동 상은 85% 헥산 및 15% EtOH를 개질제 없이 함유하였다. 유속은 1 ml/분으로 설정하였다.
- <232> 7(S) 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트:
- <233> MS 계산치 = 211.65, MS+1 실측치 = 212.0
- <234> 7(R) 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트:
- <235> MS 계산치 = 211.65, MS+1 실측치 = 212.0
- <236> 중간체 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(I1c)의 제조

화학식 I1c



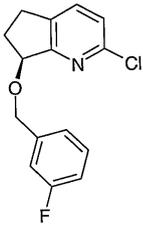
- <237>
- <238> 메탄올 3.7 ml 중의 중간체 I1b(233.6 mg, 1.104 밀리몰)의 용액에, 10% K₂CO₃ 수용액(366 mg, 2.649 밀리몰, H₂O 3.7 ml)을 가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(5 x)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거한 후에, 잔사를 예비 TLC(25% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물 I1c를 제공하였다.
- <239> MS 계산치 = 169.91, MS+1 실측치 = 170.0
- <240> 중간체 2-[4-(2,2-다이메틸프로파노일)피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(I1d)의 제조

화학식 I1d



- <241>
- <242> 중간체 I1c(163.0 mg, 0.961 밀리몰), 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스터(232.6 mg, 1.249 밀리몰), Pd₂(dba)₃(17.6 mg, 0.0192 밀리몰), BINAP(23.9 mg, 0.0384 밀리몰), 및 나트륨 t-부톡사이드(129.3 mg, 1.346 밀리몰)를 질소 분위기 하에서 예비 건조시킨 반응 바이알에 가하였다. 무수 톨루엔 3 ml에 용해시킨 후에, 반응 혼합물을 교반하고 80 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각 후에, 상기 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔사를 예비 TLC(40% EtoAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물 I1d 100 mg(4-단계 합성에 대해 14.8% 수율)을 제공하였다.
- <243> MS 계산치 = 319.41, MS+1 실측치 = 320.2
- <244> 중간체 (7S)-2-클로로-7-[(3-플루오로벤질)옥시]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(I2a)의 제조

화학식 I2a



<245>

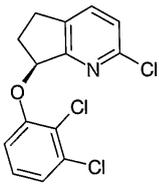
<246>

중간체 I1c(30.0 mg, 0.177 밀리몰), 1-브로모메틸-3-플루오로-벤젠(57 mg, 0.301 몰), 60% 수소화 나트륨(28 mg, 0.707 밀리몰), 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.7 mg, 1.77×10^{-3} 밀리몰)를 N₂ 분위기 하에서 예비 건조된 바이알에 가하였다. 이어서 상기 시약들을 무수 DMF 2 ml에 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가하고 이어서 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H₂O(2 x) 및 염수(1 x)로 연속 세척하고, 이어서 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(20% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물 I2a를 제공하였다. 상기 화합물의 합성에 사용된 중간체 I1c의 (S) 에난티오머를, 상기 출발 물질이 11b의 제조에 개시된 바와 같이 수득된 중간체 I1b의 (S) 에난티오머이지만, 11c의 제조에 개시된 바와 같이 수득하였다.

<247>

중간체 (7S)-2-클로로-7-(2,3-다이클로로페녹시)-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(I3a)의 제조

화학식 I3a



<248>

<249>

중간체 I1c(30.0 mg, 0.177 밀리몰) 및 2,3-다이클로로-페놀(57.7 mg, 0.354 밀리몰)의 (R) 에난티오머를 N₂ 분위기 하에 예비 건조된 반응 바이알 중의 무수 THF 2 ml에 용해시켰다. 중합체 결합된 트라이페닐포스핀(154 mg, 2.3 밀리몰/g 부하됨, 0.354 밀리몰)을 가하고 상기 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, DEAD(톨루엔 중의 40%, 161 μ l, 0.354 밀리몰)를 도입시키고, 이어서 밤새 실온에 도달시킨다. 수지를 여과하고 THF에 의해 세척하고, 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물 I3a를 제공하였다. MS 계산치 = 314.60, MS+1 실측치 = 314.1

<250>

실시예 1은 m이 1이고, n이 1이고, R²가 수소인 화학식 I 화합물의 제조를 예시한다.

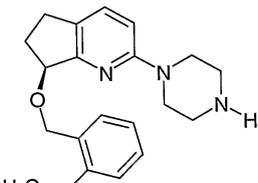
<251>

실시예 1

<252>

(7S)-7-[(2-에틸벤질)옥시]-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(1A1)의 제조

화학식 1A1



<253>

<254>

중간체 (S)-I1d(25.0 mg, 0.0783 밀리몰), 1-브로모메틸-2-에틸-벤젠(26.5 mg, 0.133 밀리몰), 60% 수소화 나트륨(12.5 mg, 0.313 밀리몰), 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.29 mg, 7.83×10^{-4} 밀리몰)를 N₂ 분위기 하에서 예비건조된 바이알에 가하였다. 상기 시약들을 무수 DMF 0.6 ml에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 주말

에 걸쳐 교반하였다. 물을 상기 혼합물에 가하고 이어서 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H₂O(2 x) 및 염수(1 x)로 연속 세척하였다. 무수 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후에, 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(20% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 BOC-보호된 (7S)-7-[(2-에틸벤질)옥시]-2-피페라진-1-일-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘을 제공하였다.

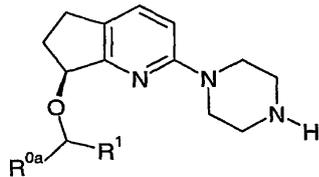
<255> 트라이플루오로아세트산(52.3 μ l, 0.679 밀리몰)을 CH₂Cl₂ 1.5 ml 중의 상기로부터의 BOC-보호된 화합물(29.7 mg, 0.0679 밀리몰)의 용액에 가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(10% MeOH로 용출, 1% NH₄OH/CH₂Cl₂)에 의해 정제시켜 표제 화합물 1A1 19.3 mg(2 단계 합성의 경우 73.0%)을 제공하였다.

<256> MS 계산치 = 337.47, MS+1 실측치 = 338.2

¹H NMR (400M Hz, CD₃OD): d 7.44 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.14 (t, 3H).

<257>
<258> 하기 표 1A, 1B 및 1C에 나타난 화합물들을 상업적으로 입수하거나, 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 제법을 사용하여 제조하거나, 또는 다른 중간체들에 대해 상술한 경로와 유사한 방식으로 제조한 적합한 출발 물질들을 사용하여 화합물 1A1의 합성에 대해 상술한 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 라세미 중간체로부터 제조된 화합물의 경우, 상기 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 키랄팩 AD(치수 4.6 mm x 25 cm) 컬럼 상에서 분리시켰다. 이동 상은 개질제로서 TFA와 함께 헵탄 및 EtOH를 함유하였다. 유속을 1 ml/분으로 설정하였다.

표 1A



실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
1A-1	H	2-에틸-페닐	337.47	338.2
1A-2	H	페닐	309.41	310.2
1A-3	H	나프탈렌-1-일	359.47	360.2
1A-4	H	퀴놀린-5-일	360.46	361.1
1A-5	H	퀴놀린-8-일	360.46	361.1
1A-6	H	2-클로로-페닐	343.86	344.1
1A-7	H	3-클로로-페닐	343.86	344.1
1A-8	H	2-플루오로-페닐	327.40	328.2
1A-9	H	3-플루오로-페닐	327.40	328.2
1A-10	H	3-브로모-페닐	388.31	389.9
1A-11	H	2-메틸-페닐	323.44	324.4
1A-12	H	3-메틸-페닐	323.44	324.2
1A-13	H	2-아이소프로필-페닐	351.49	352.1
1A-14	H	2-트라이플루오로메틸-페닐	377.41	378.2
1A-15	H	3-트라이플루오로메틸-페닐	377.41	378.2
1A-16	H	2-시아노-페닐	334.42	335.2
1A-17	H	3-시아노-페닐	334.42	335.2
1A-18	H	2-트라이플루오로메톡시-페닐	393.41	394.2
1A-19	H	3-트라이플루오로메톡시-페닐	393.41	394.2

<259>

실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
1A-20	H	2-(2-플루오로메틸)-페닐	375.42	376.2
1A-21	H	3-(2-플루오로메틸)-페닐	375.42	376.2
1A-22	H	3-페녹시-페닐	401.51	402.3
1A-23	H	3-벤질옥시-페닐	415.53	416.2
1A-24	H	3-(p-플루오로페녹시)-페닐	419.50	420.2
1A-25	H	3-(트라이플루오로메틸-티오)- 페닐	409.47	410.1
1A-26	H	바이페닐-2-일	385.51	386.2
1A-27	H	4'-(트라이플루오로메틸)바이페 닐-2-일	453.51	454.2
1A-28	H	3-(6-브로모-2-할로로-피리미 딘4-아미노)-페닐	515.84	515.1
1A-29	H	4-(N-메틸(메탄술폰-아미도)) -페닐	416.54	417.2
1A-30	H	2-(2,2,2-트라이플루오로아세 트아미도)-페닐	420.43	421.2
1A-31	H	피라졸-1-일-페닐	375.47	376.2
1A-32	H	[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐	376.46	377.2
1A-33	H	3-벤즈아미도	352.44	353.2
1A-34	H	3-(N-메틸벤즈아미도)	366.46	367.2
1A-35	N	2,4-다이플루오로페닐	345.39	346.2
1A-36	H	2,3-다이플루오로페닐	345.39	346.2
1A-37	H	2,5-다이플루오로페닐	345.39	346.0
1A-38	H	3,5-다이플루오로페닐	345.39	346.2
1A-39	H	2,6-다이플루오로페닐	345.39	346.2
1A-40	H	2,5-다이클로로페닐	378.30	378.1
1A-41	H	2,6-다이클로로페닐	378.30	378.1
1A-42	H	2,3-다이클로로페닐	378.30	378.1
1A-43	H	2-클로로-6-플루오로페닐	361.85	362.1
1A-44	H	3-클로로-2-플루오로페닐	361.85	362.4
1A-45	H	2,3-다이메틸페닐	337.46	338.2
1A-46	H	2,6-다이메틸페닐	337.46	338.2
1A-47	H	3,5-다이메틸페닐	337.46	338.2

<260>

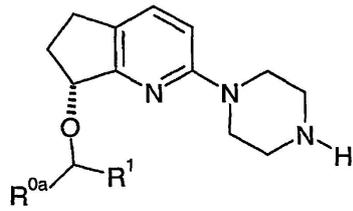
실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
1A-48	H	3,5-비스-트라이플루오로메틸 페닐	445.41	446.1
1A-49	H	2,5-비스-트라이플루오로메틸 페닐	445.41	446.1
1A-50	H	3,5-다이메톡시페닐	369.46	370.2
1A-51	H	2,3-다이메톡시페닐	369.46	370.2
1A-52	H	3-플루오로-5-메틸페닐	341.43	342.2
1A-53	H	2-플루오로-3-메틸페닐	341.43	342.0
1A-54	H	5-플루오로-2-메틸페닐	341.43	342.2
1A-55	H	3-플루오로-2-메틸페닐	341.43	342.2
1A-56	H	5-클로로-2-메틸페닐	357.88	358.2
1A-57	H	5-플루오로-2-트라이플루 오로메틸-페닐	395.40	396.2
1A-58	H	2-플루오로-6-트라이플루 오로메틸-페닐	395.40	396.2
1A-59	H	2-플루오로-3-트라이플루 오로메틸-페닐	395.40	396.2
1A-60	H	3-플루오로-2-트라이플루 오로메틸-페닐	395.40	396.2
1A-61	H	2-클로로-5-트라이플루오 로메틸-페닐	411.85	412.1
1A-62	H	2-클로로-5-메톡시-페닐	373.88	374.1
1A-63	H	2-메톡시-5-아세틸-페닐	381.47	382.2
1A-64	H	4'-클로로-4-메톡시-바이 페닐	449.98	450.2
1A-65	H	2,3,5-트라이플루오로페닐	363.38	364.1
1A-66	H	2-클로로-3,6-다이플루오로페 닐	379.84	380.1
1A-67	H	2-메틸-3,5-다이플루오로페닐	373.44	374.1
1A-68	H	2-메틸-3,5-다이플루오로페닐	359.42	360.2
1A-69	H	6-플루오로-4H-벤조[1,3]다이 옥신-8-일	385.44	386.2
1A-70	H	6,7-다이클로로-4H- 벤조[1,3]-다이옥신-8-일	436.34	436.1

<261>

실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
1A-71	CH ₃	2-클로로페닐	357.88	358.0
1A-72	(S)CH ₃	2-클로로페닐	357.88	358.0
1A-73	(R)CH ₃	2-클로로페닐	357.88	358.0
1A-74	CH ₃	3-클로로페닐	357.88	358.0
1A-75	CH ₃	2-플루오로페닐	341.43	342.1
1A-76	CH ₃	3-플루오로페닐	341.43	342.1
1A-77	CH ₃	2-메틸페닐	337.46	338.1
1A-78	CH ₃	3-메틸페닐	337.46	338.1
1A-79	H	피리딘-3-일	310.40	311.2
1A-80	H	피리딘-6-일	310.40	311.2
1A-81	H	3,5-다이메틸-아이속사졸-4-일	328.41	329.2
1A-82	H	6-클로로-피리딘-3-일	344.84	345.1
1A-83	H	3-메틸-피리딘-2-일	324.43	325.2
1A-84	H	3-(N-모플란-4-일-벤즈아 미도)	437.54	438.2

<262>

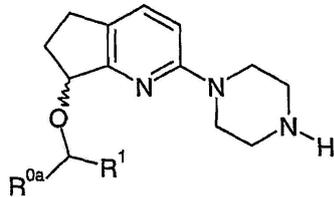
표 1B



실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
1B-1	CH ₃	3-클로로페닐	357.88	358.4
1B-2	CH ₃	2-클로로페닐	357.88	358.4

<263>

표 1C



실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
1C-1	H	2-클로로-페닐	343.86	344.1
1C-2	H	3-클로로-페닐	343.86	344.1
1C-3	H	4-클로로-페닐	343.86	344.1
1C-4	H	2-플루오로-페닐	419.50	420.2
1C-5	H	2-브로모-페닐	388.31	389.9
1C-6	H	2-시아노-페닐	334.42	335.2
1C-7	H	3-시아노-페닐	334.42	335.1
1C-8	H	4-시아노-페닐	334.42	335.1
1C-9	H	2-메톡시-페닐	339.44	340.4

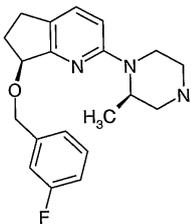
<264>

<265> 실시예 2는 m이 1이고, n이 1이고, R²가 메틸인 화학식 I 화합물의 제조를 예시한다.

<266> 실시예 2

<267> (7S)-7-[(3-플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(2A 1)의 제조:

화학식 2A1



<268>

<269> 중간체 12a(47.1 mg, 0.169 밀리몰), (R)-3-메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스터(43.9 mg, 0.220

밀리몰), Pd₂(dba)₃(3.1 mg, 3.38 x 10⁻³ 밀리몰), BINAP(4.2 mg, 6.76 x 10⁻³ 밀리몰) 및 나트륨 t-부톡사이드 (21.1 mg, 0.220 밀리몰)를 N₂ 분위기 하에 예비건조시킨 반응 바이알에 가하였다. 이어서 시약들을 무수 톨루엔 2 ml에 용해시키고 밤새 환류 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 이어서 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 이어서 상기 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(33% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 BOC-보호된 (7S)-7-[(3-플루오로벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘을 제공하였다.

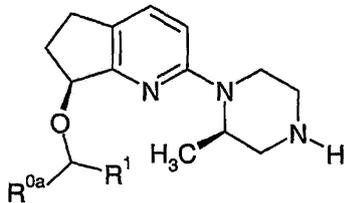
<270> 트라이플루오로아세트산(150 μl)을 CH₂Cl₂ 2 ml 중의 상기로부터의 BOC-보호된 화합물(36.8 mg, 0.0833 밀리몰)의 용액에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공 하에서 제거하고 예비 TLC(10% MeOH/CH₂Cl₂로 용출시킴)에 의해 정제시켰다. 목적하는 밴드를 상기 플레이트로부터 제거한 후에, 상기를 10% MeOH, 1% NH₄OH/CH₂Cl₂의 용액에서 교반하여 TFA 염 상태의 임의의 생성물을 중화시켰다. 표제 화합물 (2A1)을 단리하여 22.8 mg(3 단계 합성에 대해 37.7%)을 제공하였다.

<271> MS 계산치 = 341.43, MS+1 실측치: 342.0

¹H NMR (400M Hz, CD₃OD): d 7.47 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (dt, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.96 (M, 1H), 3.20-3.04 (m, 5H), 2.94-2.88 (M, 3H), 2.70-2.72 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.17 (d, 3H).

<272>
<273> 하기 표 2A 및 2B에 나열된 화합물들을 상업적으로 입수하거나, 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 제법을 사용하여 제조하거나, 또는 다른 중간체들에 대해 상술한 경로와 유사한 방식으로 제조한 적합한 출발 물질들을 사용하여 화합물 2A1의 합성에 대해 상술한 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 라세미 중간체로부터 제조된 화합물의 경우, 상기 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 키랄팩 AD(치수 4.6 mm x 25 cm) 컬럼 상에서 분리시켰다. 이동 상은 개질제로서 TFA와 함께 헵탄 및 EtOH를 함유하였다. 유속을 1 ml/분으로 설정하였다.

표 2A



실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
2A-1	H	3-플루오로페닐	341.43	342.0
2A-2	H	2-클로로페닐	357.88	358.0
2A-3	H	2-시아노페닐	348.45	349.0

<274>

실시예번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
2A-4	H	3-시아노페닐	348.45	349.0
2A-5	H	2-트라이플루오로메틸-페닐	391.43	392.0
2A-6	H	2,5-다이플루오로페닐	359.42	360.1
2A-7	H	2,5-다이클로로페닐	392.33	391.9
2A-8	H	2-클로로-5-플루오로페닐	375.87	376.2
2A-9	H	5-플루오로-2-메틸페닐	355.45	356.3
2A-10	H	5-클로로-2-메틸페닐	371.91	372.0
2A-11	H	2-플루오로-5-트라이플루오로메틸-페닐	409.42	410.0
2A-12	H	5-플루오로-2-트라이플루오로메틸-페닐	409.42	410.0
2A-13	H	2-클로로-5-트라이플루오로메틸-페닐	425.88	426.0
2A-14	H	2-플루오로페닐	341.43	342
2A-15	H	3-클로로페닐	357.88	358
2A-16	H	2-플루오로-5-클로로페닐	375.87	376.2
2A-17	H	2-플루오로-5-시아노페닐	366.43	367
2A-18	H	2-메틸-5-시아노페닐	362.47	363

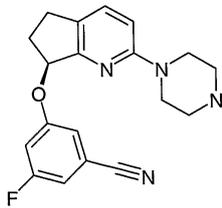
<275>

<276> 실시예 3은 m이 1이고, n이 0이고, R²가 수소인 화학식 I 화합물의 제조를 예시한다.

<277> 실시예 3

<278> 3-플루오로-5-{{[(7S)-2-피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일]옥시}벤조나이트릴(3A 1)의 제조:

화학식 3A1



<279>

<280> 중간체 (R)-I1d(20.0 mg, 0.0626 밀리몰) 및 3-플루오로-5-하이드록시-벤조나이트릴(17.1 mg, 0.125)을 N₂ 분위기 하에서 예비건조시킨 반응 바이알 중의 무수 THF 1 ml에 용해시켰다. 이어서 중합체 결합된 트라이페닐포스핀(57.1 mg, 2.19 밀리몰/g 부하, 0.125 밀리몰)을 가하고 상기 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 상기 반응물을 0 °C로 냉각시키고, DEAD(톨루엔 중의 40%, 56.8 μl, 0.125 밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에 도달시켰다. 수지를 THF로 세척하면서 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하고, 이어서 잔사를 예비(TLC에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 BOC-보호된 3-플루오로-5-{{[(7S)-2-피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일]옥시}벤조나이트릴을 제공하였다.

<281> 트라이플루오로아세트산(24.6 μl, 0.319 밀리몰)을 CH₂Cl₂ 0.5 ml 중의 상기로부터의 BOC-보호된 화합물의 용액(14.0 mg, 0.0319 밀리몰)에 가하고 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 용매를 진공 하에서 제거하고 생성 잔사를 예비 TLC(10% MeOH, 1% NH₄OH/CH₂Cl₂)에 의해 정제시켜 표제 화합물 3A1 11.4 mg(2 단계 합성에 대해 53.8%)을 제공하였다.

<282> MS 계산치 = 338.39, MS+1 실측치: 339.2

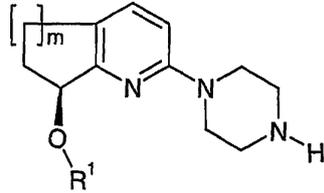
¹H NMR (400M Hz, CD₃OD): d 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.22 (m, 1H).

<283>

<284>

하기 표 3A, 3B 및 3C에 나열된 화합물들을 상업적으로 입수하거나, 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법을 사용하여 제조하거나, 또는 다른 중간체들에 대해 상술한 경로와 유사한 방식으로 제조한 적합한 출발 물질들을 사용하여 화합물 3A1의 합성에 대해 상술한 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 라세미 중간체로부터 제조된 화합물의 경우, 상기 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 키랄팩 AD(치수 4.6 mm x 25 cm) 컬럼 상에서 분리시켰다. 이동 상은 개질제로서 TFA와 함께 헵탄 및 EtOH를 함유하였다. 유속을 1 ml/분으로 설정하였다.

표 3A



실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-1	1	3-플루오로-5-벤조나이트릴	338.39	339.2
3A-2	1	2-클로로페닐	329.83	330.1
3A-3	1	3-클로로페닐	329.83	330.1
3A-4	1	4-클로로페닐	329.83	330.1

<285>

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-5	1	2-플루오로페닐	313.37	314.1
3A-6	1	3-플루오로페닐	313.37	314.1
3A-7	1	4-플루오로페닐	313.37	314.1
3A-8	1	2-메틸페닐	309.41	310.1
3A-9	1	2-에틸페닐	323.44	324.2
3A-10	1	2-(n-프로필)페닐	337.46	338.2
3A-11	1	3-메틸페닐	309.41	310.1
3A-12	1	3-(아이소-프로필)페닐	337.46	338.2
3A-13	1	4-메틸페닐	309.41	310.1
3A-14	1	2-트라이플루오로메틸-페닐	363.38	364.1
3A-15	1	3-트라이플루오로메틸-페닐	363.38	364.1
3A-16	1	2-시아노페닐	320.39	321.1
3A-17	1	3-시아노페닐	320.39	321.1
3A-18	1	4-메톡시페닐	387.48	388.2
3A-19	1	3-메톡시페닐	387.48	388.2
3A-20	1	2-메톡시페닐	325.41	326.2
3A-21	1	3-메톡시페닐	325.41	326.2
3A-22	1	4-(n-프로필옥시)페닐	353.46	354.2
3A-23	1	2-(트라이플루오로메톡시)페닐	379.38	380.2
3A-24	1	3-(트라이플루오로메톡시)페닐	379.38	380.2
3A-25	1	2-벤즈아미도	338.41	339.2
3A-26	1	3-벤즈아미도	338.41	339.2
3A-27	1	4-벤즈아미도	338.41	339.2
3A-28	1	[1,3,4]옥사다이아졸-2-일	363.42	364.1
3A-29	1	나프탈렌-1-일	345.44	346.1
3A-30	1	7-메틸-나프탈렌-1-일	359.47	360.2
3A-31	1	2,6-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3A-32	1	2,3-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3A-33	1	2,5-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3A-34	1	3,5-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3A-35	1	2,6-다이클로로페닐	364.27	364.1
3A-36	1	2,3-다이클로로페닐	364.27	364.1
3A-37	1	2,4-다이클로로페닐	364.27	364.1

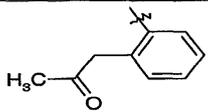
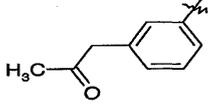
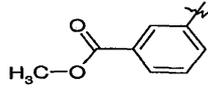
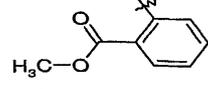
<286>

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-38	1	2,5-다이클로로페닐	364.27	364.1
3A-39	1	3,4-다이클로로페닐	364.27	364.1
3A-40	1	3,5-다이클로로페닐	364.27	364.1
3A-41	1	4-브로모-2-플루오로페닐	392.27	394.1
3A-42	1	4-클로로-2-플루오로페닐	347.82	348.0
3A-43	1	2-클로로-5-플루오로페닐	347.82	348.0
3A-44	1	2,6-다이메틸페닐	323.44	324.1
3A-45	1	2,3-다이메틸페닐	323.44	324.1
3A-46	1	3,4-다이메틸페닐	323.44	324.1
3A-47	1	3,5-다이메틸페닐	323.44	324.1
3A-48	1	2,5-다이메틸페닐	323.44	324.1
3A-49	1	5-클로로-2-메틸페닐	343.86	344.1
3A-50	1	2-클로로-5-메틸페닐	343.86	344.1
3A-51	1	2-플루오로-5-메틸페닐	327.40	328.1
3A-52	1	5-플루오로-2-메틸페닐	327.40	328.1
3A-53	1	2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-페닐	381.37	382.1
3A-54	1	3-클로로-2-시아노페닐	354.84	355.0
3A-55	1	2-클로로-3-시아노페닐	354.84	355.0
3A-56	1	4-클로로-2-시아노페닐	354.84	355.0
3A-57	1	4-브로모-2-시아노페닐	399.29	399.3
3A-58	1	4-플루오로-3-시아노페닐	338.38	339.3
3A-59	1	3-클로로-5-시아노페닐	354.84	355.0
3A-60	1	3-시아노-5-메틸페닐	334.42	335.3
3A-61	1	2-플루오로-6-메틸페닐	343.40	344.1
3A-62	1	2-(4-클로로벤즈아미노)	372.85	373.1
3A-63	1	2,3,6-트라이플루오로페닐	349.35	350.1
3A-64	1	2,3,6-트라이메틸페닐	337.46	338.2
3A-65	1	페리딘-2-일	296.37	297.1
3A-66	1	페리딘-3-일	296.37	297.1
3A-67	1	6-메틸페리딘-2-일	310.40	311.2
3A-68	1	6-시아노페리딘-2-일	321.38	322.0
3A-69	1	5-클로로페리딘-2-일	330.82	331.1

<287>

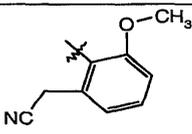
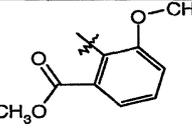
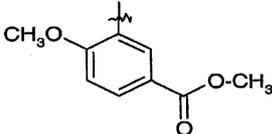
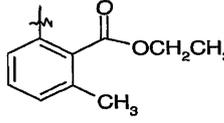
실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-70	1	5-클로로페리딘-3-일	330.82	331.1
3A-71	1	3-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-아이소퀴놀린-1-일	384.91	385.0
3A-72	1	5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일	349.47	350.2
3A-73	1	인단-4-일	335.45	336.2
3A-74	1	인단-5-일	335.45	336.2
3A-75	1	5-메톡시-인단-4-일	365.47	365.9
3A-76	1	6-플루오로-인단-4-일	353.44	354.2
3A-77	1	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일	365.47	366.1
3A-78	1	1,3-다이하이드로-인돌-2-온-7-일	350.42	351.1
3A-79	1	N-에틸-(1,3-다이하이드로-인돌-2-온-4-일)	378.47	380.2
3A-80	1	1,2-벤조아이속사졸-3(2H)-온-7-일	352.39	353.1
3A-81	1	1,3-다이하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온-4-일	351.41	352.1
3A-82	1	1,3-벤즈옥사티올-2-온-4-일	369.44	369.9
3A-83	1	아이소퀴놀린-4-일	346.43	347.0
3A-84	1	퀴놀린-8-일	346.43	347.2
3A-85	1	아이소퀴놀린-5-일	346.43	347.0
3A-86	1	퀴놀린-5-일	346.43	347.0
3A-87	1	2-브로모-퀴놀린-8-일	425.33	424.9
3A-88	1	2-메틸-퀴놀린-8-일	360.46	361.0
3A-89	1	5,7-다이클로로-2-메틸-퀴놀린-8-일	429.35	429.1
3A-90	1	7-(n-프로필)-퀴놀린-8-일	388.51	389.2
3A-91	1	2-시아노-퀴놀린-8-일	371.44	372.2
3A-92	1	2-메톡시-퀴놀린-8-일	376.46	377.0
3A-93	1	2-(n-부틸아미노)-퀴놀린-8-일	417.55	418.2

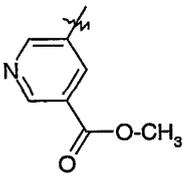
실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-94	1	2-(페닐아미노)-퀴놀린-8-일	437.54	437.8
3A-95	1	2-피페리딘-1-일퀴놀린-8-일	429.57	430.2
3A-96	1	2-모폴린-4-일퀴놀린-8-일	431.54	432.2
3A-97	1	2-(3,5-다이메틸-피라졸-1-일)퀴놀린-8-일	440.55	441.2
3A-98	1	4-클로로-퀴놀린-8-일	380.88	381.1
3A-99	1	1,3-벤즈옥사졸-4-일	336.39	337.0
3A-100	1	2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-4-일	350.42	351.1
3A-101	1	2-메틸-1,3-벤조티아졸-7-일	366.49	367.3
3A-102	2	페닐	309.41	310.2
3A-103	2	3-클로로페닐	343.86	344.1
3A-104	2	3-플루오로페닐	327.40	328.0
3A-105	2	2-브로모페닐	388.31	388.1
3A-106	2	3-브로모페닐	388.31	388.1
3A-107	2	4-메틸페닐	323.44	324.2
3A-108	2	2-(n-프로필)페닐	351.49	352.2
3A-109	2	3-(n-프로필)페닐	351.49	352.2
3A-110	2	2-(아이소-프로필)페닐	351.49	352.2
3A-111	2	2-(3급-부틸)페닐	365.52	366.2
3A-112	2	3-(3급-부틸)페닐	365.52	366.2
3A-113	2	2-(2급-부틸)페닐	365.52	366.2
3A-114	2	2-(1-메틸부틸)페닐	379.54	380.3
3A-115	2	2-사이클로헥실페닐	377.53	378.2
3A-116	2	2-사이클로헥실페닐	391.56	392.3
3A-117	2	3-에틸페닐	337.46	338.2
3A-118	2	2-[(N,N-다이메틸아미노)-메틸]페닐	366.51	367.2

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-119	2		381.47	382.2
3A-120	2		381.47	382.2
3A-121	2	2-벤질페닐	399.53	400.2
3A-122	2	2-시아노페닐	334.42	335.1
3A-123	2	3-시아노페닐	334.42	335.1
3A-124	2	2-메톡시페닐	339.44	340.2
3A-125	2	2-에톡시페닐	353.46	354.2
3A-126	2	2-(아이소-프로필옥시) 페닐	367.49	368.2
3A-127	2	3-메톡시페닐	339.44	340.2
3A-128	2	3-에톡시페닐	353.46	354.2
3A-129	2	3-(n-부틸옥시) 페닐	381.52	382.2
3A-130	2	4-(n-프로필옥시) 페닐	367.49	368.2
3A-131	2	3-(트리플루오로메톡시) 페닐	393.41	394.2
3A-132	2	3-페톡시페닐	401.51	402.2
3A-133	2	4-페톡시페닐	401.51	402.2
3A-134	2	3-(N,N-다이메틸아미노) 페닐	352.48	353.2
3A-135	2	3-아세틸페닐	351.45	352.2
3A-136	2	2-아세틸페닐	351.45	352.2
3A-137	2		367.48	368.2
3A-138	2		367.48	368.2

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-139	2		381.47	382.2
3A-140	2		366.46	367.2
3A-141	2		367.45	368.2
3A-142	2	3-벤즈아미도	352.44	353.2
3A-143	2	2-벤즈아미도	352.44	353.2
3A-144	2	N-(n-프로필)-2-벤즈아미도	394.52	395.2
3A-145	2		406.53	407.2
3A-146	2	3-바이케닐	385.51	386.2
3A-147	2	2-바이케닐	385.51	386.2
3A-148	2	2-(1H-피롤-1-일)케닐	374.48	375.2
3A-149	2	2-아이속사졸-5-일케닐	376.46	377.2
3A-150	2	2-(1,2,3-티아디아졸-4-일)케닐	393.51	394.2
3A-151	2	2,6-다이클로로페닐	378.30	378.2
3A-152	2	3,5-다이클로로페닐	378.30	378.2
3A-153	2	2,6-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3A-154	2	2,3-다이플루오로페닐	345.39	346.1
3A-155	2	2,4-다이플루오로페닐	345.39	346.1
3A-156	2	2,5-다이플루오로페닐	345.39	346.1
3A-157	2	3,5-다이플루오로페닐	345.39	346.2

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-158	2	2-클로로-6-플루오로페닐	361.85	362.1
3A-159	2	3-클로로-2-플루오로페닐	361.85	362.1
3A-160	2	4-클로로-2-플루오로페닐	361.85	362.1
3A-161	2	4-브로모-2-플루오로페닐	406.30	408.0
3A-162	2	2-브로모-5-플루오로페닐	406.30	406.1
3A-163	2	2,6-다이메틸페닐	337.46	338.2
3A-164	2	2-(n-프로필)-6-메틸페닐	365.52	366.2
3A-165	2	2,3-다이메틸페닐	337.46	338.2
3A-166	2	3,4-다이메틸페닐	337.46	338.2
3A-167	2	2,5-다이메틸페닐	337.46	338.2
3A-168	2	3,5-다이메틸페닐	337.46	338.2
3A-169	2	5-(아이소-프로필)-2-메틸페닐	365.52	366.2
3A-170	2	2-(아이소-프로필)-5-메틸페닐	365.52	366.2
3A-171	2	2-(3급-부틸)-5-메틸페닐	379.55	380.3
3A-172	2	2-사이클로헥실-5-메틸페닐	405.58	406.3
3A-173	2	2,5-(다이-아이소-프로필)페닐	393.57	394.3
3A-174	2	3-에틸-5-메틸페닐	351.49	352.2
3A-175	2	2,6-다이메톡시페닐	369.46	370.2
3A-176	2	2,3-다이메톡시페닐	369.46	370.2
3A-177	2	3,5-다이메톡시페닐	369.46	370.2
3A-178	2	2-클로로-6-메틸페닐	357.88	358.2
3A-179	2	2-클로로-5-메틸페닐	357.88	358.2
3A-180	2	5-클로로-2-메틸페닐	357.88	358.2
3A-181	2	5-플루오로-2-메틸페닐	341.43	342.2
3A-182	2	2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-페닐	395.40	396.1
3A-183	2	2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)-페닐	411.85	412.1

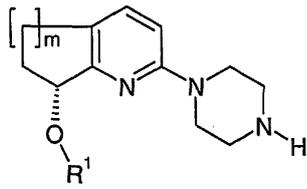
실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-184	2	2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐	395.40	396.2
3A-185	2	2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐	411.85	412.1
3A-186	2	2-클로로-5-메톡시페닐	373.88	374.2
3A-187	2	2-플루오로-6-메톡시페닐	357.43	358.1
3A-188	2	5-메틸-2-메톡시페닐	353.46	354.2
3A-189	2	3-메톡시-5-메틸페닐	353.46	354.2
3A-190	2		378.47	379.2
3A-191	2		397.42	398.2
3A-192	2		397.42	398.2
3A-193	2		395.50	396.2
3A-194	2	3-하이드록시-5-아세틸페닐	367.45	368.2
3A-195	2	2-아세틸-3-메톡시페닐	381.47	382.2
3A-196	2	2-아세틸-5-메톡시페닐	381.47	382.2
3A-197	2	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-7-일	379.50	380.2
3A-198	2	2,3,6-트라이플루오로페닐	412.75	414.0

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3A-199	2	2,3,6-트라이플루오로페닐	363.38	364.1
3A-200	2	2-브로모-피리딘-3-일	389.29	389.1
3A-201	2	2-메틸-피리딘-3-일	324.43	325.1
3A-202	2		368.43	369.2
3A-203	2	피리딘-2-일	310.40	311.1
3A-204	2	6-메틸-피리딘-2-일	324.43	325.1
3A-205	2	2-아세틸-벤조퓨란-7-일	391.47	392.2

<293>

<294>

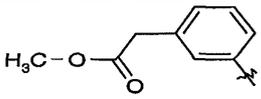
표 3B

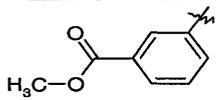
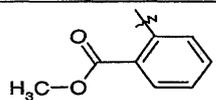
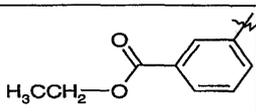
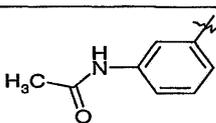
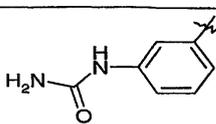


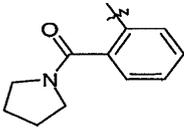
실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-1	1	2-클로로페닐	329.83	330.1
3B-2	1	3-클로로페닐	329.83	330.1
3B-3	1	4-클로로페닐	329.83	330.1
3B-4	1	2-플루오로페닐	313.37	314.1
3B-5	1	3-플루오로페닐	313.37	314.1
3B-6	1	4-플루오로페닐	313.37	314.1
3B-7	1	2-메틸페닐	309.41	310.1
3B-8	1	2-에틸페닐	323.44	324.1
3B-9	1	3-메틸페닐	309.41	310.1
3B-10	1	4-메틸페닐	309.41	310.1

<295>

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-11	1	2-트라이플루오로메틸-페닐	363.38	364.1
3B-12	1	3-트라이플루오로메틸-페닐	363.38	364.1
3B-13	1	2-시아노페닐	320.39	321.1
3B-14	1	3-시아노페닐	320.39	321.1
3B-15	1	나프탈렌-1-일	345.44	346.1
3B-16	1	2,6-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3B-17	1	2,3-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3B-18	1	2,5-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3B-19	1	3,5-다이플루오로페닐	331.36	332.1
3B-20	1	2,6-다이클로로페닐	364.27	364.1
3B-21	1	2,3-다이클로로페닐	364.27	364.1
3B-22	1	2,4-다이클로로페닐	364.27	364.1
3B-23	1	2,5-다이클로로페닐	364.27	364.1
3B-24	1	3,4-다이클로로페닐	364.27	364.1
3B-25	1	3,5-다이클로로페닐	364.27	364.1
3B-26	1	2,6-다이메틸페닐	323.44	324.1
3B-27	1	2,3-다이메틸페닐	323.44	324.1
3B-28	1	2,5-다이메틸페닐	323.44	324.1
3B-29	1	3,4-다이시아노페닐	345.40	346.2
3B-30	1	2-클로로-5-메틸페닐	343.86	344.0
3B-31	1	2-플루오로-5-메틸페닐	327.40	328.1
3B-32	1	2-플루오로-3-트라이플루오로메틸-페닐	381.37	382.1
3B-33	1	4-클로로-2-시아노페닐	354.84	355.1
3B-34	1	4-브로모-2-시아노페닐	399.29	401.1
3B-35	1	2-시아노-4-메톡시페닐	350.42	351.2

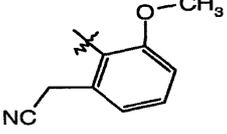
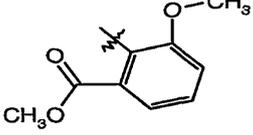
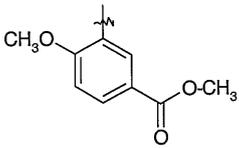
실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-36	1	3-시아노-4-플루오로 페닐	338.38	339.2
3B-37	1	2-플루오로-6-메톡시 페닐	343.40	344.1
3B-38	1	2-(5-메톡시벤즈아미도)	368.43	369.2
3B-39	1	피리딘-2-일	296.37	297.1
3B-40	1	피리딘-3-일	296.37	297.1
3B-41	2	페닐	309.41	310.2
3B-42	2	3-클로로페닐	343.86	344.1
3B-43	2	2-브로모페닐	388.31	388.1
3B-44	2	3-브로모페닐	388.31	388.1
3B-45	2	4-메틸페닐	323.44	324.1
3B-46	2	2-(n-프로필)페닐	351.49	352.2
3B-47	2	2-(아이소-부틸)페닐	351.49	352.2
3B-48	2	2-(3급-부틸)페닐	365.52	366.2
3B-49	2	2-(1-메틸-n-부틸)페 닐	379.54	380.2
3B-50	2	2-사이클로헥실페닐	377.53	378.2
3B-51	2	2-사이클로헥실페닐	391.56	392.3
3B-52	2	3-에틸페닐	337.46	338.2
3B-53	2	3-(n-프로필)페닐	351.49	352.2
3B-54	2	3-(3급-부틸)페닐	365.52	366.2
3B-55	2		381.47	382.2
3B-56	2	2-벤질	399.54	400.2
3B-57	2	2-시아노페닐	334.42	335.1
3B-58	2	3-시아노페닐	334.42	335.1
3B-59	2	2-메톡시페닐	339.44	340.2
3B-60	2	2-에톡시페닐	353.46	354.2

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-61	2	2-(아이소프로필옥시)페닐	367.49	368.2
3B-62	2	3-메톡시페닐	339.44	340.2
3B-63	2	3-에톡시페닐	353.46	354.2
3B-64	2	3-(n-부틸옥시)페닐	381.52	382.2
3B-65	2	4-(n-프로필옥시)페닐	367.49	368.2
3B-66	2	3-트라이플루오로메톡시-페닐	393.41	394.2
3B-67	2	4-페녹시	401.51	402.2
3B-68	2	3-페녹시	401.51	402.2
3B-69	2	3-(N,N-다이메틸아미노)페닐	352.48	353.2
3B-70	2	3-아세틸페닐	351.45	352.2
3B-71	2		367.45	368.2
3B-72	2		367.45	368.2
3B-73	2		381.47	382.2
3B-74	2		366.46	367.2
3B-75	2		367.45	368.2

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-76	2	3-벤즈아미도	352.44	353.2
3B-77	2	2-벤즈아미도	352.44	353.2
3B-78	2	N-(n-프로필)-2-벤즈아미도	394.52	395.2
3B-79	2		406.53	407.2
3B-80	2	2-바이페닐	385.51	386.2
3B-81	2	3-바이페닐	385.51	386.2
3B-82	2	2-아이속사졸-5-일페닐	376.46	377.2
3B-83	2	2-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐	393.51	394.2
3B-84	2	2-(1H-피롤-1-일)페닐	374.49	375.2
3B-85	2	2,6-다이클로로페닐	378.30	378.1
3B-86	2	3,5-다이클로로페닐	378.30	378.1
3B-87	2	2,6-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3B-88	2	2,3-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3B-89	2	2,4-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3B-90	2	2,5-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3B-91	2	3,5-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3B-92	2	2-클로로-6-플루오로페닐	361.85	362.1
3B-93	2	3-클로로-2-플루오로페닐	361.85	362.1
3B-94	2	4-클로로-2-플루오로페닐	361.85	362.1
3B-95	2	4-브로모-2-플루오로페닐	406.30	408.0
3B-96	2	2-브로모-5-플루오로페닐	406.30	408.0

<297>

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-97	2	2,6-다이메틸페닐	337.40	338.2
3B-98	2	2-(n-프로필)-6-메틸페닐	365.52	366.2
3B-99	2	2,3-다이메틸페닐	337.46	338.2
3B-100	2	3,4-다이메틸페닐	337.46	338.2
3B-101	2	2,5-다이메틸페닐	337.46	338.2
3B-102	2	5-(아이소-프로필)-2-메틸페닐	365.52	366.2
3B-103	2	2-(아이소-프로필)-5-메틸페닐	365.52	366.2
3B-104	2	2-(3급-부틸)-5-메틸페닐	379.54	380.3
3B-105	2	2-사이클로헥실-5-메틸페닐	405.58	406.3
3B-106	2	2,5-다이-아이소-프로필)페닐	393.57	394.3
3B-107	2	3,5-다이메틸페닐	337.46	338.2
3B-108	2	3-에틸-5-메틸페닐	351.49	352.2
3B-109	2	2,6-다이메톡시페닐	369.46	370.2
3B-110	2	2,3-다이메톡시페닐	369.46	370.2
3B-111	2	3,5-다이메톡시페닐	369.46	370.2
3B-112	2	2-클로로-6-메틸페닐	357.88	358.2
3B-113	2	2-클로로-5-메틸페닐	357.88	358.2
3B-114	2	2-플루오로-5-메틸페닐	341.43	342.1
3B-115	2	5-클로로-2-메틸페닐	357.88	358.1
3B-116	2	2-플루오로-3-트라이플루오로메틸페닐	395.40	396.1

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-117	2	2-클로로-3-트라이플루오로메틸페닐	411.85	412.1
3B-118	2	2-플루오로-5-트라이플루오로메틸페닐	395.40	396.2
3B-119	2	2-클로로-5-트라이플루오로메틸페닐	411.85	412.1
3B-120	2	2-클로로-5-메톡시페닐	373.88	374.1
3B-121	2	2-플루오로-6-메톡시페닐	357.43	358.2
3B-122	2	2-메톡시-5-메틸페닐	353.46	354.2
3B-123	2	3-메톡시-5-메틸페닐	357.88	358.2
3B-124	2		351.49	352.2
3B-125	2		397.47	398.2
3B-126	2		397.47	398.2

<299>

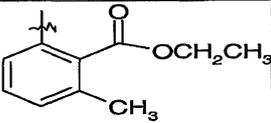
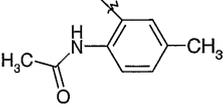
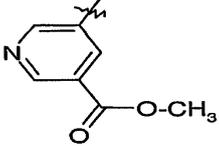
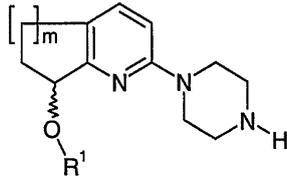
실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3B-127	2		395.50	396.2
3B-128	2		380.49	381.2
3B-129	2	3-하이드록시-5-아세틸페닐	367.45	368.2
3B-130	2	2-아세틸-3-메톡시페닐	381.47	382.2
3B-131	2	2-아세틸-5-메톡시페닐	381.47	382.2
3B-132	2	2,2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-7-일	379.50	380.2
3B-133	2	2,3,6-트라이클로로페닐	412.75	414.0
3B-134	2	2,3,6-트라이플루오로페닐	363.38	364.1
3B-135	2	5-클로로-피리딘-3-일	344.84	345.1
3B-136	2	2-브로모-피리딘-3-일	389.30	389.1
3B-137	2	2-메틸-피리딘-3-일	324.43	325.1
3B-138	2	2-메틸-피리딘-3-일	324.43	325.2
3B-139	2		368.44	369.2
3B-140	2	피리딘-2-일	310.40	311.3
3B-141	2	2-아세틸-벤조퓨란-7-일	391.47	392.2

표 3C



실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3C-1	1	2-클로로페닐	329.83	330.1
3C-2	1	3-클로로페닐	329.83	330.1
3C-3	1	2-메틸페닐	309.41	310.2
3C-4	1	3-메틸페닐	309.41	310.2
3C-5	1	6-클로로-피라진-2-일	331.81	332.3
3C-6	2	2-클로로페닐	343.86	344.1
3C-7	2	3-클로로페닐	343.86	344.1
3C-8	2	4-클로로페닐	343.86	344.1
3C-9	2	2-플루오로페닐	327.40	328.2
3C-10	2	3-플루오로페닐	327.40	328.2
3C-11	2	4-플루오로페닐	327.40	328.2
3C-12	2	2-메틸페닐	323.44	324.2
3C-13	2	2-에틸페닐	337.46	338.2
3C-14	2	3-메틸페닐	323.44	324.2
3C-15	2	3-(아이소프로필)페닐	351.49	352.2
3C-16	2	2-트라이플루오로메틸-페닐	377.41	378.2
3C-17	2	3-트라이플루오로메틸-페닐	377.41	378.2
3C-18	2	2-시아노페닐	334.42	335.2
3C-19	2	3-시아노페닐	334.42	335.2
3C-20	2	2-메톡시페닐	339.44	340.2
3C-21	2	3-벤즈아미도	352.44	353.2
3C-22	2	2,6-다이클로로페닐	378.30	378.2
3C-23	2	2,4-다이클로로페닐	378.30	378.2
3C-24	2	2,3-다이클로로페닐	378.30	378.2

<300>

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
3C-25	2	3,4-다이클로로페닐	378.30	378.2
3C-26	2	2,5-다이클로로페닐	378.30	378.2
3C-27	2	3,5-다이클로로페닐	378.30	378.2
3C-28	2	2,3-다이플루오로페닐	345.39	346.2
3C-29	2	3-에틸-5-메틸페닐	351.49	352.2
3C-30	2	2-클로로-6-메틸페닐	357.88	358.2
3C-31	2	2-클로로-5-메틸페닐	357.88	358.2
3C-32	2	2-플루오로-6-메톡시 페닐	357.43	358.2
3C-33	2	인단-4-일	349.47	350.2
3C-34	2	5,6,7,8-테트라하이드로- 나프탈렌-1-일	363.50	364.2
3C-35	2	피리딘-3-일	310.40	311.3
3C-36	2	피리딘-2-일	310.40	311.3
3C-37	2	6-메톡시-피리딘-2-일	340.43	341.4
3C-38	2	3-클로로-피라진-2-일	345.83	346.3
3C-39	2	6-클로로-피라진-2-일	345.83	346.3
3C-40	2	퀴놀린-8-일	360.46	361.2
3C-41	2	2-플루오로페닐	327.40	328.0

<301>

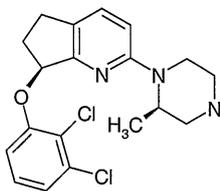
<302>

<303>

실시예 4

(7S)-7-(2,3-다이클로로페녹시)-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(4A 1)의 제조:

화학식 4A1



<304>

<305>

중간체 I3a(30.0 mg, 0.0954 밀리몰), (R)-3-메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스터(24.8 mg, 0.124 밀리몰), Pd₂(dba)₃(1.7 mg, 1.907 x 10⁻³ 밀리몰), Amphos(1.5 mg, 3.814 x 10⁻³ 밀리몰) 및 나트륨 t-부톡사이드(12.8 mg, 0.134 밀리몰)를 N₂ 분위기 하에 예비건조시킨 반응 바이알에 가하였다. 이어서 시약들을 무수 톨루엔 1 ml에 용해시키고 밤새 90 °C에서 가열 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(25% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 BOC-보호된 것을 제공하였다.

<306>

트라이플루오로아세트산(59.3 μl, 0.520 밀리몰)을 CH₂Cl₂ 1.0 ml 중의 상기로부터의 BOC-보호된 화합물(24.9 mg, 0.0520 밀리몰)의 용액에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공 하에서 제거

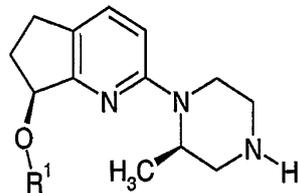
하고 예비 TLC(10% MeOH, 1% NH₄OH/CH₂Cl₂로 용출시킴)에 의해 정제시켜 표제 화합물(4A1) 10.4 mg(3 단계 수율 31.1%)을 제공하였다.

<307> MS 계산치 = 378.30, MS+1 실측치: 378.2

¹H NMR (400M Hz, CDCl₃): d 7.79 (d, 1H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.62 (t, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.32 (d, 3H).

<308> 하기 표 4A, 4B 및 4C에 나열된 화합물들을 상업적으로 입수하거나, 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법을 사용하여 제조하거나, 또는 다른 중간체들에 대해 상술한 경로와 유사한 방식으로 제조한 적합한 출발 물질들을 사용하여 화합물 4A1의 합성에 대해 상술한 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 라세미 중간체로부터 제조된 화합물의 경우, 상기 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 키랄팩 AD(치수 4.6 mm x 25 cm) 컬럼 상에서 분리시켰다. 이동 상은 개질제로서 TFA와 함께 헵탄 및 EtOH를 함유하였다. 유속을 1 ml/분으로 설정하였다.

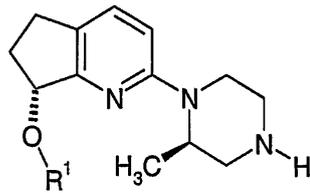
표 4A



실시예번호	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
4A-1	2,3-다이클로로페닐	378.30	378.2
4A-2	2-클로로페닐	343.86	344.1
4A-3	3-클로로페닐	343.86	344.1

실시예번호	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
4A-4	2-플루오로페닐	327.40	328.2
4A-5	3-플루오로페닐	327.40	328.2
4A-6	2-메틸페닐	323.44	324.2
4A-7	3-메틸페닐	323.44	324.2
4A-8	2-트라이플루오로메틸페닐	377.41	378.2
4A-9	2-시아노페닐	334.42	335.2
4A-10	3-시아노페닐	334.42	335.2
4A-11	3,5-다이플루오로페닐	345.39	346.2
4A-12	2,5-다이플루오로페닐	345.39	346.2
4A-13	2,3-다이플루오로페닐	345.39	346.2
4A-14	2,5-다이메틸페닐	357.88	358.2
4A-15	2-플루오로-5-메틸페닐	341.43	342.2
4A-16	5-플루오로-2-메틸페닐	341.43	342.2
4A-17	아이소퀴놀린-8-일	360.46	361.1
4A-18	2-메틸-퀴놀린-8-일	374.48	374.8
4A-19	인단-4-일	349.47	350.0
4A-20	6-플루오로-인단-4-일	367.46	368.1
4A-21	6-메틸-피리딘-2-일	324.43	325.2

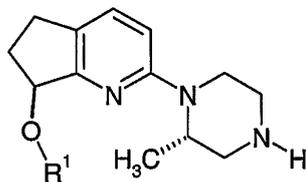
표 4B



실시예번호	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
4B-1	2-클로로페닐	343.86	344.1
4B-2	3-클로로페닐	343.86	344.1
4B-3	2-플루오로페닐	327.40	328.1
4B-4	3-플루오로페닐	327.40	328.1
4B-5	2-메틸페닐	323.44	324.1
4B-6	3-메틸페닐	323.44	324.1

실시예번호	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
4B-7	2-트라이플루오로메틸페닐	377.41	378.2
4B-8	2-시아노페닐	334.42	335.1
4B-9	3-시아노페닐	334.42	335.1
4B-10	2,5-다이플루오로페닐	345.39	346.1
4B-11	3,5-다이플루오로페닐	345.39	346.1
4B-12	2,3-다이플루오로페닐	345.39	346.1
4B-13	5-플루오로-2-메틸페닐	341.43	342.2
4B-14	2-플루오로-5-메틸페닐	341.43	342.2
4B-15	2-클로로-5-메틸페닐	357.88	358.1
4B-16	6-메틸-피리딘-2-일	324.43	325.2

표 4C



실시예번호	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
4C-1	(S) 2-클로로페닐	343.86	344.1
4C-2	(R) 2-클로로페닐	343.86	344.1

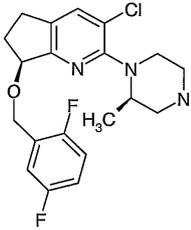
하기의 화합물들을, 염소화 단계를 상기 합성에서 N-Boc 탈보호 전에 첨가함을 제외하고, 실시예 2 및 3과 유사하게 제조하였다. 상기 염소화를 NCS 또는 당해 분야에 공지된 다른 시약들을 사용하여 수행할 수 있다.

실시예 5

3-클로로-7(S)-(2,5-다이플루오로-벤질옥시)-2-(2-(R)-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]-피리딘(5

A1)의 제조

화학식 5A1



<318>

<319>

상응하는 4-[7-(S)-(2,5-다이플루오로-벤질옥시-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘-2-일]-3-(R)-메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스터(실시에 2의 과정에 따라 제조됨, 20 mg, 0.044 밀리몰)를 아세트나이트릴 1 ml 중의 NCS(6.1 mg, 0.046 밀리몰)로 처리하였다. 상기 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하고 이어서 잔사를 예비 TLC(20% EtOAc/헥산으로 용출)에 의해 정제시켜 3-클로로-피리딘 중간체를 제공하였다. 후속적으로, 트라이플루오로아세트산(10.7 μ l, 0.14 밀리몰)을 CH_2Cl_2 0.5 ml 중의 상기로부터의 3-클로로-피리딘 화합물 용액(7 mg, 0.014 밀리몰)에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 예비 TLC(10% MeOH, 1% NH_4OH/CH_2Cl_2)에 의해 정제시켜 표제 화합물 5A1 4.3 mg(25% 2 단계 수율)을 제공하였다.

<320>

MS 계산치 = 393.9, MS+1 실측치: 394.2

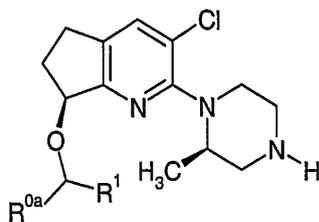
1H NMR (400M Hz, $CDCl_3$): d 7.67 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.88-7.15 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.1-2.65 (m, 9H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (m, 1H) 1.02 (d, 3H).

<321>

<322>

하기 표 5A 및 5B에 나열된 화합물들을 상업적으로 입수하거나, 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 제법을 사용하여 제조하거나, 또는 다른 중간체들에 대해 상술한 경로와 유사한 방식으로 제조한 적합한 출발 물질들을 사용하여 화합물 5A1의 합성에 대해 상술한 바와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. 라세미 중간체로부터 제조된 화합물의 경우, 상기 라세미 화합물 또는 에난티오머 풍부 화합물을 키랄팩 AD(치수 4.6 mm x 25 cm) 컬럼 상에서 분리시켰다. 이동 상은 개질제로서 TFA와 함께 헵탄 및 EtOH를 함유하였다. 유속을 1 ml/분으로 설정하였다.

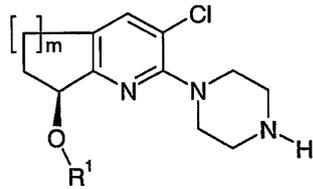
표 5A



실시에번호	R ^{0a}	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
5A-1	H	2,5-다이플루오로-페닐	393.9	394.2
5A-2	H	2-메틸-5-플루오로페닐	389.9	390.2
5A-3	H	2-메틸-5-시아노페닐	396.9	397.2

<323>

표 5B



실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
5B-1	2	2,3-클로로-페닐	412.7	413.2
5B-2	2	2-플루오로-페닐	361.8	362.4
5B-3	2	2-메틸-5-플루오로페닐	375.9	376.2
5B-4	2	3,5-다이플루오로-페닐	379.8	380.2
5B-5	2	3-플루오로-페닐	361.8	362.4
5B-6	2	2-플루오로-3-클로로페닐	396.3	397.2

실시예번호	m	R ¹	MS 계산치	MS 실측치 (M+1)
5B-7	1	2-클로로-페닐	364.3	365.2
5B-8	1	3-클로로-페닐	364.3	365.2

분석

본 발명의 실시에서 본 발명 화합물의 유용성을 하기 개시한 프로토콜들 중 하나 이상에서의 활성에 의해 입증하였다.

하기의 약어들이 사용된다.

DMEM - 들베코의 변형 이글 배지

HEPES - N-2-하이드록시에틸-피페라진-N'-2-에탄 설포네이트

EDTA - 에틸렌디아민테트라아세트산

EGTA - 에틸렌 글리콜-비스(β-아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산

PEI - 폴리에틸렌이민

DMSO - 다이메틸설폭사이드

NCS - N-클로로숙신이미드

플루오(Fluo) 4-AMTM - 형광 탐침(Molecular Probes, Inc., Eugene, OR로부터 입수할 수 있다)

퍼킨엘머TM는 퍼킨엘머 라이프 앤드 어널리티컬 사이언스 인코포레이티드(PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Boston, MA)를 지칭한다.

시그마TM는 시그마 알드리치 코포레이션(Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO)을 지칭한다.

5HT_{2c} 결합 과정

<340>

세로토닌 5HT_{2c} 결합 부위에서 화합물들의 친화성을, ³H-5HT에 대한 인간 5TH_{2c} 수용체로 형질감염시킨 스위스 3T3 마우스 세포(아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC), Manassas, VA로부터 입수할 수 있음)에서의 경쟁 결합에 의해 측정한다. 세포를 DMEM 고 글루코스 배지(수확 전 18 시간째에 10% 투석된 소 태아 혈청을 함유하는 배지로 교환한다)에서 증식시키고, 수확하고, 원심분리하고, 균질화 완충액(10 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 하기의 프로테아제 억제제를 함유한다: 벤즈아미딘(Sigma™ B 6506) 0.1 mg/ml, 바시트라신(Sigma™ B 0125) 0.1 mg/ml, 류펩틴(Sigma™ L 8511) 0.005 mg/ml, 아프로티닌(Sigma™ A 1153) 0.5 mg/ml)에 재현탁시킨다. 세포를 얼음 상의 원심분리기 튜브에서 10 분간 배양하고, 이어서 폴리트론(Polytron)™ 균질화기(Brinkman™, Westbury, NY)의 4 회 10 초 폭발을 사용하여 균질화하고, 이어서 4 °C, 1000 x g에서 10 분간 원심분리시킨다. 상등액을 조심스럽게 제거하여 새로운 원심분리기 튜브로 옮기고, 이어서 4 °C에서 25,000 x g에서 20 분간 원심분리시킨다. 상등액을 제거하여 버리고, 펠릿을 균질화 완충액에 재현탁시키고, 이어서 4 °C에서 25,000 x g에서 20 분간 원심분리시켰다. 상등액을 버리고 펠릿(세포막 함유)을 균질화 완충액에 재현탁시키고, 상기 세포막을 등분하여 -80 °C에서 동결시켰다. 상기 5HT_{2c} 수용체에 대한 시험 화합물의 결합 활성을 2 μl의 시험 화합물(100% DMSO 중의), 이어서 분석 완충액(50 mM 트리스 pH 7.7, 10 mM MgCl₂, 3 mM CaCl₂, 1 mM EDTA, 10 μM 파질라인, 0.1% 아스코르브산)으로 희석한 100 μl의 ³H-5HT(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ; 2 nM 최종 농도)에 이어서, 분석 완충액으로 희석한 100 μl의 세포막(웰 당 대략 10 μg의 세포막 단백질을 함유하는 96-웰 플레이트에서 측정하였다. 1 μM 미안세린을 사용하여 비특이적인 결합을 계산하였다. 분석 플레이트를 37 °C에서 60 분간 배양하고, 그 후에 상기 분석을 0.3% PEI에 미리 함침시킨 유니필터(UniFilter)™ 플레이트(GF/C 필터(피킨엘머™로부터)가 있음) 상에서의 여과에 의해 종료시켰다. 상기 필터플레이트를 저온 세척 완충액(50 mM 트리스, pH 7.4)으로 2회 세척하고, 이어서 건조시키고, 섬광 유체를 가하고 방사능을 왈락 마이크로베타(Wallac Microbeta)™ 플레이트 섬광 계수기(피킨엘머™)에서 측정하였다. 시험 화합물에 의한 특이적 결합의 억제% 대 시험 화합물 농도의 농도-반응 곡선을 사용하여 각 화합물에 대한 IC₅₀를 측정하고 Ki 값을 쉹-프루소프(Cheng-Prusof) 식(Ki = IC₅₀/(1+(L/Kd))), 이때 L은 결합 분석에 사용된 방사성 리간드의 농도이고 Kd는 상기 방사성 리간드를 사용한 선행 포화 연구를 근거로 한다)을 근거로 계산하였다.

<341>

5HT_{2a} 결합 측정

<342>

세로토닌 5HT_{2a} 결합 부위에서 화합물들의 친화성을 125I-DOI를 사용하여 래트 5TH_{2a} 수용체로 형질감염시킨 스위스 3T3 마우스 세포에서의 경쟁 결합에 의해 측정한다. 세포를 DMEM 고 글루코스 배지(수확 전 18 시간째에 10% 투석된 소 태아 혈청을 함유하는 배지로 교환한다)에서 증식시키고, 수확하고, 원심분리하고, 균질화 완충액(10 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 하기의 프로테아제 억제제를 함유한다: 벤즈아미딘(Sigma™ B 6506) 0.1 mg/ml, 바시트라신(Sigma™ B 0125) 0.1 mg/ml, 류펩틴(Sigma™ L 8511) 0.005 mg/ml, 아프로티닌(Sigma™ A 1153) 0.5 mg/ml)에 재현탁시킨다. 세포를 얼음 상의 원심분리기 튜브에서 10 분간 배양하고, 이어서 폴리트론™ 균질화기(Brinkman™)의 4 회 10 초 폭발을 사용하여 균질화하고, 이어서 4 °C에서 1,000 x g에서 10 분간 원심분리시킨다. 상등액을 조심스럽게 제거하고 새로운 원심분리 튜브로 옮기고, 이어서 4 °C에서 25,000 x g에서 20 분간 원심분리시켰다. 상등액을 제거하여 버리고, 펠릿을 균질화 완충액에 재현탁시키고, 이어서 4 °C에서 25,000 x g에서 20 분간 원심분리시켰다. 상등액을 버리고 펠릿(세포막 함유)을 균질화 완충액에 재현탁시키고, 상기 세포막을 등분하여 -80 °C에서 동결시켰다. 상기 시험 화합물의 결합 활성을 2 μl의 시험 화합물(100% DMSO 중의), 이어서 분석 완충액(50 mM HEPES pH 7.4, 0.5 mM EDTA, 0.5 mM EGTA, 37.5 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂)으로 희석한 100 μl의 [¹²⁵I]-DOI(카탈로그 번호 NEX255, 피킨엘머™ 라이프 사이언스; 0.1 nM 최종 농도)에 이어서, 분석 완충액으로 희석한 100 μl의 5HT_{2a}-발현 세포막을 함유하는 96-웰 플레이트에서 측정하였다. 1 μM 미안세린을 사용하여 비특이적인 결합을 계산하였다. 분석 플레이트를 37 °C에서 60 분간 배양하고, 그 후에 상기 분석을 0.3% PEI에 미리 함침시킨 유니필터™ 플레이트(GF/C 필터(피킨엘머™로부터)가 있음) 상에서의 여과에 의해 종료시켰다. 상기 필터플레이트를 저온 세척 완충액(50 mM 트리스, pH 7.4)으로 2 회 세척하고, 이어서 건조시키고, 섬광 유체를 가하고 방사능을 왈락 마이크로베타™ 플레이트 섬광 계수기(피킨

엘머™)에서 측정하였다. 시험 화합물에 의한 특이적 결합의 억제% 대 시험 화합물 농도의 농도-반응 곡선을 사용하여 각 화합물에 대한 IC₅₀를 측정하고 Ki 값을 쉹-프루소프(Cheng-Prusof) 식($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_d))$), 이때 L은 결합 분석에 사용된 방사성 리간드의 농도이고 Kd는 상기 방사성 리간드를 사용한 선행 포화 연구를 근거로 한다)을 근거로 계산하였다.

<343> **5HT_{2b} 결합 과정**

<344> 인간 5HT_{2b} 수용체에 대한 화합물들의 친화성을 상기 5HT_{2b} 수용체를 발현하도록 가공한 테트라사이클린 작동유전자(Flp-In Trex 시스템 - Invitrogen)를 함유하는 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 제조한 세포막을 사용하여 경쟁 결합에 의해 측정한다. 세포막을 1 μM 독시사이클린의 존재 하에서 미리 18 시간 동안 투석시킨 송아지 태아 혈청(FBS) 중에서 배양한 세포로부터 제조하고, 상기 세포막을 -80 °C에서 보관하였다. 상기 세포막을 제조하기 위해서, 세포를 플라스크로부터 원심분리에 의해 수확하고, 이어서 얼음 상의 균질화 완충액(10 mM HEPES, pH 7.5, 0.25 M 슈크로스, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 하기의 프로테아제 억제제를 함유한다: 벤즈아미딘 (Sigma™ B 6506) 0.1 mg/ml, 바시트라신(Sigma™ B 0125) 0.1 mg/ml, 류벵틴(Sigma™ L 8511) 0.005 mg/ml, 아프로티닌(Sigma™ A 1153) 0.5 mg/ml)에 재현탁시킨다. 세포를 얼음 상의 원심분리기 튜브에서 10 분간 배양하고, 이어서 폴리트론™ 균질화기(Brinkman™)의 4 회 10 초 폭발을 사용하여 균질화하고, 이어서 4 °C에서 1,000 x g에서 10 분간 원심분리시킨다. 상등액을 조심스럽게 제거하고 새로운 원심분리 튜브로 옮기고, 이어서 4 °C에서 25,000 x g에서 20 분간 원심분리시켰다. 상등액을 제거하여 버리고, 펠릿을 균질화 완충액에 재현탁시키고, 이어서 4 °C에서 25,000 x g에서 20 분간 원심분리시켰다. 상등액을 버리고 펠릿(세포막 함유)을 균질화 완충액에 재현탁시키고, 상기 세포막을 등분하여 -80 °C에서 동결시켰다. 상기 결합 분석을 2 μl의 시험 화합물(100% DMSO 중의), 이어서 분석 완충액(50 mM 트리스 pH 7.4, 4 mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산)으로 희석한 100 μl의 ³H-LSD(3 nM 최종 농도)을 함유하는 96-웰 플레이트에서 확립시킨 다음, 5HT_{2b}-발현 세포로부터의, 분석 완충액으로 희석한 100 μl의 세포막(대략 15 μg의 세포막 단백질)을 첨가하였다. 1 μM 미안세린을 사용하여 비특이적인 결합을 계산하였다. 분석 플레이트를 37 °C에서 60 분간 배양하고, 그 후에 상기 분석을 0.3% PEI에 미리 함침시킨 96-웰 유니필터™ 플레이트(GF/C 필터(퍼킨엘머™로부터)가 있음) 상에서의 여과에 의해 종료시켰다. 상기 필터플레이트를 저온 세척 완충액(50 mM 트리스, pH 7.4)으로 2회 세척하고, 이어서 건조시키고, 섬광 유체를 가하고 방사능을 왈락 마이크로베타™ 플레이트 섬광 계수기(퍼킨엘머™)에서 측정하였다. 시험 화합물에 의한 특이적 결합의 억제% 대 시험 화합물 농도의 농도-반응 곡선을 사용하여 각 화합물에 대한 IC₅₀를 측정하고 Ki 값을 쉹-프루소프(Cheng-Prusof) 식($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_d))$), 이때 L은 결합 분석에 사용된 방사성 리간드의 농도이고 Kd는 상기 방사성 리간드를 사용한 선행 포화 연구를 근거로 한다)을 근거로 계산하였다.

<345> 결합 분석에서 효능의 측정은 상기 수용체의 활성 부위로부터 또 다른 화합물을 치환시키는 화합물의 능력을 가리킨다. 즉, 결합 분석은 시험 화합물이 상기 수용체를 활성화시키거나 그의 활성화를 차단하는 능력에 대한 정보가 아닌, 상기 화합물의 상기 수용체와 상호작용하는 능력에 대한 정보를 제공한다. 반면, 작용성 분석은 선행 결합의 결과로서 화합물이 수용체를 활성화시키거나 상기 수용체의 활성화를 차단함을 가리킬 수 있다. 상기 수용체의 활성화 또는 활성화의 봉쇄는 리간드의 생리 활성을 유도하는 것이다. 수용체에서의 작용물질 활성화 및 수용체에서의 길항물질 활성화는 서로 완전히 다르며 매우 상이하고, 종종 상반되는 약물 반응을 유도한다. 결과적으로, 하기의 분석은 활성화 방식에 대한 유용한 정보를 제공한다.

<346> **작용성 분석**

<347> **생체 외 작용성 분석**

<348> r-5HT_{2c}, r-5HT_{2a}, h-5HT_{2c}, h-5HT_{2a}를 발현하는 스위스 3T3 세포, 또는 Tet-유도성 h-5HT_{2b}(G□16과 동시 발현) 수용체를 발현하는 CHO 세포를 384 웰 흑색/투명 콜라겐 코팅된 플레이트에서 5HT_{2c} 및 5HT_{2a} 세포의 경우 12,500 세포/웰, 및 5HT_{2b} 세포의 경우 25,000 세포/웰의 밀도로 시딩한다. 모든 세포를 10% 소 태아 혈청이 보충된 배양 배지에서 증식시켰다. 24 시간 후에 배양 배지를 10% 투석된 혈청이 보충된 배지로 대체하였다. 5HT_{2b} 세포를 투석된 혈청이 있는 배양 배지에서 1 μg/ml 독시사이클린의 존재 하에서 유도하였다. 24 시간 후에 세포를 CO₂ 배양기에서 37 °C에서 75 분간 프로베니시드(2.6 mM)의 존재 하에 혈청 비 함유 DMEM 중의 칼슘

민감성 염료, 플루오 4-AMTM(플루론산을 함유하는 DMSO 중에 용해된 4 μM)와 배합한다. 결합되지 않은 염료를 EMBLA 세포 세척기(최종 부피 30 μl)를 사용하여 프로베니시드(2.6 mM)를 함유하는 HEPES-완충액으로 3 회 세척함으로써 제거한다.

<349> 플레이트들을 개별적으로 형광측정 영상화 플레이트 판독기(Molecular Devices Corporation)로부터 입수할 수 있는 FLIPR 384TM에 가하고 형광 측정을 90 초의 기간에 걸쳐 매 2 초마다 수행한다. 시험 화합물 첨가를 20 초의 기준선 기록 후에 모든 384 웰들에 동시에 수행한다. 농도-반응 곡선을 XLDA를 사용하여 생성시키고 작용물질 효능을 10 μM 5-HT(100%로서 간주됨)에 대한 반응%로서 생성시킨다. 길항물질 효능(작용성 Ki)의 평가는 5-HT에 대한 시험 화합물 반응의 억제(5-HT_{2c} 및 5HT_{2b}의 경우 10 nM 및 5-HT_{2a}의 경우 50 nM)를 측정하고 쉐프 루소프 식을 적용하여 수행한다.

<350> 본 발명의 화합물들은 1,000 nM 미만 및 0.1 nM 초과인 인간 5-HT_{2c} 수용체들에 대한 결합 Ki를 갖는다. 본 발명의 화합물들은 전형적으로는 500 nM 미만의 결합 Ki를 갖고 세로토닌 수용체 2c 작용물질 활성을 나타낸다.

<351> 바람직한 화합물은 200 nM 미만의 인간 5-HT_{2c} 수용체에서의 결합 Ki를 갖는다. 보다 바람직한 화합물은 100 nM 미만의 결합 Ki를 갖는다.

<352> 본 발명의 화합물은 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2b} 수용체에서 충분한 작용물질이 아니다. 상기는 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2b} 수용체에서 길항물질이거나 또는 약한 부분 작용물질이다. 또한, 본 발명의 화합물은 5-HT_{2c} 수용체에 대해 양호한 선택성을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 5-HT_{2a} 및/또는 5-HT_{2b}에 대해 관찰된 경우보다 훨씬 더 큰 5-HT_{2c}에 대한 작용물질 효능(보다 낮은 EC₅₀) 또는 5-HT_{2a} 및/또는 5-HT_{2b}에서의 작용물질 활성의 결여 덕분에, 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2b} 보다 5-HT_{2c}에 대해 작용상 선택적이다.

<353> 본 발명의 화합물들 중 일부는 하기와 같은 수용체 결합 데이터를 갖는 것으로 밝혀졌다.

실시에 번호	2cKi (nM)	2aKi (nM)	2bKi (nM)
1A-37	26.6	25.0	159
2A-4	6.9	33.9	803
3A-79	12.9	43.9	332
3A-76	3.0	2.8	53
3A-83	17.9	46.8	145
4A-4	5.11	4.14	21
5B-6	5.82	7.11	12

<354>

비만증 및 관련 장애

<355>

자발적인 음식물 섭취

<356>

<357> 하기의 선별을 사용하여 스프래그-다우리 래트에서 자발적인 음식물 섭취를 억제하는 시험 화합물의 효능을 평가한다.

<358> 수컷 스프래그 다우리 래트를 찰스 리버 레보라토리즈 인코포레이티드(Wilmington, MA)로부터 얻을 수 있다. 상기 래트를 개별 수용하고 분말 사료를 먹인다. 상기를 12 시간 명/암 주기로 유지시키고 물과 먹이를 자유롭게 공급한다. 상기 동물을 시험 수행 전 1 주일의 기간 동안 동물 사육장에 순응시킨다. 래트를 상기 연구 30 시간 전에 개별적인 시험 우리로 옮긴다. 상기 래트에게 시험 화합물 또는 비히클만(화합물 없음)을 암 주기 개시 전 15 내지 30 분째에 투여한다. 상기 시험 화합물을 화합물에 따라 0.1 내지 100 mg/kg의 범위로 투여한다. 표준 비히클은 수중 0.5% (w/v) 메틸셀룰로스 또는 30% β-사이클로덱스트린이며 표준 투여 경로는 경구이다. 그러나, 필요에 따라 상이한 비히클 및 투여 경로를 사용하여 다양한 화합물들을 도모한다.

<359> 먹이 섭취를 자동화된 콜럼버스 인스트루먼트(Columbus Instruments) 시스템(Columbus, Ohio)을 사용하여 모니터링한다. 개별적인 래트 먹이 섭취를 12 시간 이상 동안, 투여 시에 출발하여 10 분 간격으로 연속 기록한다. 화합물 효능을 상기 화합물 처리된 래트의 먹이 섭취 패턴을 비히클과 비교하여 측정한다.

정신분열증 및 관련 장애

<360>

<361> 본 발명의 화합물은 정신분열증 및 관련 장애의 치료에 유용하다. 상기 활성은 잘 확립된 과정을 사용하여 모

델에서 입증될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 다수의 정신병 치료 활성 예견 표준 행동 시험으로 평가할 수 있다. 예를 들어 마우스에서 아포모르핀-유발된 기는 행동 및 저체온증(예를 들어 Moore, N.A. et al. Psychopharmacology 94(2), 263-266(1988), 및 96,539(1988) 참조). 조건부 회피 반응(CAR의 억제)은 주로 도파민 수용체 봉쇄를 통해 작용하는 신경이완제를 시험하기 위해 개발된, 잠재적인 정신병치료 활성을 갖는 약물의 검출에 사용되는 전통적이고 유효한 시험이었다. 유사하게, d-amphetamine 운동성(d-amphetamine에 의해 생성된 도파민 수용체 봉쇄를 나타내는 증가된 활성의 길항작용) 및 PCP 운동성(비 경쟁적인 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항물질; 펜사이클리딘(PCP)에 의한 도파민 신경 기능의 활성화에 의해 생성된 증가된 활성의 길항작용) 분석에서의 효과를 사용하여 정신병치료 활성을 예견할 수 있다. 본 발명의 하나 이상의 화합물은 하기의 프로토콜에서 활성이 있는 것으로 입증되었다.

<362> 운동 & 자극제 유발된 운동 활동

<363> 운동 활동 상자는 방음 캐비닛으로 둘러싸인 48 개의 개별적인 플렉시유리 행동 챔버(30 cm x 30 cm)로 이루어진다. 각 캐비닛 중의 하나의 10 와트 전구는 24 시간 타이머에 의해 조절되어 상기 행동이 목적하는 임의의 명/암 주기로 유지되게 한다. 상기 플렉시유리 챔버에는 사분된 격자 플로어가 있고 상기 챔버의 4 개의 벽 모두에 상기 플로어로부터 7 cm 떨어져 금속 터치플레이트가 배치되어 있다. 수평 운동 활동을 동물이 상기 챔버 내에서 하나의 사분면으로부터 또 다른 사분면으로 횡단하는(cross-over) 수로서 측정한다. 상기 동물이 일어서고(곧추서고) 상기 금속 터치플레이트를 접촉하는 경우, 이는 수직 운동 활동으로서 컴퓨터에 의해 기록된다.

<364> 환자들을 실험 전에 챔버에 밤새(약 15 시간) 둔다. 다음날 각각의 동물을 중량측정하고 시험 화합물로 처리하고 이어서 바로 상기 시험 챔버로 돌려보낸다. 지정된 예비처리 시간에, 환자들을 상기 시험 챔버로부터 회수하여 펜사이클리딘 하이드로클로라이드(3.2 mg/kg, 피하) 또는 d-amphetamine 설페이트(1 mg/kg, 피하)로 처리하고 이어서 바로 상기 시험 챔버로 돌려보낸다. 수평 이동(횡단)을 3 시간 시험 기간 동안 컴퓨터에 의해 기록한다.

<365> 자발적인 운동 활동을 측정하기 위해서, 각각의 동물을 체중 측정하고 상기 활동 상자에 넣기 1 시간 전에 시험 화합물로 처리한다. 상기 시험은 항상 상기 화합물의 효과를 상기 동물의 가장 활동적인 시간 동안 관찰할 수 있도록 가능한 한 암주기 후에 바로(4 pm) 시작한다. 상기 장치는 12 시간 주기 동안 밤새 데이터를 수집하도록 프로그램화된다.

<366> 상기 컴퓨터는 주어진 간격으로 통계학적 분석을 수행하도록 프로그램화된다. 일방 ANOVA를 사용하여 치료로 인한 차이가 존재하는지의 여부를 결정하고 Dunnett의 중복 범위 시험을 수행하여 대조군과 실험 그룹간의 차이를 측정한다. 일정 간격 후에 작동하도록 된 데이터(횡단수)를 개별적으로 분석하고 상기 실험 기간 동안 누적 분석한다.

<367> 조건부 회피 반응

<368> 수컷 CF 래트(Charles River, Fisher-344 주)를 모든 실험에 사용한다. 중량은 시험 시에 대략 350 내지 400 그램이다. 동물들을 환경 조절된 동물 숙소(명/암-4am/4pm)에서 우리당 2마리씩 수용한다. 조건부 회피 서틀 챔버는 8 개의 개별적인 플렉시유리 행동 챔버(Coulbourn InstrumentsTM)로 이루어지고, 각각은 단두대 문에 의해 양쪽으로 나뉘어지며, 소음 차단 캐비닛으로 둘러싸여 있다. 상기 플렉시유리 챔버에는 금속 격자 플로어가 구비되어 있으며, 여기에는 변경/일정 전류 충격기가 장착되어 있다.

<369> 래트를 상기 챔버의 반대쪽으로 이동시킴으로써 발충격(1.5 밀리암페어, 하우스라이트, 퀘 라이트의 작동 및 상기 단두대 문의 개방에 의해 5 초간 선행된다)의 개시를 피하도록 훈련시킨다. 매일의 기간당 30 회의 시도를 완료하고, 회피(최대 30), 탈출(최대 30), 탈출 실패(최대 30), 회피 잠복기(최대 5 초), 탈출 잠복기(최대 10 초), 및 적응 횡단(상기 시도의 개시 전 5 분간의 횡단 회수, 암실)을 컴퓨터 프로그램에 의해 기록한다. 시도 간 간격은 폐쇄된 단두대 문에 의해 30 초이다. 래트가 하나의 기간 동안 80% 회피 기준에 도달한 경우 약물 처리(기간 전 30 분째, 피하)를 시작한다. 시험을 상기 명/암 주기의 기간에서 명주기, 전형적으로는 8am 내지 10am 동안 수행한다.

<370> 비히클 처리는 매주 하루 수행하고 통계학적 분석을, 다른 날들에서의 각각의 약물 처리 대 그 주의 비히클 처리를 비교하여 수행한다. 시험을 명/암 주기의 기간 중 암 주기 동안, 전형적으로는 8am 내지 10am 동안 수행한다. 데이터를 분석한 다음 t-시험을 사용하여 스프레드시트로 가져온다.

<371> 불안증 및 관련 장애

- <372> 불안증 및 관련 장애의 치료에 대한 본 발명 화합물의 활성을 잘 확립된 과정을 사용하여 모델에서 입증할 수 있다. 예를 들어, 하기의 모델을 사용할 수 있다.
- <373> **급성 스트레스 관련 소뇌 cGMP 분석**
- <374> 급성 스트레스 과정:
- <375> 19 내지 22 g 중량의 CF-1 마우스(Charles River Laboratories)를 시험 1 주일 전에 주문하고 상기 실험 전 2 일간 스트레스 관련 변화가 기준 cGMP 수준으로 감소하도록 처리한다. 동물들을 먹이와 물에 자유롭게 접근시키면서 온도 및 습도 조절된 방에서 12 시간 명:암 스케줄(6a-6p)로 수용한다.
- <376> 투여 후(전형적으로는 약물에 따라 30 내지 60 분) 스트레스 받은 동물을 강철 격자 플로어가 있는 쿨본(Coulbourn) 챔버에 넣고 1 mA에서 10 초간 충격을 준다. 상기 스트레스 요인에 이어서 바로 마우스를 플라스틱 감금 튜브에 넣고 켈랑 무어 메타보스탯(Gerling-Moor Metabostat)을 사용하여 머리에 집중된 극초단파 광선(0.9 초 동안 2.0 kW)을 사용하여 죽인다. 이어서 소뇌를 신속히 회수하고, 액체 질소 중에서 급속 동결시키고, 상기 cGMP 분석 전에 -80 °C에서 보관한다. 스트레스 받지 않은 동물을 그의 수용 우리로부터 직접 취하여, 극초단파 조사에 의해 죽이고 동일하게 처리한다.
- <377> cGMP 분석:
- <378> 소뇌 전체를 칭량하고 이어서 각각 약 15 초 동안 15,000 rpm에서 브링크만 폴리트론을 사용하여 dd-수 중의 1% 과염소산 1 ml 중에 균질화시키고, 모든 샘플들이 균질화될 때까지 얼음 상에 둔다.
- <379> 이어서 샘플을 85C 수욕에 5 분간 넣고, 4 °C에서 15 분간 2500 x g에서 원심분리시키고, 상등액 약 0.5 ml을 분석을 위해 수거한다.
- <380> 상등액을 0.05 M 나트륨 아세테이트 완충액(pH 5.8)으로 1:5 희석한다. 모든 다른 분석 단계들을 cGMP EIA 키트(Amersham Biosciences) 제조사의 지시에 따라 진행한다. 희석된 샘플을 처리된 96-웰 플레이트에서 밤새 배양하고 그 다음날 처리한다. 샘플을 450 nm 광학 파장에서 판독하고 동일한 실험에서 생성된 표준 곡선을 사용하여 pmol cGMP/mg 조직으로 전환한다.
- <381> 성 기능장애
- <382> **MED의 치료**
- <383> 본 발명의 화합물을 하기 개시한 방법에 따라 의식이 있는 수컷 래트에서 음경 해면 내압(ICP)의 효과에 대해 선별할 수 있다.
- <384> ICP 프로토콜:
- <385> 해면 내압(ICP)을 원격측정 기록을 사용하여 상기 의식이 있는 래트에서 측정할 수 있다. 카테터를 수술에 의해 음경 해면체에 이식한다. 상기 카테터의 끝을 상기 동물 내에서 상기 동물로부터의 정보를 감지하고, 처리하고 디지털로 전송하는 장치에 연결시킨다. 수신기는 상기 이식물로부터의 라디오 주파수 신호를 디지털 펄스 스트림으로 전환시키며, 상기 스트림은 데이터 수집 시스템에 의해 판독될 수 있다. 상기 PC 기계 시스템은 상기 동물로부터 원격측정된 데이터를 수집한다.
- <386> 수술: 0.5 리터/분의 산소 및 1 리터/분의 산화 질소의 캐리어 기체 중의 5% 아이소플루란(등록상표)을 사용하여 일반적인 마취를 유도하고 마취의 유지를 위해 2% 아이소플루란으로 감소시켜 마취를 유지시킨다. 마취의 유도 시, 수술 당일의 끝 및 수술 후 제1일 아침에 카프로펜(Rimadyl(등록상표) Lagre Animal Injection, 50 mg/ml, Pfizer Animal Health) 5 mg/kg을 피하(s.c.) 투여하여 통증과 불편함을 최소화한다.
- <387> 음경 해면체 탐침의 이식:
- <388> 복부 피부를 면도하고 음경과 하부 음낭 둘레 영역이 포함되도록 연장한다. 상기 면도된 영역을 닦고 소독한다. 상기 래트를 등을 대고 눕힌다. 대략 2 cm 미부에 있는 상기 음경의 외부 기부로부터 중심선을 절개한다. 상기 음경의 내부 구조를 배치하여 노출시키고 해면 음경체를 확인한다. 대략 4 cm 길이로 중심선 개복수술을 수행하여 복강에 접근한다. 적합한 투관침과 캐놀라를 사용하여, 어떠한 내부 기관의 손상도 없도록 조심하면서 미부 절개를 통해 복벽을 관통한다. 상기 이식체를 미부쪽으로 배향된 카테터를 사용하여 상기 복강에 놓고 상기 카테터 팁을 사전에 놓인 캐놀라를 통해 상기 체벽에 통과시킨다. 변형된 3 mm 팁을 갖는 모델 TA11PA-C40, 8 mm 카테터 이식물(Data Sciences International Inc.)을 사용할 수 있다. 상기 이식체를 비 흡

수성 봉합사를 사용하여 상기 복벽에 고정시키고 상기 복부 절개선을 부분 봉합한다. 상기 음경의 끝을 두개 쪽으로 잡고 상기 미부 절개선을 말아넣어 수술 시야를 최적화한다. 주변 조직으로부터의 상기 음경의 내부 구조 약 10 mm를 조심스럽게 단리한다. 상기 음경 해면체를 한쪽으로 조심스럽게 접어 상기 음경 해면체에 접근한다. 변형된 오버 더 니들 카테터를 사용하여 상기 음경 해면체에 접근하여 막을 뚫는다. 상기 카테터 팁을 미리 놓인 카테터를 통해 도입하고 완전히 삽입될 때까지 진행시킨다. 상기 접근 카테터를 조심스럽게 제거하고 적합한 조직 접착제를 상기 삽입 부위에 적용시킨다. 누출에 대해 관찰한다. 적합한 흡수성 봉합사를 사용하여 봉합하기 전에 상기 미부 절개선 중의 피하 지방층을 봉합한다. 대략 5 ml의 따뜻한 염수를 상기 복부 절개선을 통해 주입하고 상기 중심 절개선을 완전히 봉쇄한다. 상기 피부 절개선을 적합한 흡수성 봉합사로 봉합한다.

<389> 수술 후 살핌:

<390> 수술 후 7일 이상 동안 매일 음식물 및 물 섭취량을 측정하고 체중을 모니터링하며, 이어서 매주 2 내지 3 회 수행한다. 수술 후 3일간 마시는 물에 렉테이드(Lectade)(등록상표)(Pfizer Animal Health)를 제공한다. 래트를 단독으로 수용하고, 수술 후 5 일간 역 명/암 조건으로 이동시킨다. 수의사(또는 대리인)를 지정하여 수술 후 2일간 타당성 증서를 발행하도록 한다. 수술 7일 후 래트를 실험적으로 사용하기 시작한다.

<391> 실험 과정:

<392> 역 명/암 조건을 갖는 방에서 실험을 수행한다. 실험일에, 래트를 수신 패드(PhysioTel(등록상표) 모델 RPC-1, Data Sciences International Inc.) 상의 수용 우리에 넣고 대략 1 시간 동안 순응하도록 둔다. 상기 래트가 음식물과 물에 자유롭게 접근하도록 한다. 대략 5 분간 해면 내압(ICP)의 기준선 판독을 수행한다. 상기 데이터를 플로피 디스크를 통해 엑셀 스프레드시트로 옮긴다. 상기 래트에게 화합물을 피하로 또는 경정맥 카테터(JVC)를 통해 주입한다. 상기 JVC를 사용하는 경우, 투여 후 평균 염수를 사용하여 플라싱시키고 염수/글루코스 차단 용액으로 밀봉시킨다. 화합물 투여와 ICP 측정 간의 간격을 시험 화합물로 변화시킬 것이다. 피하 주입 후 30 내지 60 분의 간격이 양호한 지침이다. 상기 시험 화합물을 염수 중 50% β-사이클로덱스트린에 용해시킨다. 상기를 5 내지 10 mg/kg의 용량으로 피하(s.c.) 투여한다. 아포모르핀 하이드로클로라이드 반수화물(Sigma™ A-4393) 60 μg/kg(피하)을, 상기가 발기 전 성질을 가지므로 양성 대조군으로서 사용한다. ICP를 주입 후 30 분째에 출발하여 15 분의 기간에 걸쳐, 즉 30 내지 35 분간 기록하고 각각 주입 후 60 분째 및 주입 후 120 분째에 시작하여 2 회 추가 15 분의 기간 동안 반복한다. ICP를 15분간 기록한다. 상기 수신 패드로부터의 신호를 데이터 교환 매트릭스(등록상표) 및 따라서 소프트웨어(Dataquest ART(등록상표) 포착 시스템, Data Sciences International Inc.)로 공급한다. 상기 데이터를 플로피 디스크를 통해 분석용 엑셀 스프레드시트로 이동시킨다.

<393> MED의 치료를 위한 PDE5 억제제와의 병행

<394> 마취된 토끼 발기 모델에서의 음경 해면 내압(ICP)에 대한 본 발명 화합물의 PDE5 억제제(PDE5i)와의 병행 투여 효과를 하기 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

<395> 실험 프로토콜

<396> 수컷 뉴질랜드 토끼(~2.5 kg)를 안면 마스크를 통해 산소 흡입을 유지시키면서 메데토미딘(Domitor(등록상표)) 0.5 mg/kg(근육 내) 및 케타민(Vetalar(등록상표)) 0.25 mg/kg(근육 내)의 조합을 사용하여 미리 약물 치료한다. 상기 토끼를 인공호흡기에 연결된 꺾이지 않은 포르텍스(Portex)™ 기관지 내 튜브 3 ID(내부 직경)를 사용하여 기관절개하고 대략 18 내지 20 ml의 주기적으로 변하는 부피 및 10 cm H₂O의 최대 기도 압과 함께 30 내지 40 호흡/분의 호흡속도를 유지시킨다. 이어서 마취제를 아이소플루란(등록상표)으로 교환하고 호흡을 O₂를 사용하여 2 리터/분으로 속행시킨다. 우측 모서리 귀 정맥을 23G 또는 24G 카테터를 사용하여 캐놀러를 꽂고 락테이트화된 링거액을 0.5 ml/분으로 관류시킨다. 상기 토끼를 침습 수술 중에 3% 아이소플루란으로 유지시키고 마취의 유지를 위해 2%로 떨어뜨린다. 좌측 경정맥을 노출시키고, 단리하고 이어서 약물 및 시험 화합물의 주입을 위해 PVC 카테터(17 게이지/17G)로 캐놀러를 꽂는다.

<397> 상기 토끼의 좌측 살 영역을 면도하고 허벅지를 따라 대략 5 cm 길이로 수직 절개를 수행한다. 대퇴부 정맥 및 동맥을 노출시키고, 단리하고 이어서 약물 및 화합물의 주입을 위해 폴리비닐클로라이드(PVC) 카테터(17G)로 캐놀러를 꽂는다. 상기 대퇴부 동맥에 반복해서 캐놀러를 꽂아, 상기 카테터를 상기가 복부 대동맥에 도달하도록 10 cm 깊이로 삽입한다. 상기 동맥 카테터를 골드(Gould) 시스템에 연결시켜 혈압을 기록한다. 혈액 기체 분

석용 샘플을 또한 상기 동맥 카테터를 통해 취한다. 수축기압 및 확장기압을 측정하고, 식 (확장기압 x 2 + 수축기압)/3을 사용하여 평균 동맥압을 계산한다. 심박수를 맥박 산소 측정기 및 포-네-마(Po-ne-mah) 데이터 획득 소프트웨어 시스템(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 통해 측정한다.

<398> 복부 중심선을 복강 내로 절개한다. 상기 절개선은 치골 바로 위 약 5 cm 길이다. 지방과 근육을 무디게 절개하여 체강으로 내려가는 하복부 신경을 드러낸다. 상기 치골 위에 놓인 대퇴부 정맥과 동맥을 손상시키지 않도록 상기 치골벽의 측부 신경을 단힌 채로 유지시키는 것은 필수적이다. 좌골 및 골반 신경은 보다 깊이 놓여 있으며 상기 토끼의 등 쪽을 추가로 절개한 후에 위치가 보인다. 일단 좌골신경을 확인하면, 골반 신경은 쉽게 찾는다. 골반 신경이란 용어는 막연하게 적용되며; 환자에 대한 해부학 책에는 상기 신경을 충분히 상세히 정의하지 못하고 있다. 그러나, 상기 신경의 자극은 해면 내압 및 해면 혈류, 및 상기 골반 부위의 신경분포의 증가를 일으킨다. 상기 골반 신경을 주변 조직으로부터 분리시켜 하버드(Harvard) 양극 자극 전극을 상기 신경 주위에 놓는다. 상기 신경을 가볍게 들어올려 약간의 장력을 제공하고, 이어서 상기 전극을 적소에 고정시킨다. 대략 1 ml의 파라핀 경유를 상기 신경과 전극 주위에 놓는다. 이는 상기 신경에 대한 보호 윤활제로서 작용하며 상기 전극의 혈액 오염을 방지한다. 상기 전극을 그래스(Grass) S88 자극기에 연결한다. 상기 골반 신경을 하기의 매개변수들을 사용하여 자극한다: 5V, 펄스 폭 0.5 ms, 자극 지속기간 20 초, 진동수 16 Hz. 상기 신경을 매 15 내지 20 분마다 자극하는 경우 재현가능한 반응을 획득한다. 상기 매개변수들을 사용한 여러 번의 자극을 수행하여 평균 대조 반응을 확립한다. 시험하려는 화합물(들)을 경정맥을 통해 15 분 연속 자극 주기를 허용하는 하버드 22 주입 펌프를 사용하여 주입한다. 상기 음경 주위의 피부 및 결합 조직을 제거하여 음경을 노출시킨다. 카테터 세트(Insyte-W, Becton-Dickinson 20 게이지 1.1 x 48 mm)를 백색 막을 통해 좌측 해면 음경체 공간 내로 삽입하고 바늘을 제거하여 가요성 카테터를 남긴다. 상기 카테터를 압력 변환기(Ohmeda 5299-04)를 통해 골드 시스템에 연결하여 해면 내압(ICP)을 기록한다. 일단 해면 내압이 정해지면, 상기 카테터를 베티본드(Vetbond, 조직 접착제, 3M)를 사용하여 적소에 밀봉시킨다. 심박수를 맥박 산소 측정기 및 포-네-마 데이터 획득 소프트웨어 시스템(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 통해 측정한다.

<399> 해면 내 혈류를 포-네-마 데이터 획득 소프트웨어(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 사용하여 상기 유량계로부터 직접 수로서 기록하거나 또는 골드 차트 기록기 자취로부터 간접적으로 기록한다. 눈금화는 상기 실험의 시작시에 정한다(0 내지 125 ml/분/100 g 조직).

<400> 모든 데이터를 평균 ± s.e.m(상기 평균의 표준 오차)으로서 기록한다. 스튜던츠 t-시험을 사용하여 의미 있는 변화를 확인한다. 상기 시험 화합물들을 염수 중의 50% β-사이클로덱스트린에 용해시킨다. 상기를 5 내지 10 mg/kg의 용량으로 피하 투여한다.

<401> 앞서 개시한 프로토콜을 사용하여 ICP에 대한 유리한 효과를 본 발명의 화합물(5 내지 10 mg/kg 피하)과 PDE5(3-에틸-5-{5-[4-에틸피페라지노]설포닐-2-프로폭시페닐}-2-(2-피리딜메틸)-6,7-다이하이드로-2H-피라졸로 [4,3-d]피리미딘-7-온(WO98/491066에 개시된 바와 같다)(1 mg/kg 정맥 내)의 선택적인 억제제의 동반 투여에 대해 입증할 수 있다. PDE5 억제제와 본 발명 화합물의 동반 투여에 대한 다수의 임상적 이점들을 알 수 있다. 상기와 같은 이점은 다른 MED 단독요법에 반응하지 않는 MED 하위 그룹을 치료하는 증가된 효능과 기회를 포함한다.

<402> **FSAD의 치료**

<403> 세로토닌 5HT_{2c} 수용체 작용물질은 성적으로 각성된 마취된 토끼 모델에서 여성 생식기 혈류의 골반 신경 자극된 증가를 강화시키는 것으로 공지되어 있다.

<404> 통상적인 성 각성 반응은 성 흥분 중에 관찰되는 다수의 생리학적 반응들로 이루어진다. 이러한 변화, 예를 들어 질, 음순 및 음핵 충혈은 질 혈류의 증가로부터 발생한다. 충혈은 혈장 변환을 통한 증가된 질 윤활, 증가된 질 탄성(질 평활근의 이완) 및 질 및 음핵 감도의 증가를 이끈다.

<405> 여성 성 각성 장애(FSAD)는 폐경 전, 근처 및 후(±HRT) 여성의 40% 이하가 걸리는 매우 만연된 성 장애이다. FSAD의 주요 영향은 감소된 생식기 충혈 또는 팽창이며, 이는 그 자체가 질 윤활의 결여 및 만족스러운 생식기 감흥의 결여로 나타난다. 부차적인 영향은 감소된 성욕, 성교통 및 오르가슴에 도달하기 어려움이 있다. FSAD의 가장 흔한 원인은 감소된 질, 음순 및 음핵 충혈로부터 발생하는 감소된 생식기 혈류이다(Berman, J., Goldstein, I., Werbin, T. et al.(1999a)). 여성 성 반응의 생리학적 매개변수들에 대한 실테나필의 영향을 평가하기 위한 크로스오버된 이중 맹검 위약 조절된 연구. J. Urol., 161, 805; Goldstein, I. & Berman,

J.R.(1998). 혈관성 여성 성 기능장애: 질 충혈 및 음핵 발기 기능부전 증후군. Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90; Park, K., Goldstein, I., Andry, C. et al.(1997). 혈관성 여성 성 기능장애: 질 충혈 기능부전 및 음핵 발기 기능부전에 대한 혈류역학 토대. Int. J. Impotence Res., 9, 27-37; Werbin, T., Salimpour, P., Berman, L., et al.(1999). 성적으로 자극된 여성에서 생식기 혈류에 대한 성 자극과 연령의 영향. J. Urol., 161. 688).

<406> 본 발명에서 설명한 바와 같이, 본 발명은 생식기 혈류를 향상시킴으로써, FSAD를 앓고 있는 여성의 통상적인 성 각성 반응을 복원시키거나 강화시키기 위한 수단을 제공한다. 하기는 상기와 같은 반응의 시험 방법을 개시한다.

<407> **FSAD 방법**

<408> 수컷 뉴질랜드 토끼(~2.5 kg)를 안면 마스크를 통해 산소 흡입을 유지시키면서 메테토미딘(Domitor(등록상표)) 0.5 mg/kg(근육 내) 및 케타민(Vetalar(등록상표)) 0.25 mg/kg(근육 내)의 조합을 사용하여 미리 약물 치료한다. 상기 토끼를 인공호흡기에 연결된 격이지 않은 포르텍스(Portex)TM 기관지 내 튜브 3 ID(내부 직경)를 사용하여 기관절개하고 대략 18 내지 20 ml의 주기적으로 변하는 부피 및 10 cm H₂O의 최대 기도 압과 함께 30 내지 40 호흡/분의 호흡속도를 유지시킨다. 이어서 마취제를 아이소플루란(등록상표)으로 교환하고 호흡을 O₂를 사용하여 2 리터/분으로 속행시킨다. 우측 모서리 귀 정맥을 23G 또는 24G 카테터를 사용하여 캐놀러를 꽂고 락테이트화된 링거액을 0.5 ml/분으로 관류시킨다. 상기 토끼를 침습 수술 중에 3% 아이소플루란(등록상표)으로 유지시키고 마취의 유지를 위해 2%로 떨어뜨린다.

<409> 상기 토끼의 좌측 살 영역을 면도하고 허벅지를 따라 대략 5 cm 길이로 수직 절개를 수행한다. 대퇴부 정맥 및 동맥을 노출시키고, 단리하고 이어서 약물 및 화합물의 주입을 위해 폴리비닐클로라이드(PVC) 카테터(17G)로 캐놀러를 꽂는다. 상기 대퇴부 동맥에 반복해서 캐놀러를 꽂아, 상기 카테터를 상기가 복부 대동맥에 도달하도록 10 cm 깊이로 삽입한다. 상기 동맥 카테터를 굴드 시스템에 연결시켜 혈압을 기록한다. 혈액 기체 분석용 샘플을 또한 상기 동맥 카테터를 통해 취한다. 수축기압 및 확장기압을 측정하고, 식 (확장기압 x 2 + 수축기압)/3을 사용하여 평균 동맥압을 계산한다. 심박수를 맥박 산소 측정기 및 포-네-마(Po-ne-mah) 데이터 획득 소프트웨어 시스템(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 통해 측정한다.

<410> 복부 중심선을 복강 내로 절개한다. 상기 절개선은 치골 바로 위 약 5 cm 길이이다. 지방과 근육을 무디게 절개하여 체강으로 내려가는 하복부 신경을 드러낸다. 상기 치골 위에 놓인 대퇴부 정맥과 동맥을 손상시키지 않도록 상기 치골벽의 측부 신경을 단힌 채로 유지시키는 것은 필수적이다. 좌골 및 골반 신경은 보다 깊이 놓여 있으며 상기 토끼의 등 쪽을 추가로 절개한 후에 위치가 보인다. 일단 좌골신경을 확인하면, 골반 신경은 쉽게 찾는다. 골반 신경이란 용어는 막연하게 적용되며; 환자에 대한 해부학 책에는 상기 신경을 충분히 상세히 정의하지 못하고 있다. 그러나, 상기 신경의 자극은 해면 내압 및 해면 혈류, 및 상기 골반 부위의 신경분포의 증가를 일으킨다. 상기 골반 신경을 주변 조직으로부터 분리시켜 하버드 양극 자극 전극을 상기 신경 주위에 놓는다. 상기 신경을 가볍게 들어올려 약간의 장력을 제공하고, 이어서 상기 전극을 적소에 고정시킨다. 대략 1 ml의 파라핀 경유를 상기 신경과 전극 주위에 놓는다. 이는 상기 신경에 대한 보호 윤활제로서 작용하며 상기 전극의 혈액 오염을 방지한다. 상기 전극을 그래스 S88 자극기에 연결한다. 상기 골반 신경을 하기의 매개 변수들을 사용하여 자극한다: 5V, 펄스 폭 0.5 ms, 자극 지속기간 10 초, 진동수 범위 2 내지 16 Hz. 상기 신경을 매 15 내지 20 분마다 자극하는 경우 재현가능한 반응을 획득한다. 진동수 반응 곡선을 최대 이하 반응으로서 사용하기 위한 최적 진동수, 통상적으로는 4 Hz를 측정하기 위해서 각 실험의 출발시에 측정한다. 복부 중심 절개선을 상기 치골의 미부 끝에서 절개하여 치골 영역을 노출시킨다. 결합 조직을 제거하여 음핵의 막을 노출시켜, 그 벽에 소 혈관이 없도록 한다. 상기 외부 질벽을 또한 임의의 결합 조직의 제거에 의해 노출시킨다. 하나의 레이저 도플러 유동 탐침을 질 내 3 cm 삽입하여, 상기 탐침 자루의 절반이 여전히 보이도록 한다. 두 번째 탐침은 상기가 상기 외부 음핵 벽 바로 위에 놓이도록 배치시킨다. 이어서 상기 탐침들의 위치를 신호가 획득될 때까지 조정한다. 두 번째 탐침은 상기 외부 질벽 상의 혈관 표면 바로 위에 놓는다. 상기 두 탐침을 모두 적소에 고정시킨다.

<411> 질 및 음핵 혈류를 포-네-마 데이터 획득 소프트웨어 시스템(Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc.)을 사용하여 상기 유량계로부터 직접 수로서 기록하거나 또는 굴드 차트 기록기 자취로부터 간접적으로 기록한다. 눈금화는 상기 실험의 시작시에 정한다(0 내지 125 ml/분/100 g 조직). 모든 데이터를 평균 ± s.e.m(상기 평균의 표준 오차)으로서 기록한다. 스튜던츠 t-시험을 사용하여 의미 있는 변화를 확인한다.

<412> 하부 요로 기능장애(요실금 포함)

<413> 하부 요로 기능에 대한 본 발명 화합물의 활성 및 하부 요로 기능장애를 수반하는 질환의 치료에서 그의 잠재적인 유용성을 당해 분야의 숙련자들에게 공지되고 문헌에 흔히 개시되는 다수의 표준 생체 내 모델을 사용하여 조사하고 평가할 수 있다(Morrison, J., et al., Neurophysiology and Neuropharmacology. In: Incontinence, Ed. Abrams, P. Cardozo, C., Khoury, S. and Wein, A. Report of the World Health Organisation Consensus Conference. Paris, France: Health Publications Ltd., 2002: 83-163; Brune et al. Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models. J Urol. 2001, 166:1555-9; Schroder et al.(2003) J. Urol. 170, 1017-1021). 예로서, 본 발명의 화합물을 하기 개시한 모델에서 상기와 같은 효과에 대해 시험할 수 있다.

<414> **기니 피그에서 방광 용량 및 외부 요도조임근(EUS) 기능:**

<415> 실험을 중량이 대략 500 g인 다 자란 암컷 기니 피그에서 수행한다. 모든 동물을 처음에 산소(3 내지 4 L/분) 증에서 운반되는 할로탄(4%)으로 마취시키고 유레탄(25% w/v; 0.5 ml 100 g⁻¹ 체중)을 갖는 적합한 수술면에서 유지시킨다. 호흡관, 경정맥 및 경동맥에 각각 호흡, 시험 화합물의 주입 및 혈압의 모니터링을 위해 캐뉼러를 꽂는다. 중심선 개방술을 수행하여 방광을 노출시키고 방광내압 측정 튜브를 상기 방광 돔에 작은 절개선을 통해 삽입하고 적소에 고정시킨다. 이어서 외면화된 방광내압 측정 튜브 주위의 복부 상처를 단단히 봉합하고, 차례로 상기 튜브를 각각 상기 방광을 충전시키고 방광 내압을 기록하기 위해서 주입 펌프 및 압력 변환기에 연결한다. 근전도검사(EMG) 도선을 결합 치골의 등 표면에 대향된 상기 EUS 횡문근 층에 삽입한다. 상기 EMG 도선을 적합한 증폭 및 전기 필터 시스템에 연결하며 EUS 전기 활성의 변화가 오실로스코프상에 나타나며 이를 적합한 컴퓨터 소프트웨어를 통해 기록한다.

<416> 30 분의 수술 후 안정화 기간에 이어서, 상기 방광을 배뇨 반사의 개시가 관찰될 때까지 150 μl 분⁻¹의 속도로 생리 식염수(실온)로 충전시킨다. 배뇨에 이어서, 상기 방광을 외면화된 방광내압 측정 튜브를 통해 배액시킨다. 이어서 방광 충전을 배뇨 개시에 대한 평균 방광 한계 능력을 정하고자 3 회 이상(또는 반복되는 충전 주기가 달성될 때까지) 반복한다. EUS EMG 활성 및 방광 내압을 방광 충전 전체를 통해 기록한다. 후속적으로, 시험 화합물 또는 비히클을 일시 투여 또는 일정한 주입을 사용하여 정맥 내 주입하고 배뇨가 일어날 때까지 방광 충전을 재개시키고(150 μl 분⁻¹), 이어서 상기 방광을 이전과 같이 배액하고 상기 과정을 증가된 용량의 시험 화합물을 첨가하면서 반복한다(2 회의 배뇨 반응을 각 화합물의 농도에서 측정한다). 한계 방광 용량 개시 배뇨 및/또는 EUS EMG 활성의 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.

<417> **기니 피그에서 복부 누출점 압력:**

<418> 실험을 중량이 대략 500 g인 다 자란 암컷 기니 피그에서 수행한다. 모든 동물을 처음에 산소(3 내지 4 L/분) 증에서 운반되는 할로탄(4%)으로 마취시키고 유레탄(25% w/v; 0.5 ml 100 g⁻¹ 체중)을 갖는 적합한 수술 면에서 유지시킨다. 호흡관, 경정맥 및 경동맥에 각각 호흡, 시험 화합물의 주입 및 혈압의 모니터링을 위해 캐뉼러를 꽂는다. 중심선 개방술을 수행하여 방광을 노출시키고 방광내압 측정 튜브를 상기 방광 돔에 작은 절개선을 통해 삽입하고 적소에 고정시킨다. 이어서 외면화된 방광내압 측정 튜브 주위의 복부 상처를 단단히 봉합하고, 차례로 상기 튜브를 각각 상기 방광을 충전시키고 방광 내압을 기록하기 위해서 주입 펌프 및 압력 변환기에 연결한다. 근전도검사(EMG) 도선을 결합 치골의 등 표면에 대향된 상기 EUS 횡문근 층에 삽입한다. 상기 EMG 도선을 적합한 증폭 및 전기 필터 시스템에 연결하며 EUS 전기 활성의 변화가 오실로스코프상에 나타나며 이를 적합한 컴퓨터 소프트웨어를 통해 기록한다.

<419> 30 분의 수술 후 안정화 기간에 이어서, 상기 방광을 배뇨 반사의 개시가 관찰될 때까지 150 μl 분⁻¹의 속도로 생리 식염수(실온)로 충전시킨다. 배뇨에 이어서, 상기 방광을 외면화된 방광내압 측정 튜브를 통해 배액시킨다. 이어서 방광 충전을 배뇨 개시에 대한 평균 방광 한계 능력을 정하고자 3 회 이상(또는 반복되는 충전 주기가 달성될 때까지) 반복한다. EUS EMG 활성 및 방광 내압을 방광 충전 전체를 통해 기록한다. 후속적으로, 상기 방광을 생리 식염수로 상기 한계 부피의 75%까지 충전시키고(150 μl 분⁻¹), 특수하게 제작된 틀을 사용하여, 증가하는 중량을 요도에서 유체 누출이 관찰될 때까지 상기 방광 위치의 바로 입쪽에 상기 동물의 복부 표면에 적용시킨다. 상기 과정을 대조용 반응을 정하기 위해 3 회 이상 반복하고; EUS EMG 활성 및 방광 내압을 전체를 통해 기록한다. 후속적으로 증가 농도의 시험 화합물 또는 비히클을 일시 투여 또는 일정한 주입을 사용하여 정맥 내 주입하고 중량 유발된 누출 반응을 각 농도에서 재조사한다. 누출 및/또는 누출 직전에

기록된 최대 EUS EMG 활성을 유도하는데 필요한 복부 중량 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.

<420> **기니 피그 요도압 프로파일 측정:**

<421> 실험을 중량이 대략 500 g인 다 자란 암컷 기니 피그에서 수행한다. 모든 동물을 처음에 산소(3 내지 4 L/분) 중에서 운반되는 할로탄(4%)으로 마취시키고 유레탄(25% w/v; 0.5 ml 100 g⁻¹ 체중)을 갖는 적합한 수술 면에서 유지시킨다. 호흡관, 경정맥 및 경동맥에 각각 호흡, 시험 화합물의 주입 및 혈압의 모니터링을 위해 캐놀러를 꽂는다. 중심선 개방술을 수행하여 방광을 노출시키고 방광내압 측정 튜브를 상기 방광 돔에 작은 절개선을 통해 삽입하고 적소에 고정시킨다. 이어서 외면화된 방광내압 측정 튜브 주위의 복부 상처를 단단히 봉합하고, 차례로 상기 튜브를 각각 상기 방광을 충전시키고 방광 내압을 기록하기 위해서 주입 펌프 및 압력 변환기에 연결한다. 근전도검사(EMG) 도선을 결합 치골의 등 표면에 대향된 상기 EUS 횡문근 층에 삽입한다. 상기 EMG 도선을 적합한 증폭 및 전기 필터 시스템에 연결하며 EUS 전기 활성의 변화가 오실로스코프상에 나타나며 이를 적합한 컴퓨터 소프트웨어를 통해 기록한다.

<422> 30 분의 수술 후 안정화 기간에 이어서, 상기 방광을 배뇨 반사의 개시가 관찰될 때까지 150 μ l 분⁻¹의 속도로 생리 식염수(실온)로 충전시킨다. 배뇨에 이어서, 상기 방광을 외면화된 방광내압 측정 튜브를 통해 배액시킨다. 이어서 방광 충전을 배뇨 개시에 대한 평균 방광 한계 능력을 정하고자 3 회 이상(또는 반복되는 충전 주기가 달성될 때까지) 반복한다. 후속적으로, 상기 방광을 생리 식염수로 상기 한계 부피의 75%까지 충전시키고 (150 μ l 분⁻¹), 요도 긴장도(피크 요도압(PUP), 작용성 요도 길이(FUL) 및 폐쇄 압(CP))를 외부 요도를 통해 방광에 삽입된 3F 밀라(Millar) 압력 변환기(Millar Instruments, Texas, US)의 도움으로 평가한다. 이어서 상기 요도 밀라 압력 변환기는 1 cm/분의 속도로 상기 요도의 길이(처음부터 끝까지 잡아당긴 요도)를 따라 수축되어 UPU, FUL 및 CP를 측정할 수 있게 한다. 요도 잡아당김을 4 회의 재현 가능한 요도 프로파일이 관찰될 때까지 매 2 분마다 반복한다. 후속적으로 증가 농도의 시험 화합물 또는 비히클을 일시 투여 또는 일정한 주입을 사용하여 정맥 내 주입하고 추가로 4 회의 요도 잡아당김을 조사된 각 농도에서 수행한다. 상기 PUP, FUL, CP 또는 EUS EMG 활성의 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.

<423> **개 요도압 프로파일 측정:**

<424> 암컷 비글 개(10 내지 15 kg)를 우측 머리 정맥을 통해 0.5 ml/kg으로 정맥 내 투여된 나트륨 펜토바비톤(60 mg/ml 용액)으로 마취시킨다. 상기 마취 유도 직후 개에게 관을 삽입하고 산소 인공 호흡에 의해 호흡을 지원한다. 주기적으로 변하는 CO₂를 다텍스(Datex) CO₂/O₂ 모니터를 사용하여 연속적으로 모니터링하고, 4.5 내지 4.8%로 유지시키고 체온을 37 내지 38 °C로 유지시킨다. 우측 허벅지 중량을 절개하고 폴리에틸렌 카테터(6F)를 화합물 및 체액 유지를 위해 우측 대퇴부 정맥 내에 삽입하고; 바로 정맥 통로를 성취하여 α -클로랄로스(1% w/v)의 일시 IV 용량을 35 mg/kg으로 투여한다. 폴리에틸렌 카테터(4F)를 혈액 샘플링을 위해 우측 대퇴부 동맥에 삽입한다. 우측 앞다리를 절개하고 팔 정맥과 동맥을 단리하고, 상기 우측 팔 정맥에 삽입된 폴리에틸렌 카테터(6F)를 통해 α -클로랄로스/보락스를 10 mg/kg/h의 속도로 IV 투여하여 마취를 유지시킨다. 방광을 노출시키기 위해 배꼽에서부터 치골 결합의 상부까지 중심선을 통해 개방술을 수행하여 복막을 노출시킨다. 2개의 요관 모두에 신장을 향해 폴리에틸렌 카테터(6F)로 캐놀러를 꽂고 소변을 외부에서 수거하고; 상기 방광에 상기 돔을 통해 폴리에틸렌 카테터(6F)로 카테터를 꽂고, 이를 차례로 압력 변환기에 연결한다. 일정한 방광 압을 10 내지 15 mmHg에서 유지시키기 위해, 소변을 제거하고 주변 온도 염수를 상기 방광에 주입한다. 상기 외과적 과정의 완료 직후에, α -클로랄로스/보락스 용액의 추가 일시 용량을 35 mg/kg으로 IV 투여하고 상기 동물을 약 1 시간의 기간 동안 안정화시키고, 이 시간 동안 혈류역학 및 비뇨기학 매개변수들을 모니터링하였다.

<425> 요도 긴장도(피크 요도압(PUP), 작용성 요도 길이(FUL) 및 폐쇄 압(CP))를 외부 요도를 통해 방광에 삽입된 8F 밀라 압력 변환기(Millar Instruments, Texas, US)의 도움으로 평가한다. 이어서 상기 요도 밀라 압력 변환기는 1 cm/분의 속도로 상기 요도의 길이(처음부터 끝까지 잡아당긴 요도)를 따라 수축되어 UPU, FUL 및 CP를 측정할 수 있게 한다. 요도 잡아당김을 4 회의 재현 가능한 요도 프로파일이 관찰될 때까지 매 6 분마다 반복한다. 후속적으로 증가 농도의 시험 화합물 또는 비히클을 일시 투여 또는 일정한 주입을 사용하여 정맥 내 주입하고 추가로 4 회의 요도 잡아당김을 조사된 각 농도에서 수행한다. 상기 PUP, FUL 또는 CP의 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.

<426> **자발적으로 고혈압인 래트에서 방광 용량 및 외부 요도조임근(EUS) 기능:**

<427> 실험을 중량이 대략 250 내지 300 g인, 자발적으로 고혈압인 다 자란 암컷 래트(SHR)에서 수행한다. 모든 동물을 처음에 산소(3 내지 4 L/분) 중에서 운반되는 할로탄(4%)으로 마취시키고 유레탄(25% w/v; 0.5 ml 100 g⁻¹ 체중)을 갖는 적합한 수술 면에서 유지시킨다. 호흡관, 경정맥 및 경동맥에 각각 호흡, 시험 화합물의 주입 및 혈압의 모니터링을 위해 캐논러를 꽂는다. 중심선 개방술을 수행하여 방광을 노출시키고 방광내압 측정 튜브를 상기 방광 돔에 작은 절개선을 통해 삽입하고 적소에 고정시킨다. 이어서 외면화된 방광내압 측정 튜브 주위의 복부 상처를 단단히 봉합하고, 차례로 상기 튜브를 각각 상기 방광을 충전시키고 방광 내압을 기록하기 위해서 주입 펌프 및 압력 변환기에 연결한다. 근전도검사(EMG) 도선을 결합 치골의 등 표면에 대향된 상기 EUS 횡문근 층에 삽입한다. 상기 EMG 도선을 적합한 증폭 및 전기 필터 시스템에 연결하며 EUS 전기 활성의 변화가 오실로스코프상에 나타나며 이를 적합한 컴퓨터 소프트웨어를 통해 기록한다.

<428> 30 분의 수술 후 안정화 기간에 이어서, 상기 방광을 배뇨 반사의 개시가 관찰될 때까지 45 내지 100 μl 분⁻¹의 속도로 생리 식염수(실온)로 충전시킨다. 배뇨에 이어서, 상기 방광을 외면화된 방광내압 측정 튜브를 통해 배액시킨다. 이어서 방광 충전을 배뇨 개시에 대한 평균 방광 한계 능력을 정하고자 3 회 이상(또는 반복되는 충전 주기가 달성될 때까지) 반복한다. EUS EMG 활성 및 방광 내압을 방광 충전 전체를 통해 기록한다. 후속적으로, 시험 화합물 또는 비히클을 일시 투여 또는 일정한 주입을 사용하여 정맥 내 주입하고 배뇨가 일어날 때까지 방광 충전을 재개시키고(150 μl 분⁻¹), 이어서 상기 방광을 이전과 같이 배액하고 상기 과정을 증가된 용량의 시험 화합물을 첨가하면서 반복한다(2 회의 배뇨 반응을 각 화합물의 농도에서 측정한다). 한계 방광 용량 개시 배뇨 및/또는 EUS EMG 활성의 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.

<429> **의식이 있는 난소절제된 마우스에서 배뇨 부피:**

<430> 난소절제된 다자란 암컷 마우스에게 비히클 또는 증가하는 농도의 화합물을 투여하고(경구 또는 피하), 상기 마우스를 3 시간 동안 물에 자유롭게 접근시키면서 개별적인 메타볼(metabole)에 넣는다. 각 마우스에 의해 배출된 소변을 각 메타볼 바로 아래에 놓인 용기 내의 원추형 스펀지 상에 모으며, 상기 스펀지는 또한 대변 찌꺼기는 빗나가게 한다. 상기 3 시간 내에 배출된 소변의 전체 부피 및 배뇨 당 소변의 부피를 상기 수거 용기 바로 아래에 놓인 저울에 의해 측정한다. 배뇨당 소변의 평균 부피 및 배뇨 사건의 회수를 비히클과 화합물 처리 그룹(그룹 당 n = 16 이하)간에 비교하며, 전체 배뇨량의 변화 없이 상기 매개변수의 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.

<431> **자발적으로 의식이 있는, 원격측정된 배뇨 부피 및 방광 활성:**

<432> 자발적으로 고혈압인 다자란 암컷 래트에게 비히클 또는 증가하는 농도의 화합물을 투여하고(경구 또는 피하), 상기 마우스를 3 시간 동안 물에 자유롭게 접근시키면서 개별적인 메타볼에 넣는다. 각 래트에 의해 배출된 소변을 각 메타볼 바로 아래에 놓인 용기 내의 원추형 스펀지 상에 모으며, 상기 스펀지는 또한 대변 찌꺼기는 빗나가게 한다. 상기 3 시간 내에 배출된 소변의 전체 부피 및 배뇨 당 소변의 부피를 상기 수거 용기 바로 아래에 놓인 저울에 의해 측정한다. 배뇨당 소변의 평균 부피 및 배뇨 사건의 회수를 비히클과 화합물 처리 그룹(그룹 당 n = 16 이하) 간에 비교하며, 전체 배뇨량의 변화 없이 상기 매개변수의 변화는 하부 요로 기능에 대한 화합물의 활성을 가리킨다.