(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월08일
(11) 등록번호 10-0820598
(24) 등록일자 2008년04월02일

(51) Int. Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7004180
(22) 출원일자 2003년03월22일
심사청구일자 2006년10월17일
번역문제출일자 2003년03월22일
(65) 공개번호 10-2003-0046465
(43) 공개일자 2003년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/012388
국제출원일자 2001년10월24일
(87) 국제공개번호 WO 2002/36116
국제공개일자 2002년05월09일
(30) 우선권주장
60/244,223 2000년10월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
FR 2,735,776
WO 99/55679
전체 청구항 수 : 총 8 항

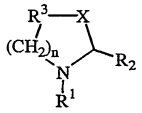
(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
브레슬린헨리요셉프
미국뉴저지08560티투스빌트렌톤-하보우르톤로드1125얀센파마슈티칼인코포레이티드
데윈터한스루이스요스
벨기에왕국베-2340비어세투른호우트세베크30얀센파마슈티카엔.브이.
쿠클라마이클요세프
미국펜실베이니아19002메이플글렌오크할로우드라이브1551
(74) 대리인
이은선, 최규팔

심사관 : 이수형

(54) 트리펩티딜 펩티다아제 저해제

(57) 요 약

본 발명은 콜레시스토키닌 (CCKs)과 같은 내인성 뉴로펩티드의 불활성화의 원인이 되는 막 트리펩티딜 펩티다아제의 저해제인 화학식(I)의 신규한 화합물에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.



(I)

상기 식에서, n은 정수 0 또는 1이고;

X는 O ; S; 또는 $-(CR^4R^5)_m-$(여기에서, m은 정수 1 또는 2이고; R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 서로 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)를 나타내고;

R^1은 하이드록시로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬카보닐; C_{1-6}알콕시카보닐; 아미노C_{1-6}알킬카보닐(C_{1-6}알킬 그룹이 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환된다); 모노- 및 디 (C_{1-4}알킬)아미노C_{1-6}알킬카보닐 ; 아릴로 치환된 아미노카보닐; C_{1-6}알킬카보닐옥시C_{1-6}알킬카보닐; C_{1-6}알킬옥시카보닐아미노C_{1-6}알킬카보닐(아미노 그룹이 임의로 C_{1-4}알킬로 치환된다); 아미노산; 아미노로 치환된 C_{1-6}알킬; 또는 아릴카보닐이며;

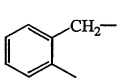
R^2는 임의로 치환된 5-원 헤테로사이클이거나;

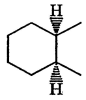
R^2는 임의로 치환된 벤즈이미다졸이고;

R^3은 할로 또는 페닐메틸로 임의로 치환된 2가 라디칼 $-CH_2CH_2-$이거나;

R^3은

(b-1)


(b-2)


(b-3)

의 2가 라디칼이다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 에쿠아도르, 콜롬비아, 필리핀

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

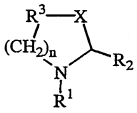
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터어키

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

특허청구의 범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물, 그의 입체화학적 이성체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 부가염:



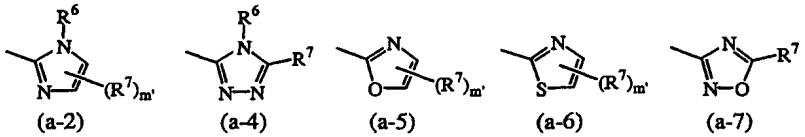
(I)

상기 식에서, n은 정수 0 또는 1이고;

X는 O; 또는 $-(CR^4R^5)_m-$(여기서, m은 정수 1 또는 2이고; R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 서로 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)를 나타내고;

R^1은 하이드록시로 치환되거나 비치환된 C_{1-6}알킬카보닐; C_{1-6}알콕시카보닐; C_{1-6}알킬 그룹이 C_{3-6}사이클로알킬로 치환되거나 비치환된 아미노C_{1-6}알킬카보닐; 모노- 및 디(C_{1-4}알킬)아미노C_{1-6}알킬카보닐; 아릴로 치환된 아미노카보닐; C_{1-6}알킬카보닐옥시C_{1-6}알킬카보닐; 아미노 그룹이 C_{1-4}알킬로 치환되거나 비치환된 C_{1-6}알킬옥시카보닐아미노C_{1-6}알킬카보닐; 카보닐 그룹을 통해 결합된 아미노산 잔기; 아미노로 치환된 C_{1-6}알킬; 또는 아릴카보닐이며;

R^2는



(a-2) (a-4) (a-5) (a-6) (a-7)

로부터 선택된 5-원 헤테로사이클이되,

여기서, m'은 정수 1 내지 2이고;

R^6은 수소 또는 C_{1-4}알킬이며;

R^7은 서로 독립적으로 할로; 아미노; 하이드록시; 트리플루오로메틸; C_{1-6}알킬; 하이드록시, 하이드록시카보닐, C_{1-4}알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모노 또는 디(C_{1-4}알킬) 아미노카보닐, 아미노, 또는 모노- 또는 디(C_{1-4}알킬)아미노로 치환된 C_{1-4}알킬; 페닐; 아미노카보닐; 하이드록시카보닐; C_{1-4}알킬옥시카보닐; C_{1-4}알킬카보닐; 또는 C_{1-4}알킬옥시카보닐C_{1-4}알킬아미노카보닐이고;

또는 R^2는 벤즈이미다졸, 또는 할로, 트리플루오로메틸, C_{1-4}알킬, 하이드록시, 하이드록시카보닐, 또는 C_{1-4}알킬옥시카보닐로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 또는 두개의 치환체로 치환된 벤즈이미다졸이고;

R^3은 (b-1) 의 2가 라디칼이되,

여기서, (b-1)은 할로; 하이드록시; C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬옥시; 니트로; 아미노; 시아노; 트리플루오로메틸; 페닐; 또는 각각 할로, 하이드록시, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬옥시, 니트로, 시아노 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 두개의 치환체로 치환된 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나, 두개, 또는 세개의 치환체로 치환되거나 비치환되며;

아릴은 페닐, 또는 아미노, 니트로 또는 하이드록시카보닐로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, n이 0이고, R^3이 할로 또는 메톡시로 치환되거나 비치환된 식 (b-1)의 라디칼인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, n이 0이고, R^3이 할로 또는 메톡시로 치환되거나 비치환된 식 (b-1)의 라디칼이고, X가 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2가 (a-2), (a-4), (a-6), 또는 (a-7)인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1이 C_{1-6}알킬카보닐, 아미노C_{1-6}알킬카보닐 또는 아미노산인 화합물.

청구항 6

약제학적으로 허용가능한 담체 및 치료학적 활성량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 섭식 질환, 비만, 정신성 증훈군 또는 정신 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 7

삭제

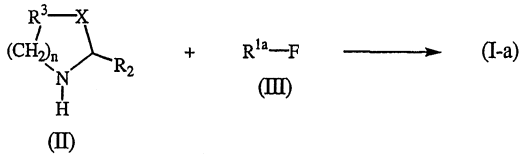
청구항 8

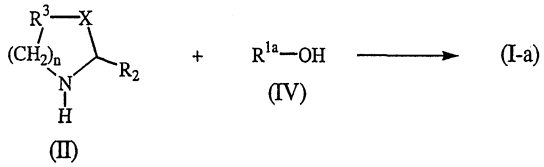
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물을 함유하는, 섭식 질환, 비만, 정신성 증훈군 또는 정신 질환의 치료 또는 예방용 약제.

청구항 9

a) 반응 불활성 용매중, 및 적절한 염기의 존재하에 화학식(II)의 중간체를 화학식(III)의 중간체와 반응시켜 화학식(I-a)의 화합물(R^{1a}가 아미노로 치환된 C_{1-4}알킬외의 모든 R^1 치환체를 나타내는 화학식(I)의 화합물로 정의됨)을 수득하거나;

(b) 화학식(II)의 중간체를 화학식(IV)의 중간체와 반응시켜 화학식(I-a)의 화합물을 수득하는, 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법:





상기 식에서,

R^1, R^2, R^3 및 정수 n은 제 1항에 정의된 바와 같다.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 콜레시스토키닌 (CCKs)과 같은 내인성 뉴로펩티드의 불활성화의 원인이 되는 막 트리펩티딜 펩티다아제의 저해제인 화학식(I)의 신규한 화합물에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 콜레시스토키닌 (CCKs)는 장 및 뇌에서 다면발현성 생물학적 효능을 발휘하는 호르몬 및 뉴론 펩티드 패밀리이다. CCK의 작용은 CCK_A 및 CCK_B 수용체에 의해 매개된다. CCK는 CCK_A 작용제에 의해 증진되는 음식물 섭취 조절 (Smith G. P. et al., J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 713, 236-241 (1994)), 및 CCK_B 길항제에 의해 저하되는 불안의 조절(Woodruff G. et al., Rev. Pharmac., 31,469-501 (1991))에서 생리학적 역할을 갖는 것을 공지되어 있다.

<3> 트리펩티딜 펩티다아제 II (TPP II)는 CCK 불활성화 펩티다아제이다. TPP II는 콜레시스토키닌에 반응하는 뉴론 및 비 뉴론 세포에서 발견되었다. TPP II는 CCK-8 불활성화의 원인이 되는 뉴로펩티다아제인 것으로 사료된다 (Rose C. et al., Nature, 380, 403-409, (1996))을 수득하였다.

<4> TPP II는 위장관에서 CCK-8 불활성화에 관여할 수 있다. 외인성 CCK는 음식물 섭취를 감소시키고 포만감에 수반되는 다른 행동양식을 유도한다. 음식물 섭취는 CCKA 수용체 작용제의 전신 투여에 의해 증가된다(Smith G. P. et al., J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 713,236-241 (1994))을 수득하였다. 내인성 CCK-조절 음식물 섭취는 호르몬 원보다 뉴론인 것으로 보이고 들미주신경섬유상에서 말초 CCK_A 수용체로 작용한다(Smith G. P. et al., Am. J.Physio., 249, R638-R641 (1985).

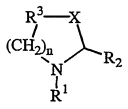
<5> TPP II의 저해제는 CCK 뉴런의 작용을 조사하는 유용한 수단이고 과식, 비만, 위장관 운동과 관련되는 문제 및 정신 증후군과 같은 치료을 위한 유용한 약물일 수 있다.

<6> 1996년 11월 14일에 공개된 WO-96/35805는 위장관 및 정신 질환 치료에서 유용한 내인성 뉴로펩티드의 불활성화에 원인이 되는 막 트리펩티딜펩티다아제의 저해제를 기술한다. 1999년 7월 8일 공개된 WO-99/33801는 섭식 질환, 비만, 정신 증후군 및 관련된 정신 질환의 치료에서 유용한 CCK-불활성화 트리펩티딜 펩티다아제(TPP II) 저해 화합물을 기술한다.

<7> 본 발명의 화합물은 인용 공지된 화합물과 구조적으로 R^2 치환계의 성질에 의해 상이하다.

발명의 상세한 설명

<8> 본 발명은 화학식(I)의 화합물, 그의 입체화학적 이성체 형태, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 부가염에 관한 것이다:



(I)

<9> 삭제

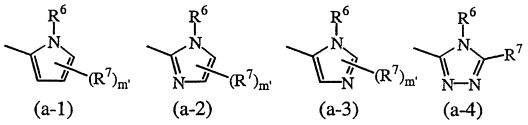
<10> 상기 식에서, n은 정수 0 또는 1이고;

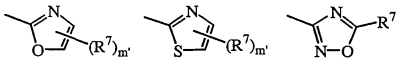
<11> X는 O; S; 또는 $-(CR^4R^5)_m-$(여기에서, m은 정수 1 또는 2이고; R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 서로 수소 또는 C_{1-4}알킬이다)를 나타내고;

<12> R^1은 하이드록시로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬카보닐; C_{1-6}알콕시카보닐; 아미노C_{1-6}알킬카보닐(C_{1-6}알킬 그룹이 C_{3-6}사이클로알킬로 임의로 치환된다); 모노- 및 디 (C_{1-4}알킬)아미노C_{1-6}알킬카보닐; 아릴로 치환된 아미노카보닐; C_{1-6}

알킬카보닐옥시C_{1-6}알킬카보닐 ; C_{1-6}알킬옥시카보닐아미노C_{1-6}알킬카보닐(아미노 그룹이 임의로 C_{1-4}알킬로 치환된다); 카보닐 그룹을 통해 결합된 아미노산 잔기; 아미노로 치환된 C_{1-6}알킬; 또는 아릴카보닐이며;

<13> R^2는

<14> 
(a-1) (a-2) (a-3) (a-4)

<15> 
(a-5) (a-6) (a-7)

<16> 로부터 선택된 5-원 헤테로사이클이거나

<17> (여기에서, m'은 정수 1 내지 2이고);

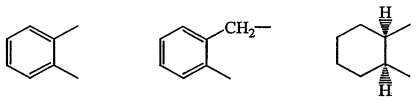
<18> R^6은 수소 또는 C_{1-4}알킬이며;

<19> R^7은 서로 독립적으로 수소; 할로; 아미노; 하이드록시; 트리플루오로메틸; C_{1-6}알킬; 하이드록시, 하이드록시카보닐, C_{1-4}알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모노 또는 디(C_{1-4}알킬) 아미노카보닐, 아미노, 또는 모노- 또는 디(C_{1-4}알킬)아미노로 치환된 C_{1-4}알킬; 페닐; 아미노카보닐; 하이드록시카보닐; C_{1-4}알킬옥시카보닐 ; C_{1-4}알킬카보닐; 또는 C_{1-4}알킬옥시카보닐C_{1-4}알킬아미노카보닐이다);

<20> R^2는 벤즈이미다졸, 또는 할로, 트리플루오로메틸, C_{1-4}알킬, 하이드록시, 하이드록시카보닐, 또는 C_{1-4}알킬옥시카보닐로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 또는 두개의 치환체로 치환된 벤즈이미다졸이고;

<21> R^3은 할로 또는 페닐메틸로 임의로 치환된 2가 라디칼 $-CH_2CH_2-$이거나;

<22> R^3은

<23> 
(b-1) (b-2) (b-3)

<24> 의 2가 라디칼이고

<25> (여기에서, (b-1), (b-2), 또는 (b-3)는 할로, 하이드록시, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬옥시, 니트로, 아미노, 시아노, 트리플루오로메틸, 페닐, 또는 각각 할로, 하이드록시, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬옥시, 니트로, 시아노, 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 두개의 치환체로 치환된 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나, 두개, 또는 세개의 치환체로 치환될 수 있다);

<26> 아릴은 페닐, 또는 아미노, 니트로 또는 하이드록시카보닐로 치환된 페닐이다.

<27> 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "아미노 산 잔기"는 그의 카보닐 그룹을 통해 나머지 분자의 질소 원자에 결합하고 통상 "R-CH (NH_2)-CO-"으로 표시될 수 있는 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파트산, 아스파트산 에스테르, 글루탐산, 글루탐산 에스테르, 리신, 아르기닌, 및 히스티딘 아미노산 잔기 라디칼이다.

<28> 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도의 일반명이고, C_{1-4}알킬은 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, n-부틸, 1-메틸에틸 및 2-메틸프로필 등을 의미하고, C_{1-6}알킬은 C_{1-4}알킬 및 5 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 그의 고급 동족체, 예를 들어, 2-메틸부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하고; C_{3-6}사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥

실의 일반명이고; C_{3-6}알케닐은 하나의 이중 결합을 포함하고 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등을 정의하고; C_{1-2}알칸디일은 메틸렌 또는 1,2-에탄디일을 정의하고; C_{1-5}알칸디일은 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예로서, 메틸렌, 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일, 1,5-펜탄디일, 및 그의 분지형 이성체를 정의하고; C_{1-6}알칸디일은 C_{1-5}알칸디일 및 6개의 탄소 원자를 갖는 그의 고급 동족체, 예로서, 1,6-헥산디일 등을 포함한다. 용어 "CO"는 카보닐 그룹을 언급한다.

<29> 본 명세서에서 사용된 용어 "입체화학적 이성체 형태"는 화학식(I)의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성체 형태로 정의된다. 달리 언급 또는 규정하지 않는 한, 화합물의 화학적 명칭은 모든 가능한 입체화합적 이성체 형태의 혼합물을 나타내며, 상기 혼합물은 기본분자 구조의 모든 디아스테레오머 및/또는 에난티오머를 포함한다. 더욱 특히, 입체중심은 R- 또는 S-배위를 가질 수 있고; 포화된 2가 사이클릭(부분적으로) 라디칼상의 치환체는 시스- 또는 트랜스- 배위를 가질 수 있다. 이중 결합을 포함하는 화합물은 상기 이중 결합에서 E 또는 Z-입체 화학을 가질 수 있다. 화학식(I)의 화합물의 입체화학적 이성체 형태가 본 발명의 범위내에 포함되는 것은 자명하다.

<30> 상기 언급한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 또한 화학식(I) 의 화합물이 형성할 수 있는, 치료학적으로 활성인 비-독성 산 부가 염 형태를 포함함을 의미한다. 염기성을 갖는 화학식(I) 의 화합물 염기 형태를 적절한 산으로 처리하여 그들의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환될 수 있다. 적절한 산, 예를 들어, 무기산, 예컨대, 할로겐화수소산, 예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산; 황산; 질산; 인산 등의 산; 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디오산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디오산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, *p*-아미노살리실산, 팜산 등의 산을 포함한다.

<31> 본 발명의 화합물이 산 부위를 수반하는 경우, 적절한 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 알칼리 금속 염, 예로서 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리토 금속 염, 예로서 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드와 형성된 부가염, 예로서, 1급, 2급 3급 또는 4급 암모늄 염, 예로서 모르폴리닐, t-부틸아미노 등을 포함할 수 있다.

<32> 반대로, 상기 염 형태는 적절한 염기로 처리되어 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

<33> 용어 산 부가염은 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태를 포함한다. 상기 형태의 예로서 수화물, 알콜레이트 등이다.

<34> 관심의 대상이 되는 화합물은 하나 이상의 하기 조건을 만족하는 화합물이다:

<35> a) n은 0이고;

<36> b) R^3은 할로 또는 메톡시로 임의로 치환된 식 (b-1)의 라디칼이며;

<37> c) X는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$을 나타내고;

<38> d) R^2는 식 (a-2)(여기에서, R^6은 수소이다)의 라디칼이거나;

<39> e) R^2 식 (a-2), (a-4), (a-6), 또는 (a-7)의 라디칼이거나;

<40> f) R^2는 메틸, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 메틸옥시카보닐, 또는 하이드록시카보닐로 임의로 치환된 벤즈이미다졸이고;

<41> g) R^1은 C_{1-6}알킬카보닐, 아미노C_{1-6}알킬카보닐 또는 아미노산이다.

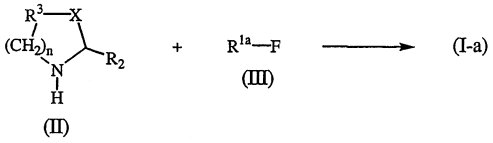
<42> 특정 화합물은 n은 0이고 R^3은 할로 또는 메톡시로 임의로 치환된 식 (b-1)의 라디칼인 화학식(I)의 화합물이다.

<43> 바람직한 화합물은 n은 0이고 R^3은 할로 또는 메톡시로 임의로 치환된 식 (b-1)의 라디칼이고, X는 $-CH_2-$를 나타내는 화학식(I)의 화합물이다.

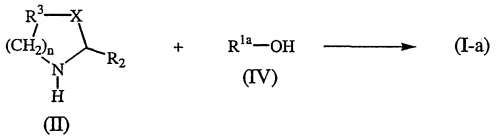
<44> 다른 바람직한 화합물은 n은 0이고 R^3은 할로 또는 메톡시로 임의로 치환된 식 (b-1)의 라디칼이고, X는 $-CH_2CH_2-$를 나타내는 화학식(I)의 화합물이다.

<45> 또다른 바람직한 화합물은 R^1이 C_{1-6}알킬카보닐, 아미노C_{1-6}알킬카보닐 또는 아미노산인 화학식(I)의 화합물이다.

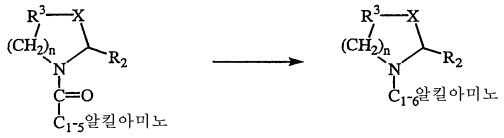
<46> 화학식(I-a)의 화합물(R^{1a}는 아미노로 치환된 C_{1-4}알킬외의 모든 R^1 치환체를 나타낸 화학식(I)의 화합물로 정의됨)은 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 반응 불활성 용매중에서 4-메틸-모르폴린의 존재하에 화학식(III)의 중간체와 화학식(II)의 중간체를 반응시켜 제조될 수 있다. 교반은 반응 속도를 증진시킬 수 있다. 반응은 통상 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도 범위의 온도에서 용이하게 수행될 수 있고, 원하는 경우, 반응은 증압하에 오토클레이브에서 수행될 수 있다. 임의로 반응은 t-부틸옥시카보닐과 같은 불안정한 산 보호 그룹을 제거하여 산 가수분해 단계로 이어질 수 있다.

<47> 

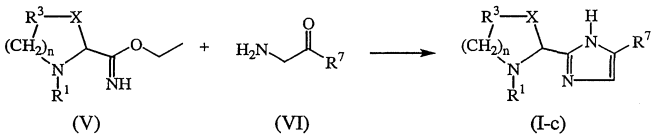
<48> 다르게, 화학식(I-a)의 화합물은 또한 적절한 활성화제, 예로서 이소부틸 클로로포름에이트의 존재하에, 반응-불활성 용매, 예로서 디클로로메탄중 적절한 염기, 예로서 트리에틸아민의 존재하에 화학식(II)의 중간체를 화학식(IV)의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 임의로 상기 반응은 t-부틸옥시카보닐과 같은 불안정한 산 보호 그룹을 제거하여 산 가수분해 단계로 이어질 수 있다.

<49> 

<50> 화학식(I-b)의 화합물(R^1이 아미노로 치환된 C_{1-6}알킬인 화학식(I)의 화합물로 정의됨)은 상응하는 출발 화합물(I-b')(여기에서, R^1은 아미노C_{1-5}알킬카보닐을 나타낸다)을 적절하게 환원 반응시켜 제조될 수 있다. 적절한 환원 반응은 예로서 보란-테트라하이드로푸란 복합체 처리일 수 있다.

<51> 

<52> 화학식(I-c)의 화합물(R^2가 R^6이 수소이고 R^7이 이미다졸 부위의 3번 위치에 위치하는 라디칼(a-2)를 나타내는 화학식(I)의 화합물로 정의됨)은 아세트산칼륨의 존재하에 메탄올과 같은 적절한 용매중에서 화학식(V)의 중간체를 화학식(VI)의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다.

<53> 

<54> 화학식(I)의 화합물은 추가로 본 분야의 공지된 그룹-형질전환 반응에 따라 서로 화학식(I)의 화합물로 전환되어 제조될 수 있다.

<55> 출발 물질 및 일부의 중간체, 예로서 화학식(III), (IV) 및 (VI)의 중간체는 공지된 화합물이고 상업적으로 이용할 수 있거나 본 분야에 통상적으로 공지된 통상의 반응 방법에 따라 제조될 수 있다.

<56> 화학식(I)의 화합물 및 일부의 중간체는 예로서, R^2 치환체를 포함하는 탄소와 같은 R 또는 S 배위로 존재하는

구조내의 하나 이상의 입체 중심을 가질 수 있다.

<57> CAS 명명법 규정에 따라 공지된 절대 배위중 두개의 입체중심이 존재하는 경우 R 또는 S 기술어가(Cahn-Ingold-Prelog 나열 규칙에 기초) 참조 중심인 가장 낮은 번호의 키랄 중심으로 지정된다. 두번째 입체 중심의 배위는 상대적인 기술어[R*,R*] 또는 [R*,S*]를 사용하여 표시된다(여기에서, R*는 항상 참조 중심으로서 지정되고 [R*,R*]은 동일한 키랄성을 갖는 중심을 나타내고 [R*,S*]은 상이한 키랄성을 갖는 중심을 나타낸다). 예를 들면, 분자내 가장 낮은 번호의 키랄 중심은 S 배위를 가지고, 두번째 중심은 R이며, 입체 기술어는 S-[R*,S*]로 기술된다.

<58> 상기 기술된 바와 같이 제조된 화학식(I)의 화합물은 공지된 분할 방법에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 에난티오머의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 화학식(I)의 라세미 화합물은 화학식(I)의 라세믹 화합물은 적절한 키랄 산과의 반응에 의해 상응하는 디아스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 언급된 디아스테레오머 염 형태는 연속적으로 예를 들면, 선택성 또는 분획성 결정법에 의해 분리될 수 있고 에난티오머는 알칼리에 의해 그로부터 유리될 수 있다. 화학식(I)의 화합물의 에난티오머 형태를 분리하는 다른 방법은 키랄 정지상을 사용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 입체특이적으로 반응한 경우, 언급된 순수 입체화학적 이성체 형태는 또한 적절한 출발 물질의 상응하는 순수 입체화학적 이성체 형태로부터 유도될 수 있다. 바람직하게 특정 입체이성체를 원하는 경우, 언급된 화합물은 입체특이적 방법 또는 제조에 의해 합성될 것이다. 이롭게는, 이들 방법에서 에난티오머적으로 순수 출발 물질을 사용할 것이다.

<59> 화학식(I)의 화합물, 그의 약제학적 염 및 입체화학적 형태는 약리학적 실시예 C-1에서 입증된 바와 같이 콜레시스토키닌와 같은 내인성 뉴로펩티드의 불활성화에 원인이되는 막 트리펩티딜 펩티다아제의 저해제이다.

<60> 그의 TPP II 저해성 성질과 관련하여 본 발명의 화합물은 섭식 질환, 비만, 정신성 증훈군 및 정신 질환과 관련되는 질환과 같이 TPP II 활성과 관련되는 이상 또는 질환의 치료에 유용하다.

<61> 화학식(I)의 화합물의 용도와 관련하여 본 발명은 또한 섭식 질환, 비만, 정신성 증후군 및 정신 질환과 관련되는 질환으로 고생하는 인간을 포함하는(이하 환자로 언급한) 온혈동물을 치료하는 방법을 제공한다. 결과적으로 치료법은 TPP II 활성을 저해하고/거나 섭식 질환, 비만, 정신성 증후군 및 정신 질환과 관련되는 질환과 같은 이상을 고생하는 환자를 완화시키기 위하여 제공된다.

<62> 따라서, 의약으로서의 화학식(I)의 화합물의 용도는 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 포함하는 섭식 질환, 특히, 비만의 치료용 및/또는 정신성 증후군 및 정신 질환과 관련되는 질환의 치료용으로 CCK-불활성화 펩티다아제 트리펩티딜 펩티다아제 (TPP II)의 저해제로서 제공된다. TPP II의 활성을 저해시키고/거나 비만, 정신성 증후군 및 정신 질환과 관련되는 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 화학식(I)의 화합물의 용도가 제공된다. 예방학적 및 치료학적 요법 모두 포함한다.

<63> 본 발명의 화합물중 일부 특히, 화합물(153) 내지 (181)는 또한 델타-오피오이드(δ), 뮤-오피오이드(μ) 및/또는 카파-오피오이드(κ) 활성과 같은 오피오이드 활성을 가질 수 있다. 오피오이드 활성은 약리학적 실시예 C.2 및 C.3에 기술된 바와 같은 분석을 사용하여 측정될 수 있다.

<64> 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해서, 활성 성분으로서, 유효량의 특정 화합물을 염기 또는 산 부가염 형태로서 투여를 목적으로 하는 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 완전 혼합물로 배합시킨다. 이들 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구투여, 직장투여 또는 비경구적 주사에 적절한 단위 제형인 것이 바람직하다. 예를 들어, 조성물을 경구투여형으로 제조하는 경우에, 예를 들면, 현탁제, 시럽제, 엘릭시르제 및 액제와 같은 경구용 액체 제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알콜 등; 또는 산제, 환제, 캡슐제 및 정제인 경우에는 전분, 당, 카올린, 활택제, 결합제, 붕해제 등의 고체담체와 같은 유용한 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 투여가 용이하기 때문에, 정제 및 캡슐제가 가장 유리한 경구 단위 제형을 나타내는데, 이 경우에는 고형의 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 비경구용 조성물의 경우에 담체는 예를 들어 용해를 돕는 성분과 같은 다른 성분이 포함될 수 있지만, 보통 대부분은 멸균수를 함유한다. 예를 들어 주사용 용액은 담체가 식염수 용액, 글루코오스 용액 또는 식염수 및 글루코오스 용액의 혼합물을 포함하도록 제조될 수 있다. 주사용 현탁제인 경우에는 또한 적절한 액체 담체, 현탁화제등을 사용하여 제조할 수 있다. 경피 투여에 적절한 조성물에 있어서, 담체는 임의로 피부에 매우 유해한 영향을 끼치지 않는 소량의 첨가제와 임의로 배합된, 침투 촉진체 및/또는 적절한 습윤제를 포함한다. 상기 첨가물은 피부 투여를 촉진시키고/거나 필요한 조성물을 제조하는데 도움을 준다. 이 조성물은 다양한 방식으로, 예를들면 경피적 패취로서, 점적제로서, 연고로서 투여될 수 있다. 상응하는 염기 형태에 대하여 수용성이 증가하기 때문에 (I)의 산성 부가염은 수성

조성물에 제조에서 더욱 적절하다는 것은 자명하다.

<65> 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 상기 언급된 약제학적 조성물을 복용 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서 및 청구항에서 사용되는 복용 단위 형태는 단위 복용량으로 적절한 물리적으로 분리된 단위를 언급하고, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 내도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 그러한 투여단위 형태의 예로는 정제(스코어(scored) 또는 피복된 정제 포함), 캡슐제, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사용 용액제 또는 현탁액, 찻숟가락량 제제, 큰숟가락량 제제 등, 및 이들의 분할된 배합물(segregated multiples)이다.

<66> 경구 투여용 약제학적 조성물은 통상의 방법으로 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 결합제(예: 전젤라틴화된 황색 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제(예: 락토오스, 미세결정 셀룰로오스 또는 인산칼슘); 활택제(마그네슘 스테아레이트, 활석 또는 실리카); 붕해제(예:감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(예: 소듐 라울릴 설페이트)와 함께 제조되는 고형 투여 형태, 예를 들면, 정제(스왈로(swallow) 및 츄잉 형태), 캡슐제 또는 겔캅스제(gelcaps)를 취할 수 있다. 정제는 본 기술에 공지된 방법으로 코팅될 수 있다.

<67> 경구 투여용 액제는 예를 들면, 액제, 시럽 또는 현탁제의 형태를 취할 수 있거나, 사용전 물 또는 적절한 담체와 함께 구성된 건성의 생성물로서 존재할 수 있다. 상기 액제는 임의로 약제학적으로 허용되는 부가제, 예를 들면, 현탁제(예:소르비톨 시럽, 메틸셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예: 렉시틴 또는 아카시아); 비수용성 담체(예: 아몬드유, 오일성 에스테르 또는 에틸 알콜); 및 방부제(예: 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 통상의 방법으로 제조할 수 있다.

<68> 약제학적으로 허용되는 감미료는 바람직하게 사카린, 소듐 또는 칼슘 사카린, 아스파르테임(aspartame), 아세설페임 포타슘(acesulfame patassium), 소듐 시클라메이트, 알리테임, 디하이드로차콘 감미료, 모넬린(monellin), 스테비오사이드(stevioside) 또는 수크랄로오스(4,1',6'-트리클로로-4,1',6'-트리데옥시*갈락토*수크로오스), 바람직하게 사카린, 소듐 또는 칼슘 사카린, 및 임의로 벌크(bulk) 감미료, 예를 들면, 소르비톨, 만닛톨, 플락토오스, 수크로오스, 말토오스, 이소말트, 글루코오스, 수소화된 글루코오스 시럽, 자일리톨, 카라멜 또는 허니를 포함한다.

<69> 고감미료는 통상적으로 저농도로 사용된다. 예를 들면, 소듐 사카린의 경우, 농도는 최종 제제의 전체 부피에 대하여 0.04% 내지 0.1%(w/v), 바람직하게 저농도의 복용제중 약 0.06%, 고농도의 복용제중 약 0.08%일 수 있다. 벌크 감미료는 유효하게 약 10% 내지 약 35%, 바람직하게 약 10% 내지 15%(w/v)의 범위의 다소 넓은 범위의 양으로 사용될 수 있다.

<70> 저농도의 복용제에서 쓴맛의 성분을 마스크할 수 있는 약제학적으로 허용되는 향미제는 바람직하게 체리, 라스베리, 흑색의 커런트(currant) 또는 스트로베리 향과 같은 과일향이다. 두가지의 향미제를 배합하는 것이 우수한 생성물을 얻을 수 있다. 고농도의 복용제에서는 다소 짙은 향, 예를 들면 카라멜 초콜릿 향, 민트 쿨 향(Mint Cool flavour), 환타지(Fantasy) 향 및 약제학적으로 허용되는 짙은 향이 요구된다. 각 향미제는 0.05% 내지 1%(w/v) 범위의 농도로 최종 조성물에 존재할 수 있다. 상기 짙은 향미제를 배합하는 것이 유리하게 사용된다. 바람직하게, 향미제는 제형의 산성 조건하에서 맛 및 색이 변화하거나 손실되지 않는 것이 사용된다.

<71> 본 발명의 화합물은 또한 데포(depot) 제제로서 제형화될 수 있다. 상기 지속성 제제는 이식(예로서 피하 또는 근육내로)에 의해 투여될 수 있다. 따라서 예를 들면 화합물은 적절한 폴리머성 또는 소수성 물질(예를 들면 허용가능한 오일중 에멀젼) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화되거나, 불용성(sparingly soluble) 유도체, 예로서 불용성 염으로서 제형될 수 있다.

<72> 본 발명의 화합물은 예로서 볼루스 주사 또는 연속적 정맥내 유입에 의한 주사, 통상, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제제는 예로서 추가의 보존제를 포함하는 앰플형 또는 다중-투여 용기내 복용 단위 형태로 존재할 수 있다. 오일성 또는 수성 담체주 현탁제, 액제 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있고, 등장제, 현탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 포함할 수 있다. 또한 활성 성분은 사용전 적절한 담체 예로서 피로젠이 없는 정제수와 혼합하기 위한 분말로 존재할 수 있다.

<73> 본 발명의 화합물은 또한 예로서 통상의 좌제 베이스 예를 들면 코코아 버터 및/또는 다른 글리세리드를 포함하는 좌제 또는 정체관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.

<74> 비강 투여를 위한 본 발명의 화합물은 예를 들면 액상 스프테이, 분말형태 또는 드롭 형태로서 사용될 수 있다.

실 시 예

<75> 시험부

<76> 이하 기술하는 방법에서 하기 약어를 사용하였다: "ACN" = 아세토니트릴 ;"THF" = 테트라하이드로푸란; "DCM" = 디클로로메탄; "MIK" = 메틸 이소부틸 케톤.

<77> 일부 화학물을 위해 화학식을 사용하였다: 예로서, CH_2Cl_2 = 디클로로메탄, CH_3OH = 메탄올, NH_3 = 암모니아, HCl = 염산, NaOH = 수산화나트륨, $NaHCO_3$ = 탄산수소나트륨, 및 Na_2CO_3 = 탄산나트륨.

<78> 이 경우, 실제 입체화학적 이성체 형태를 추가로 참고하지 않고 첫번째로 분리된 입체화학적 이성체 형태를 "A", 두번째로 분리된 것을 "B"로 지칭하였다.

<79> 분취용 액체 크로마토그래피는 YMC ODS-A 칼럼(30 x 100 mm, 5 micron, 온도: 주변, 유속: 35 mL/분, 이동상: a) 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함하는 10/90 아세토니트릴/물, b) 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함하는 90/10 아세토니트릴/물, 구배 : 9분에 걸쳐 A 로부터 B로의 선형 구배, 254 nm에서 UV 검출)을 사용하여 반-분취용 HPLC 유니트에서 수행하였다.

<80> A. 중간체의 제조

<81> 실시예 A. 1

<82> a) 2,3-디하이드록시-1H-인돌-2-카복스아미드(0.030 mol)를 트리클로로메탄(400 ml)중에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃으로 냉각시켰다. 트리에틸아민(0. 045 mol)을 가하였다. 아세틸 클로라이드(0.045 mol)를 2분에 걸쳐서 가하였다. 30분 후, TLC는 반응이 불완전함을 나타내었다. 플라스크를 계속 냉각시키면서 추가의 트리에틸아민(6.26 ml)을 가한 후 15분 후 추가의 아세틸 클로라이드 (3.21 ml)를 가하였다. 여전히 TLC는 반응이 불완전함을 나타내었다. 반응물을 계속 교반시키고 0℃으로 냉각시키고 추가의 트리에틸아민(6.26 ml)을 가하였다. 2분에 걸쳐, 추가의 아세틸 클로라이드(3.21 ml)를 주의하여(neat) 가하였다. TLC는 60분 후 80% 종결, 추가의 30분 후에는 진행이 없음을 보였다. 1/3부의 아세틸 클로라이드 및 트리에틸아민을 가하였다. 추가의 15분 후, 빙수(200 ml)를 가하였다. 혼합물을 10분동안 교반하고, 여과하고 물(3 x 100 ml) 및 트리클로로메탄(2 x 75 ml)으로 세척하였다. 샘플을 밤새도록 건조시켜 4.71g의 (S)-1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 1. mp. > 260℃))을 수득하였다.

<83> b) 중간체(1)(0.02022mol)을 DCM(175ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃으로 냉각시켰다. 트리에틸아민(0.06066mol)을 주의하여 가하였다. DCM(20ml)중 트리클로로아세틸 클로라이드(0.03033mol)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 후 빙수(200ml)을 가하고 상을 분리하고 유기상을 3N HCl로 재추출한 후 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 재추출하였다. 유기상을 건조시키고, 여과하고 스트리핑하여 4.614g의 갈색 고체만을 남겨두었다. 고체를 빙냉 디에틸에테르(30ml)로 연마하고, 여과하고 빙냉 디에틸에테르(2회)로 세정하여, 3.12g (83%)의 (S)-1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴(중간체 2, mp. 134-135℃))을 수득하였다.

<84> c) 중간체(2)(0.0151 mol)를 디에틸에테르(200 ml)에 현탁시켰다. 에탄올 (0.0214 mol)을 가하고 혼합물을 0℃으로 냉각시켰다. HCl(기체)를 45분동안 버블링하였다. 혼합물을 얼음 배쓰로부터 제거하고 교반하였다. 20분 후, 잔류물을 벽 측면에서 회수하였다. 벽을 긁고 백색 고체 침전시켰다. 1시간 후, 샘플을 여과하고 디에틸에테르로 세정하고, 신속하게 대기 건조시키고, 3.99g의 (S)-에틸 1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스이미데이트 모노하이드로클로라이드(중간체 3)를 수득하였다.

<85> 유사하게, 에틸 1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스이미데이트 모노하이드로클로라이드(중간체 6)를 1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴로부터 출발하여 제조하였다.

<86> 실시예 A. 2

<87> a) 5-클로로-2,3-디하이드록시-1H-인돌-2-카복실산, 메틸 에스테르 (0.00761 mole)를 메탄올 (25 ml)에 용해시키고 0℃으로 냉각시켰다. NH_3을 10분동안 버블링하였다. 플라스크를 막고 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 밤새도록 교반하였다. TLC는 반응이 거의 종결되었음을 나타내었다. 샘플을 1/3의 용량으로 농축시키고, 냉각시키고 여과하고, 빙냉 메탄올(2 ml)으로 생성된 고체를 세정한 후 대기하에서 건조시켜 0.74g의 5-클로로2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 7, mp. 151-152 ℃)를 수득하였다.

<88> b) 트리에틸아민(0.02080 mole)을 트리클로로메탄(700 ml)중 용해된 중간체(7)(0.09632 mole)을 가하였다. 혼합물을 5℃으로 냉각시켰다. 교반하면서 아세틸 클로라이드(0.2480 mole)를 2분에 걸쳐 가하였다. 5분 후, 침전물이 형성되었다. 얼음 배쓰를 제거하고 용기를 15분동안 방치시켰다. 빙수(250 ml)를 가하고 혼합물을 10분동안 교반하였다. 샘플을 여과하고 물 및 트리클로로메탄으로 세정하였다. 고체를 물(200 ml)에 현탁시키고 10분동안 와동시켰다. 트리클로로메탄(200 ml)을 가하고 혼합물을 교반한 후 여과하고 물 및 트리클로로메탄으로 세정한 후 밤새도록 대기 건조시켜, 19.71g의 1-아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 8)를 수득하였다.

<89> c) 트리에틸아민(0.41291 mole)을 디클로로메탄(500 ml)중 현탁된 중간체 (8)(0.08258 mole)에 0℃에서 가하였다. 트리클로로아세틸 클로라이드(0.20645 mole)를 10분에 걸쳐 가하였다. 반응이 더디게 진행될 때 추가의 트리에틸아민 (20ml) 및 이어서 추가의 트리클로로아세틸 클로라이드(7.6ml)를 가하고 혼합물을 2시간동안 저온에서 교반하였다. 얼음 배쓰를 제거하고 혼합물을 2시간동안 방치시켰다. 진한 유색 반응물을 수득하고, 0℃으로 재냉각시켰다. 빙냉수(150 ml)를 서서히 가하고 혼합물을 5분동안 교반하였다. 층을 분리하고 유기상을 세척(빙냉 3N HCl, 포화 $NaHCO_3$)하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 빙냉 디에틸에테르(40 ml)에 연마시켰다. 여과하고, 빙냉 디에틸에테르(10 ml)로 세정하여, 15.13g의 1-아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴 (중간체 9, mp. 140-142 ℃)을 수득하였다.

<90> d) 기체 증발이 관찰될 때까지 HCl(2 M 용액으로)을 중간체(9)에 서서히 가하였다. 이어서 제조된 HCl(디에틸에테르중 2N)을 가하는 것을 중지하고 디에틸에테르(150 ml)중 HCl을 현탁시키고 에탄올(0.042 mole)을 가하였다. 혼합물을 0℃으로 냉각시키고 오일을 침전시키면서 HCl(기체)을 밤새도록 가하였다. 반응물을 디에틸에테르를 사용하여 1L로 희석하였다. 추가의 오일을 침전시키고 1시간동안 방치시킨 후 고체는 형성되지 않았다. 디에틸에테르를 버렸다. 잔류물을 희석시켰다(디에틸에테르, 500 ml). 고체가 형성되기 시작하였고 혼합물을 2시간동안 교반하였다. 샘플을 여과하고 디에틸에테르로 세정하였다. 샘플을 진공하에 방치하여 6.41g 에틸 1-아세틸-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스이미데이트 모노하이드로클로라이드(중간체 10)를 수득하였다.

<91> 실시예 A. 3

<92> a) DCM (50 ml)중 비스(1,1-디메틸에틸)에스테르 디카본산(0.07615mol)을 5분에 걸쳐 0℃에서 DCM(150 ml)중 2,3-디하이드로-1H-인돌-2-메탄올(0.07615 mol)에 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 Kogel Rohr 증류시켜, 11.98g의 1,1-디메틸에틸 2,3-디하이드로-2-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(중간체 11)을 수득하였다.

<93> b) Dess-Martin 시약(0.011mol)을 1분에 걸쳐 DCM(35ml)중에 용해된 중간체(11)(0.010mole)에 주의하여 가하였다. 15분 후, 얼음 배쓰를 제거하고 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 추가의 Dess Martin 시약(0.33g)을 가하고 혼합물을 추가의 30분동안 교반하였다. 혼합물을 0℃으로 재냉각시키고 $NaHCO_3$(100ml) 수용액에 용해 시도된 일부의 $Na_2S_2O_3$(25g) 현탁액/용액으로 서서히 처리하였다. 10분 후 혼합물을 얼음으로부터 제거하고 층을 분리하였다. 추가의 DCM을 가하고 혼합물을 여과하였다. 유기층을 여액으로부터 분리하고 혼합된 유기상을 건조시키고 여과하고, 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용리제: 10% 에틸 아세테이트: 헥산, 샘플을 3:1 에틸 아세테이트:헥산으로 용해시킴(5ml))하여 1,1-디메틸에틸 2-포르밀-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-카복실레이트(중간체 12, mp. 85-87 ℃)을 수득하였다.

<94> 실시예 A. 4

<95> 피리딘(50ml)중 1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴(0.00988 mol) 및 트리에틸아민(0.0197mol) 용액을 2시간동안 실온에서 버블러를 통해 황화수소 (기체)로 처리하고 생성된 포화 반응 혼합물을 막고 16시간동안 세팅하였다. 반응 혼합물을 200ml의 빙수 슬러리에 부었다. 대량의 침전물이 형성되었다. 혼합물을 얼음 배쓰에서 재냉각시키고 침전물을 감암 여과에 의해 회수하고, 냉수로 세척하고 대기 건조시켜 1.62g의 1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보티오아미드(중간체 13, mp. 194-195 ℃)을 수득하였다.

<96> 실시예 A. 5

<97> 1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴(0.0132mole)을 물(54ml)로 처리하고 생성된 현탁액을 Na_2CO_3(0.00726mole) 및 $NH_2OH.HCl$(0.0145mole)으로 연속하여 처리하였다. 혼합물을 에탄올(26ml)로 처리하고 80-90℃으로 가열하였다. 반응 온도에 도달하였을 때, 혼합물은 여전히 현탁액이었다. 추가의 26 ml의 에탄올을 가하여 투명한 용액)을 수득하였다. 반응물을 2.5시간동안 가열하고 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 대량의

침전물을 형성하고 감암 여과에 의해 회수하고 냉증류수로 세척하고 대기 건조시켜, 2.23g의 1-아세틸-2,3-디하이드로-N-하이드록시-1H-인돌-2-카복스이미드아미드(중간체 14, mp. 204-205 ℃)을 수득하였다.

<98> 실시예 A. 6

<99> 1-아세틸-2-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌(0.0035 mol) 및 HCl, 6N(50 ml)을 질소 대기하에 혼합하였다. 반응 혼합물을 즉시 가열하고 3.5시간동안 계속 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 디에틸에테르(2 x 75 ml)로 추출하고, 0℃으로 냉각시키고 (냉각된 3 N NaOH)으로 알칼리화시킨 후, 클로로포름(3x60ml)으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 건조시키고, 여과하고 및 용매를 증발시켜 0.79g의 2-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌(중간체 15)을 수득하였다.

<100> 실시예 A. 7

<101> a) 메탄올(600ml)중 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산, 에틸 에스테르(0. 121mole) 현탁액에 Mg(0.36mole)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 아르곤하에 3-넥 라운드 바닥 플라스크에 넣었다. 반응물 온도를 주의하여 조사하였다. 약 10 분 후, 혼합물은 초기에는 서서히 기포를 발생하기 시작하고 이후 추가로 활발하게 기포를 발생시켰다. 반응 온도는 얼음 배쓰를 간헐적으로 적용하여 15 내지 25℃으로 유지시켰다. 30분 후, 서서히 기포가 발생하였다. 혼합물을 3일동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 600ml의 클로로포름 및 500ml의 NH_4Cl 포화 용액에 분배하였다. 유기층을 $MgSO_4$상에 건조시키고 갈색 오일로 농축시켰다. 오일을 에테르에 용해시키고 3N HCl로 추출하였다. 수층을 에테르로 세척하고 3N NaOH로 염기화하고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$상에 건조시키고 농축시켜 13.91g의 메틸 5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복실레이트(중간체 16)를 수득하였다.

<102> b) Ar하에 얼음 배쓰에서 냉각된 메탄올(0.6mol)중 2M NH_3에 메탄올(150 ml)중에 용해된 중간체(16)(0.0574mol)을 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 6 시간동안 아르곤하에 교반하였다. 반응물을 150ml으로 농축시키고 여과하였다. 고체를 소량의 냉 메탄올로 세정하고 건조시켜 2.33g의 5-플루오로-2, 3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 17, mp. 197-199 ℃)을 수득하였다.

<103> c) Ar하에 얼음 배쓰에서 냉각된 DCM(30 ml)중 중간체(17)(0.0094mole) 혼합물에 트리에틸아민(0.031mole) 이어서 아세틸 클로라이드(0.031mole)을 가하였다. 생성된 혼합물을 다시 실온으로 하였다. 6 시간동안 교반한 후, 혼합물을 얼음 배쓰에서 냉각시키고 50ml의 물을 가하였다. 혼합물을 약 20분동안 교반한 후 여과하고 및 고체를 건조시켜 1.58g의 1-아세틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 18, mp. 232-235 ℃)을 수득하였다.

<104> d) Ar하에 얼음 배쓰에서 냉각된 DCM(30ml)중 중간체(18)(0.0076mole) 혼합물에 트리에틸아민(0.0228mole) 이어서 트리클로로아세틸 클로라이드 (0.0115mole)을 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물, 2N HCl, 및 포화 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 농축물을 에테르에서 연마하고 헥산중 50% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카 겔 칼럼상에서 정제하였다. 원하는 분획을 모으고 농축시켰다. 잔류물을 에테르에서 연마하고 고체를 여과에 의해 회수하고 건조시켜, 0.30g 1-아세틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴(중간체 19, mp. 93-95 ℃)을 수득하였다.

<105> e) 중간체(19)(0.004mole) 및 HCl/디에틸에테르 (60mL) 용액을 Ar하에 얼음 배쓰에서 냉각시켰다. 에탄올(0.0075mole)을 가하였다. HCl을 혼합물이 균일할 때까지 용액내로 50분동안 버블링하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고 4시간동안 교반하였다. 에테르를 버리고 메탄올에 용해시켰다. 메탄올 용액을 진공에서 농축시키고 잔류물, 에틸 1-아세틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복스이미데이트 모노하이드로클로라이드(중간체 20)을 수득하고 다음 단계에 사용하였다.

<106> 실시예 A. 8

<107> a) 메탄올(500ml)중 2,3-디하이드로-5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(0.084mole) 및 2M NH_3을 혼합하고 실온에서 아르곤하에 주말동안 교반하였다. 용액을 100ml으로 농축시키고, 얼음 배쓰에서 냉각시키고 여과하였다. 고체를 소량의 냉 메탄올로 세정하고 건조시켰다. 잔류물을 메탄올/ACN에서 연마하고 여과하여 4.56g의 2,3-디하이드로-5-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 21, mp. 228-229 ℃)을 수득하였다.

<108> b) 트리에틸아민(0.0106mole) 이어서 아세틸 클로라이드(0.0106mole)를 Ar하에 얼음 배쓰에서 냉각된 DCM(40ml)중 중간체(21)(0.0032mole) 용액에 가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고 밤새도록 교반하

였다. 혼합물을 얼음 배쓰에서 냉각시키고 빙냉수(30ml)를 가하였다. 10분동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 고체를 밤새도록 교반하였다. 잔류물을 50ml 물에 현탁시켰다. 현탁액을 30분동안 교반하고, 여과하고 밤새도록 건조시켜 0.40g의 1-아세틸-2, 3-디하이드로-5-메톡시-1H-인돌-2-카복스아미드(중간체 22, mp. 196-197 ℃)을 수득하였다.

<109> c) Ar하에 얼음 배쓰에서 냉각된 DCM(150ml)중 중간체(22)(0.022mole) 현탁액에 트리에틸아민(0.066mole) 이어서 트리클로로아세틸 클로라이드(0.033 mole)을 가하였다. 혼합물을 밤새도록 서서히 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 물, 2N HCl, 및 포화 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 농축시키고 에테르에서 연마하고 고체를 회수하여 1-아세틸-2,3-디하이드로-5-메톡시-1H-인돌-2-카보니트릴(중간체 23, mp. 108-110℃)을 수득하였다.

<110> d) 얼음 배쓰에서 냉각된 1M HCl/디에틸에테르(200ml)중 중간체(23) (0.0154mole) 및 에탄올(0.0231mole) 용액에 60분동안 HCl(기체)를 버블링하였다. 얼음 배쓰를 45분동안 유지시키고 혼합물을 진공하에 실온에서 200ml의 오일 침전물로 농축시키고, 잔류물을 갈색 고체로 연마시키고, 이는 디에틸에테르를 버린 후 오일이 되었다. 잔류물을 디에틸에테르로 2회 세척하고, 메탄올에 용해시키고 추가의 합성을 위해 추가의 정제없이 사용하는 에틸 1-아세틸-2,3-디하이드로-5-메톡시-1H-인돌-2-카복스이미데이트 모노하이드로클로라이드(중간체 24)를 수득하였다.

<111> 실시예 A. 9

<112> DCM(25ml)에 용해된 (S)-2-(t-부톡시카보닐아미노)부티르산(0.010mol)을 -10℃에서 냉각 배쓰에 방치하였다. 피리딘(0.010mol) 이어서 2,4,6-트리플루오로-1,3,5-트리아진(0.0345mol)을 가하였다. 혼합물을 질소하에 교반하였다. 1시간 후, 빙냉수(75ml)를 가하였다. 추가의 DCM(45ml) 을 가하고 혼합물을 진탕하였다. 유기상을 분리하고, 빙냉수(100ml)로 재세척한 후 유기상을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 2.29g (S)-1,1-디메틸에틸[1-(플루오로카보닐)프로필]-카바메이트(중간체 25)을 수득하였다.

<113> 실시예 A. 10

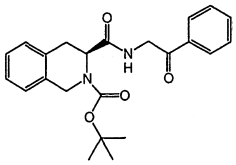
<114> 화합물(8)(0.00170mol)을 HCl, 6N(20ml)에 용해시키고 즉시 오일 배쓰에서 100℃에 질소하에서 200분동안 가온시켰다. 가열을 중단하고 샘플을 0℃으로 냉각시켰다. 3 N NaOH(35ml)을 서서히 가하였다. 염기화를 포화 $NaHCO_3$으로 완성하였다. 샘플을 클로로포름으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 건조시키고 여과하고 생성된 용액을 추가의 합성에서 추가의 정제없이 사용하는 (S)-2,3-디하이드로-2-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌(중간체 5)을 수득하였다.

<115> 실시예 A. 11

<116> 에탄올(180ml)중 중간체(13)(0.00844mol) 혼합물을 1-브로모-2-부탄 (0.0085mol) 1분량으로 처리하고 16시간동안 환류가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에테르 및 냉 1 M NaOH(수성)에서 추출하였다. 유기 분획을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 진한 고체를 수득하고 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용리제 100% DCM 내지 97:3 DCM/디에틸 에테르)하여, 0.91g의 2-(4-에틸-2-티아졸릴)-2,3-디하이드로-1H-인돌(중간체 4)을 수득하였다.

<117> 실시예 A. 12

<118> 3-2-옥소-2-페닐-에틸카바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 t-부틸 에스테르

<119> 

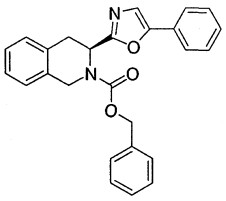
<120> 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,3-디카복실산-2-t-부틸 에스테르(2.77 g, 10mmol) 및 2-아미노-1-페닐-에타논(1.71g, 10mmol), 및 HOBT(1-하이드록시벤조-트리아졸)(2.70g, 20mmol)를 디클로로메탄(100ml)에 용해시켰다. 용액을 0℃으로 냉각시킨 후 (4-디메틸아미노-부틸)-에틸-카보디이미드(2.29g, 12mmol)이어서 NMM(N-메틸-모르폴린)(1.31g, 13mmol)을 가하였다.

<121> 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 72시간 후, 반응 혼합물을 물로 추출하고, 유기상을 연속하여 포화

$NaHCO_3$, 2N 시트르산 및 $NaHCO_3$으로 추출하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고 여과하고 및 농축시켜 황색 기포로서 표제 산물을 수득하였다. 액상 크로마토그래피(LC)는 화합물이 86% 순수함(214nm)을 나타내었고, 이는 추가의 정제없이 사용되었다.

<122> 실시예 A. 12a

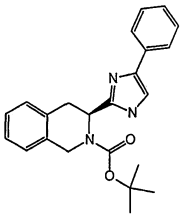
<123> 3-(2-옥소-2-페닐-에틸카바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 벤질 에스테르(실시예 A. 12의 3-(2-옥소-2-페닐-에틸카보닐)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 t-부틸 에스테르와 유사하게 제조)를 $POCl_3$로 탈수시켜 하기 중간체 화합물을 수득하였다:

<124> 

<125> CBZ 그룹은 요오도트리메틸실란로 처리하여 생성된 옥사졸로부터 용이하게 제거하였다. 생성된 비-아민 옥사졸 중간체를 그의 유사 이미다졸 중간체에 대하여 기술된 유사한 방법에 따라 화합물 170으로 진행시켰다.

<126> 실시예 A. 13

<127> 3-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-3,4,-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 t-부틸 에스테르

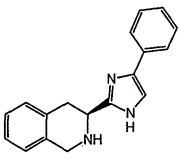
<128> 

<129> 상기의 실시예 A. 12에서 제조된 산물(3.55g, 9mmol), NH_4OAc(아세트산 암모늄)(20.8g, 270mmol) 및 AcOH(아세트산)(30mL)을 실온에서 혼합하고 반응 혼합물을 약 3시간동안 스팀상에서 가온시켰다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음 슬러리 믹스(400g)에 부었다. 이 혼합물에 진한 수산화암모늄(50mL) 및 에틸 에테르를 가하였다. 층을 분리하고 수성상을 2부(a second portion)의 에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 혼합하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 갈색 기포를 수득하였다. 이 샘플을 분취용 HPLC으로 정제하여 정제된 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. LC는 샘플이 214nm에서 96% 순수함을 보였다.

<130> 측정치 MW (MH^+) : 376

<131> 실시예 A. 14

<132> 3-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린

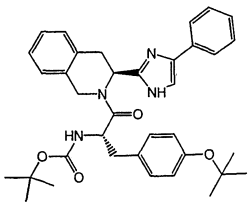
<133> 

<134> 트리플루오로아세트산(TFA)(4mL)을 테스트 튜브에서 약 0℃으로 냉각시켰다. 냉각 용매에 상기 실시예 A. 13에서 제조된 산물(0.75g, 2mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 45분동안 실온으로 가온시켰다. 과량의 TFA를 N_2 기체 스팀하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(15mL) 및 포화 $NaHCO_3$내 분배하였다. 수성상을 2부의 디클로로메탄으로 재추출하고 유기상을 혼합하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고 여과하여 디클로로메탄 용액중 표제 화합물을 수득하였다. 여액을 추가의 정제 또는 분리없이 다음 단계(실시예 A. 15)에 사용하였다.

<135> 측정치 MW (MH^+) : 276

<136> 실시예 A. 15

<137> [1-(4-t-부톡시-벤질)-2-옥소-2-[3-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-에틸]-카밥산 t-부틸 에스테르

<138> 

<139> 2-t-부톡시카보닐아미노-3-(4-t-부톡시-페닐)-프로피온산(0.74g, 2.2 mmol)을 디클로로메탄(40mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 약 0℃으로 냉각시켰다. 이어서 이 용액에 NMM(0.21g, 2.1mmol) 이어서 이소부틸 클로로포름에이트 (0.27g, 2mmol, 0.26mL)를 가하고 용액을 약 1.25시간동안 방치하였다. 반응 혼합물에 실시예 A. 14(0.55g, 2mmol)에서 제조된 산물을 가하고 반응 혼합물을 약 16시간동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물, 포화 $NaHCO_3$, 2N 시트르산, 포화 $NaHCO_3$으로 추출하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고 및 농축시켜 기포로서 표제 산무을 수득하였다.

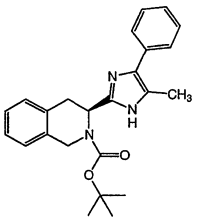
<140> 측정치 MW (MH^+) : 595.

<141> 0℃에서 클로로포름중 1 당량의 Br_2과 중간체 화합물을 반응시켜 이 중간체 화합물의 이미다졸 부위의 5번 위치에 브롬을 도입할 수 있다.

<142> N-클로로-숙신이미드를 중간체 화합물과 반응시켜 이 중간체 화합물의 이미다졸 부위의 5번 위치에 염소를 도입할 수 있다.

<143> 실시예 A. 16

<144> 3-(5-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 t-부틸 에스테르

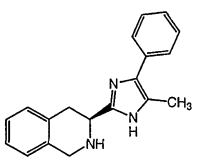
<145> 

<146> 3-포르밀-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 t-부틸 에스테르 (1.83g, 7mmol)을 AcOH(25mL)과 혼합하고, 즉시 1-페닐프로판-1,2-디온(3.11g, 21mmol) 및 NH_4OAc(13.49g, 175mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 스팀 배쓰에 방치하고 20분동안 아르곤하에 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음 배쓰에서 냉각시키고 얼음 슬러리(44g)를 가하였다. 생성된 혼합물을 진한 NH_4OH(50mL)을 가하여 염기화하고 디에틸 에테르(150mL 각각)로 2회 추출하였다. 혼합된 유기상을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고 및 농축시켜 조 산물을 수득하였다. 이 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 백체 고체로서 표제 화합물을 수득하였다.

<147> 측정치 MW (MH^+) : 390

<148> 실시예 A. 17

<149> 3-(5-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린

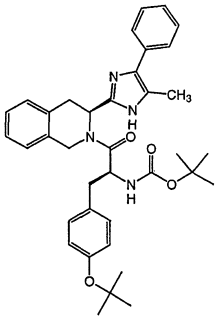
<150> 

<151> 약 0℃으로 냉각된 TFA(5mL) 용액에 실시예 A. 16(1.10g, 2.82mmol)에서 제조된 화합물을 가하고 반응 혼합물을

약 30분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 배쓰로부터 제거하고 실온으로 가온시켰다. 과량의 TFA를 N_2 스트림하에 제거하였다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 및 디클로로메탄에 분배하였다. 수성상을 2부의 디클로로메탄으로 추출하고 유기상을 혼합하였다. 혼합 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시킨 후 여과하고 디클로로메탄중 용액으로서 표제 화합물을 수득하고 추가로 정제 또는 분리하지 않고 사용하였다.

<152> 실시예 A. 18

<153> [1-(4-t-부톡시-벤질)-2-[3-(5-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-에틸]-카밤산 t-부틸 에스테르

<154> 

<155> 2-t-부톡시카보닐아미노-3-(4-t-부톡시-페닐)-프로피온산(0.74g, 2.2 mmol)을 디클로로메탄(60mL)에 용해시키고, 약 0℃으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 NMM(0.30g, 2.97mmol), 이어서 이소부틸 클로로포름에이트(0.39g, 2.82 mmol, 0.37mL)를 가하였다. 약 90분동안 용액을 0℃에서 방치하였다. 반응 혼합물에 디클로로메탄중 용액으로 실시예 A. 17(2.82mmol)에서 제조된 산물을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 연속하여 물, 포화 $NaHCO_3$, 2N 시트르산, 포화 $NaHCO_3$로 추출한 후 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고 및 농축시켜 조 산물을 수득하였다. 이물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 산물을 백색 기포로서 수득하였다.

<156> 측정치 MW (MH^+) : 609

<157> B. 최종 화합물의 제조

<158> 실시예 B. 1

<159> 4-메틸모르폴린(0.003mol)을 클로로포름(80ml)에 용해된 중간체(5) (0.003mol)에 가하였다. 0℃으로 냉각시킨 후, 중간체(25)(0.003mol)를 오일로서 주의하여 가하였다. 27분 후, 반응 혼합물을 물, 포화 $NaHCO_3$, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜, [2S-[1(R*),2R*]]-1,1-디메틸에틸 [1-[[2,3-디하이드로-2-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-1-일]-카보닐]프로필]-카바메이트(화합물 14)을 수득하였다.

<160> 실시예 B. 2

<161> 메탄올(200ml)중 중간체(3)(0.047mole)에 아세트산 칼륨(0.199mole)을 가하였다. 혼합물을 아르곤하에 환류가열시켰다. 45분에 걸쳐 메탄올(95ml)중 1-아미노-2-펜타논 하이드로클로라이드(0.094mole)를 가하였다. 첨가를 마친 후, 혼합물을 환류에서 밤새도록 교반한 후 농축시켰다. 농축물을 DCM에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$로 세척하였다. 수층을 DCM으로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 건조시키고 고체 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 디에틸에테르 및 ACN로 연마하여 정제하고 및 임의로 추가로 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5.83g의 (S)-1-아세틸-2,3-디하이드로-2-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌(화합물 8, mp. 174-175℃)을 수득하였다.

<162> 실시예 B. 3

<163> 중간체(12)(0.00101mole), 2-3-헥산디온(0.004mole), 및 아세트산 암모늄(0.025mole)을 아세트산(4ml)에서 혼합하고 즉시 15분동안 스팀상에 방치하였다. 실온에서 2시간후, 반응물을 빙수(100ml)에 붓고, 3N NaOH로 염기화하고 디에틸에테르(2회)로 추출하였다. 유기상을 혼합하고 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 디에틸에테르에 용해시키고, 농축시킨 후 분취용 LC로 정제하여, 0.440g의 1,1-디메틸에틸 2,3-디하이드로-2-(5-메틸-4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 (화합물 99)을 수득하였다.

<164> 유사하게, 화합물(80)은 중간체(12)와 각각의 1,1,1-트리플루오로-3,3-디브로모아세톤 알데히드와 반응시켜 제

조하였다.

<165> 실시예 B. 4

<166> N-[(1,1-디메틸에톡시)카보닐]-N-메틸-L-알라닌(0.00181mol)을 DCM에 용해시키고 0℃으로 냉각시켰다. 트리에틸아민(0.00181mol), 이어서 이소부틸 클로로포름에이트(0.00181mol)를 가하고 혼합물을 70분동안 0℃에서 교반하였다. DCM(6ml)중 중간체(5)(0.00181mol)을 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 추출하고(물, 포화 $NaHCO_3$), 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜 0.380g의 [2S-[1(R*),2R*]]-1,1-디메틸에틸[2-[2,3-디하이드로-2-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-1-일]-1-메틸-2-옥소에틸]메틸-카바메이트(화합물 63, mp. 77-80 ℃)을 수득하였다.

<167> 실시예 B. 5

<168> 둘 모두 얼음 배쓰에서 예비 냉각된 화합물 14(0.0073mole) 및 트리플루오로아세트산(5ml)을 혼합하고 질소하에서서히 실온으로 하였다. 1시간 후, 혼합물을 농축시켰다. 농축물을 물에 용해시키고 디에틸에테르로 추출하였다. 수층을 포화 $NaHCO_3$로 염기화하고 클로로포름으로 2회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 및 농축시켰다. 잔류물을 에테르에 용해시키고 에테르중 3ml의 1M HCl로 처리하였다. 침전물을 여과하고 진공하에 건조시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 및 클로로포름에 분배하였다. 유기층을 $MgSO_4$상에 건조시키고 농축시켰다. 농축물을 클로로포름중 5% MeOH으로 용출시키면서 Biotage 칼럼상에서 정제하였다. 잔류물을 에레트중 용해한 후 디에틸 에테르중 2ml의 1M HCl로 처리하였다. 고체를 질소하에 여과하여 회수하고 밤새도록 진공하에 건조시켜 0.364g의 [2S-[1(R*),2R*]]-α-에틸-2,3-디하이드로-β-옥소-2-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-1-에탄아민 디하이드로클로라이드 디하이드레이트 (화합물 15, mp. 132-140 ℃)를 수득하였다.

<169> 실시예 B. 6

<170> n-부탄올(200ml)중 중간체(13)(0.0102mole) 용액을 부탄산 하이드아지드(0.0254mole)로 처리하고 10분동안 교반한 후 10일동안 환류가열하였다. 반응물을 냉각시키고 진공에서 농축시키고 DCM 및 증류수에 분배하였다. 농축된 유기상을 역상 분취용 칼럼 크로마토그래피하여 1-아세틸-2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌(화합물 91)을 수득하였다.

<171> 실시예 B. 7

<172> a) 에탄올(25ml)중 화합물 91(0.42g) 용액을 NaOH 수용액(3M, 25mL)으로 처리하고 반응 믹스를 24시간동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 냉증류수로 처리하였다. 층을 분리하고 수성 분획을 에틸 아세테이트로 5회 추출하고 혼합된 유기 분획을 건조시키고, 농축시키고 분취용 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌을 수득하였다.

<173> b) DCM(5ml)중 2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌(0.00017mole) 용액을 N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(0.00072mole) 이어서 (2-플루오로-2-옥소에틸)-9H-플루오렌-9-일-카밤산 메틸 에스테르 (0.00070mole)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 15시간동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$로 2회 처리하고 Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 칼럼 크로마토그래피에 정제하여 0.02g의 원하는 모노-어닥트 및 0.02g 비스-어닥트를 수득하고 분취용 크로마토그래피 용리제(물/아세토니트릴중 0.1% 트리플루오로아세트산)으로 처리하여 완전하게 원하는 모노-어닥트로 전환시켰다. 이를 혼합하여 0.03g의 H-플루오렌-9-일메틸 [2-[2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인돌-1-일]-2-옥소에틸]-카바메이트를 수득하였다.

<174> c) DCM(10ml)중 H-플루오렌-9-일메틸[2-[2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3일)-1H-인돌-1-일]-2-옥소에틸]-카바메이트(0.00006mole) 용액을 피페리딘(0.010mole)으로 처리하고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 종결된 반응물을 진공에서 농축시키고 역상 분취용 칼럼 크로마토그래피에 의해, 0.02 g의 2,3-디하이드로-β-옥소-2-(5-프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3일)-1H-인돌-1-에탄아민 트리플루오로아세테이트(1:1)(화합물 92)을 수득하였다.

<175> 실시예 B. 8

<176> 피리딘(140ml)중 중간체(14)(0.00898mole) 및 부타노일 클로라이드 (0.0094mole) 혼합물을 실온에서 40시간동

안 교반하고 환류가열시켰다. 21시간 후 반응물을 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 및 $NaHCO_3$ 포화 수용액에서 추출하고 및 유기 분획을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용리제 100% CH_2Cl_2 내지 95/5 CH_2Cl_2/에테르)하여, 1-아세틸-2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-인돌(화합물 89, mp. 93-94 ℃)을 수득하였다.

<177> 실시예 B. 9

<178> a) 에탄올(60ml)중 화합물 89(0.0035mole) 용액을 3M NaOH(60ml)으로 처리하고 반응 믹스를 55-60℃으로 5.5시간동안 가열하였다. 반응물을 신속하게 얼음 배쓰에서 냉각시키고, DCM으로 희석하고 냉증류수로 처리하였다. 층을 분리하고 수성 분획을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기 분획을 혼합하고 1M NaOH으로 1회 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.45g 2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1,2,4-옥사디아졸-3일)-1H-인돌을 수득하였다.

<179> b) DCM(10ml)중 2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-인돌(0.0011mole) 용액을 N-메틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(0.40mL) 이어서 (2-플루오로-2-옥소에틸)-9H-플루오렌-9-일 카밤산 메틸 에스테르(0.67g)으로 연속 처리하였다. 반응물을 실온에서 40시간동안 교반하고 추가의 각각의 N-메틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민 이어서 (2-플루오로-2-옥소에틸)-9H-플루오렌-9-일 카밤산 메틸 에스테르로 처리하고 실온에서 2일동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$로 2회 처리하고 Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 칼럼 크로마토그래피하여, 0.35g의 9H-플루오렌-9-일메틸[2-[2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-인돌-1-일]-2-옥소에틸]-카바메이트를 수득하였다.

<180> c) 9H-플루오렌-9-일메틸[2-[2,3-디하이드로-2-(5-프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1H-인돌1-일]-2-옥소에틸]-카바메이트(0.35g)를 DCM(40ml)에 용해시키고, 연속하여 피리딘(0.50ml)으로 처리하고, 및 실온에서 18시간동안 교반하였다. 완성된 반응물을 진공에서 농축시키고 역상 분취용 칼럼 크로마토그래피에 의해 0.13g의 2,3-디하이드로-β-옥소-2-(5-프로필-1,2,4-옥사디아졸-3일)-1H-인돌-1-에탄아민 트리플루오로아세테이트(1:1)(화합물 90, mp. 160-162 ℃)을 수득하였다.

<181> 실시예 B. 10

<182> 2,3-디하이드로-2-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌(0.0024mol) 및 1,3-이소벤조푸란디온(0.0026mol)을 25ml 배 모형의 플라스크에서 아르곤하에 2시간동안 100℃으로 가열하였다. 혼합물을 메탄올에 용해시키고 15시간동안 환류가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 DCM에 용해시키고, 물 및 3 N NaOH로 세척하였다. 염기성 수성 추출물을 6N HCl로 산성화시키고 DCM으로 추출하였다. 이 유기 추출물을 $MgSO_4$상에 건조시키고 농축시켰다. 농축물을 에테르에서 연마하고 회수하였다. 분취용 액상 크로마토그래피에 의해 산성 수성 용액과 함께 추가로 정제하여, 0.23g의 2-[[2-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일]카보닐]-벤조산 트리플루오로아세테이트(1:1)(화합물 85, mp. 98-103 ℃)을 수득하였다.

<183> 실시예 B. 11

<184> 1-이소시아나토-2-니트로-벤젠(0.002mol)을 THF(10ml)중 중간체(15) (0.016mol)에 가하였다. 혼합물을 실온에서 아르곤하에 5시간동안 교반하였다. 혼합물을 헥산으로 희석하고, 여과하고 건조시켜 0.34g의 2-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-N-(2-니트로페닐)-1H-인돌-1-카복스아미드(화합물 77, mp. 208-209 ℃)을 수득하였다.

<185> 실시예 B. 12

<186> 화합물 77(0.0006mol), 레이니 니켈(0.02g; 물중 50% 슬러리), 및 메탄올 (20ml)의 혼합물에 히드라진을 가하였다. 물(0.003mol). 생성된 혼합물을 2시간동안 환류가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 주의하여 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 에테르에서 연마하고 여과하고. 잔류물을 분취용 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.24g의 N-(2-아미노페닐)-2-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-카복스아미드 트리플루오로아세테이트(1:2)(화합물 79, mp. 106108℃)을 수득하였다.

<187> 실시예 B. 13

<188> THE(70ml)중 화합물 16(0.00697mole)을 수소화나트륨(0.007mole) 1 분량으로 처리하고 16시간동안 주위 온도에서 교반하였다. 요오도메탄(0.0071mole)을 1분량 가하였다(introduced). 24시간동안 주변온도에서 교반한 후,

추가의 수소화나트륨(0.007mole) 1분량을 아르곤 대기하에 가하였다. 기포 발생이 감소한 후 플라스크를 막고 16시간동안 교반하였다. 완전한 반응물을 얼음 배쓰에서 냉각시키고, DCM에 붓고 빙수로 처리하였다. 층을 분리하고 수층을 DCM으로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 분획을 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(DCM 내지 에테르 내지 9:1 에테르/THF)하였다. 적절한 분획을 혼합하였다. 잔류물을 에테르에 용해시키고 냉동기에 방치하였다. 결정화되어 55g(29.3%)의 1-아세틸-2-(4-에틸-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌(화합물 132, mp. 105-106℃)을 수득하였다.

<189> 두번째 세트의 분획을 혼합하였다. 잔류물을 잔류물을 에테르에 용해시키고 냉동기에 방치하였다. 결정화되어 0.38g의 1-아세틸-2-(4-에틸-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌(화합물 133, mp. 135-137 ℃)을 수득하였다.

<190> 실시예 B. 14

<191> 화합물 80(0.001mole)을 1N NaOH(12ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 활발하게 교반시키고 질소하에 1시간동안 88℃으로 가열하였다. 실온에서 3시간동안 교반한 후, 혼합물을 0℃으로 냉각시키고, 1M HCl로 서서히 중화시켜 일부의 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 빙냉수로 세정하였다. 수성상을 2회 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 건조시키고, 0.140g의 1,1-디메틸에틸 2-(4-카복시-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-카복실레이트(화합물 117)을 수득하였다.

<192> 실시예 B. 15

<193> 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.00036mole), 글라이신 메틸에스테르, 하이드로클로라이드(0.00047mole), 4-메틸모르폴린(0.00055mole), 및 N'-(에틸카본이미도일)-N,N-디메틸-1,3-프로판디아민 모노하이드로클로라이드 (0.00047mole)를 0℃에서 DCM(30ml)중에 용해된 화합물 117(0.00036mole)에 가하였다. 혼합물을 질소하에 실온으로 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 물, 포화 $NaHCO_3$, 2N 시트르산, 이어서 포화 $NaHCO_3$으로 추출하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜, 0.100g(69%)의 1,1-디메틸에틸 2,3-디하이드로-2-[4-[[(2-메톡시-2-옥소에틸)아미노]카보닐]-1H-이미다졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트(화합물 118)을 수득하였다.

<194> 실시예 B. 16

<195> 화합물 61(0.00028mol)을 3N NaOH(3ml)으로 처리하고 20분동안 실온에서 교반하였다. 이어서 용액을 3ml의 3N HCl로 처리하고 클로로포름으로 추출하였다. 물질은 수층에 존재하였다. 수층을 분취용 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.12g의 2-[1-(아미노아세틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일]-1H-벤즈이미다졸-5-카복실산 모노하이드레이트 트리플루오로아세테이트(1:2)(화합물 62, mp. 208-211 ℃)을 수득하였다.

<196> 실시예 B. 17

<197> 화합물 102(0.00238mole)을 40ml의 메탄올에 용해시키고 1N KOH(50mL)과 혼합하였다. 반응물을 밤새도록 아르곤하에 40℃에서 가온하였다. 추가로 밤새도록 가열하여 55-60℃으로 열을 증가시켰다. 이어서 반응물을 실온으로 냉각시키고, 0℃에서 여과하고 1N HCl로 서서히 중화시켰다. 샘플을 DCM으로 5회 추출하고, 혼합하고 Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 유기 용액을 여과하고 추가의 정제없이 추가의 합성을 위해 사용하는 1,1-디메틸에틸 2-(4-카복시-5-프로필-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-카복실레이트(화합물 105)을 수득하였다.

<198> 실시예 B. 18

<199> 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.00318mole)를 실온에서 DCM (160mL)중 화합물 105(0.00159mole) 용액에 가하였다. N, N'-메탄-테트라일-비스사이클로헥산아민아민(0.00206mole)을 주의하여 실온에서 가하였다. 60분 후, NH_3 기체를 5분동안 버블링하고 고체를 침전시켰다. 혼합물을 주말동안 방치하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 포화 $NaHCO_3$으로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$상에 건건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.21g의 1,1-디메틸에틸 2-[4-(아미노카보닐)-5-프로필-1H-이미다졸-2-일]-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-카복실레이트(화합물 106)을 수득하였다.

<200> 실시예 B. 19

<201> 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.00158mole)을 DCM(80ml)중 화합물 105(0.00079mole) 용액에 가하였다. 글라이신 메틸에스테르 하이드로클로라이드(0.00103mole), N'-(에틸카본이미도일)-N,N-디메틸-1,3 프로판디아민 모노하이드로클로라이드(0.00103mole) 및 4-메틸모르폴린(0.00103mole)을 가하였다. THF (25mm)를 가하였

다. 반응물을 실온에서 3일동안 교반하였다. 혼합물을 물로 추출하였다. 유기상을 포화 $NaHCO_3$, 2N 시트르산, 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.20g의 1,1-디메틸에틸 2,3-디하이드로-2-[4-[[(2-메톡시-2-옥소에틸)아미노]카보닐]-5-프로필-1H-이미다졸-2-일]-1H-인돌-1-카복실레이트(화합물 109)을 수득하였다.

<202> 실시예 B. 20

<203> 화합물 81(0.0005mole)을 아르곤하에 1N NaOH(6ml)에 현탁시켰다. 즉시 혼합물을 60분동안 80℃으로 가열하였다. 실온에서, 클로로포름(6ml) 이어서 (2-플루오로-2-옥소에틸)-1,1-디메틸에틸 카밤산 에스테르(0.001mole)를 가하였다. 혼합물을 밤새도록 교반하고, 층을 분리하였다. 수성상을 냉각시키고 산성화하고 클로로포름으로 2회 추출하였다. 나중의 유기상을 혼합하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 샘플을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 0.040g의 2-[1-[[[(1,1-디메틸에톡시)카보닐]아미노]아세틸]-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일]-1H-이미다졸-4-카복실산(화합물 138)을 수득하였다.

<204> 실시예 B. 21

<205> 에탄올(5ml)에 용해된 화합물 145(0.00097mole)에 에탄올중 21% NaOEt 몇방울을 가하였다. 혼합물을 아르곤하에 실온에서 교반하였다. 에탄올중 21% NaOEt 추가로 2방울을 30분 후 가하였다. 16시간후 에탄올중 21% NaOEt 추가로 2방울을 가하였다. 30분 후 혼합물을 농축시키고 물 및 DCM에 분배하였다. 수층을 추가의 DCM으로 세척하였다. 혼합된 유기물을 물로 세척하고, 건조시키고, 및 농축시켜, 0.193g(66%)의 [2S-[1(R*),2R*]]-2,3-디하이드로-α-메틸-β-옥소-2-(4-프로필-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-1-에탄올(화합물 146)을 수득하였다.

<206> 화합물 148을 화합물 147로부터 출발하여 유사하게 제조하였다.

<207> 실시예 B. 22

<208> 아세토니트릴(15ml)중 화합물 58(0.0019mole) 현탁액에 아세트산 무수물(0.074mole)을 가하였다. 실온에서 아르곤하에 4시간동안 교반하였다. 추가의 1.0ml의 아세트산 무수물을 가하고 반응물을 밤새도록 교반하였다. 추가로 6시간동안 교반한 후 반응물을 종결시켰다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 및 클로로포름에 분배하였다. 유기층을 농축시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 혼합하고 에테르에서 연마하고 회수하여 0.37g 1-[[1-[(4-클로로페닐)아세틸]-4-(3-메톡시페닐)-4-피페리디닐]메틸]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온(화합물 149)을 수득하였다.

<209> 실시예 B. 23

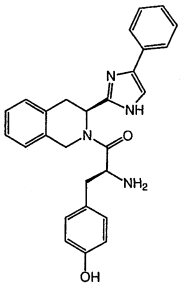
<210> 화합물 149(0.0012mole) 및 THF(200ml) 용액을 광화학 반응기 내 넣고 14시간동안 UV 광선을 조사하였다. 혼합물을 실온에서 2일동안 질소하에 방치하였다. 혼합물을 농축시켰다. DCM중 1:9 THF으로 용출시키면서 농축물을 Biotage 칼럼상에서 정제하여 0.077g의 1-[2-(1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일)-5-프로필-1H-이미다졸-4-일]-에타논(화합물 150)을 수득하였다.

<211> 실시예 B. 24

<212> 10ml의 THF에 용해된 화합물 13(0.00106mole)을 실온에서 BH_3.THF(19 ml)(THF중 용액)으로 처리하였다. 이어서 용액을 오일배쓰에 놓고 밤새도록 60℃으로 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후 용액을 주의하여 15ml의 3N HCl으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 4시간동안 교반하였다. 혼합물을 0℃으로 재냉각시키고 12ml의 3N NaOH로 염기화한 후 고체 Na_2CO_3으로 염기화를 종결하였다. 층을 분리하고 수성층을 클로로포름으로 재세척하였다. 유기물을 혼합하고 소량의 수성을 분리하고 유기물을 Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 액체 크로마토그래피하여, 0.33g의 [2S-[1(R*),2R*]]-2-(4-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디하이드로-α-메틸-1H-인돌-1-에탄아민 트리플루오로아세테이트(1:1)(화합물 127)을 수득하였다.

<213> 실시예 B. 25

<214> 3-아미노-4-(4-하이드록시-페닐)-1-[3-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-3,4-디하이드로-1-H-이소퀴놀린-2-일]-부탄-1-온(화합물 155)

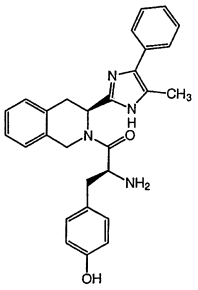
<215> 

<216> TFA(4mL)을 약 0℃으로 냉각시키고 실시예 A. 15에서 제조된 산물(1.10 g, 1.85mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 약 0.5시간동안 방치하였다. 과량의 TFA를 N_2 흐름하에 제거하여 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

<217> 측정치 MW (MH^+) : 439

<218> 실시예 B. 26

<219> 2-아미노-3-(4-하이드록시-벤질)-1-[3-(5-메틸-4-페닐-이미다졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-프로판-1-온(화합물 153)

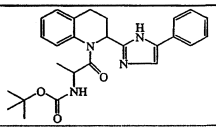
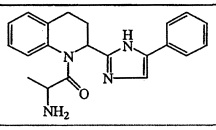
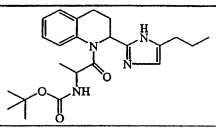
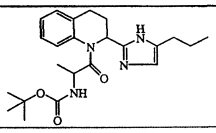
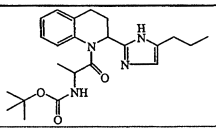
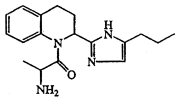
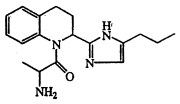
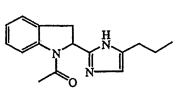
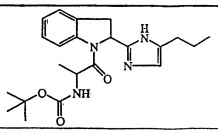
<220> 

<221> 0℃으로 냉각된 TFA(4mL) 용액에 실시예 A. 18에서 제조된 화합물(0.24 g, 0.4mmol)을 가하고 반응 혼합물을 약 20분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 배쓰로부터 제거하고 실온으로 가온시켰다. 과량의 TFA N_2 흐름하에 제거하여 조 산물을 수득하였다. 이 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

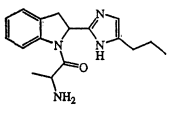
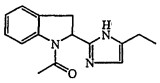
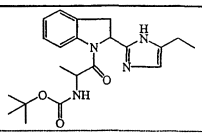
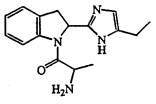
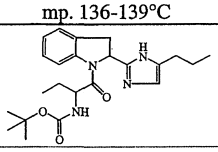
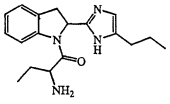
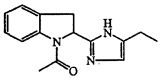
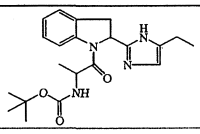
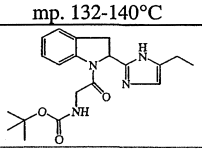
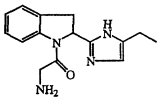
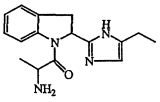
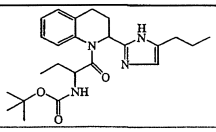
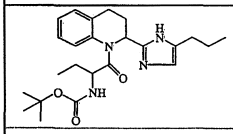
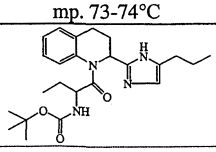
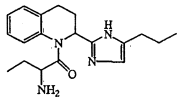
<222> 측정치 MW (MH^+) : 453

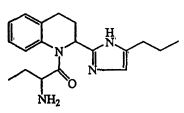
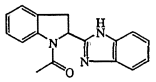
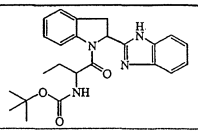
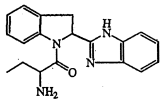
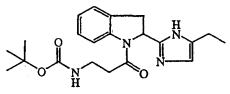
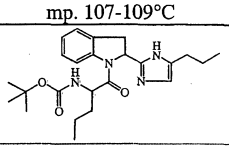
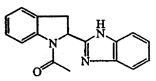
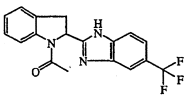
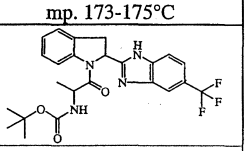
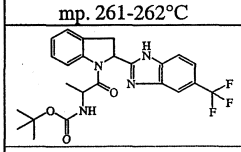
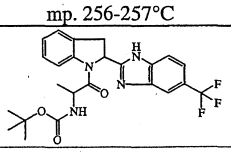
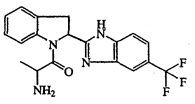
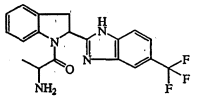
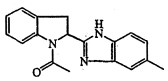
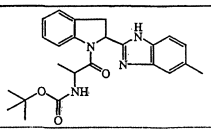
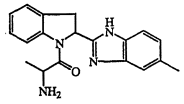
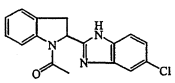
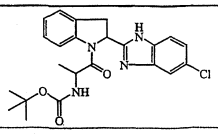
<223> 표 F-1은 상기 실시예중 어느 하나에 따라 제조된 화합물을 열거한다. 하기 약어를 표에서 사용하였다. .$C_2HF_3O_2$ = 트리플루오로아세테이트 염; .$2C_2H_2O_4$ = 에탄디오에이트 염, 및 .$C_{10}H_8O_3S$ = 2-나프탈렌설폰에이트 염. 언급된 표 F-1은 화합물의 구조, 이 화합물을 제조하는 실시예 번호, 염 형태, 입체화학적 명칭 및 융점(측정한 경우)을 열거한다.

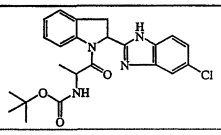
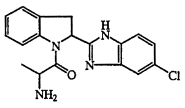
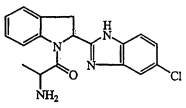
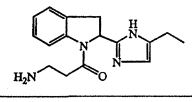
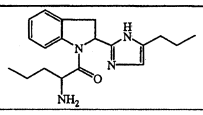
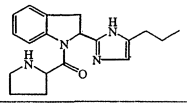
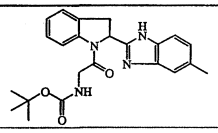
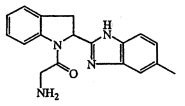
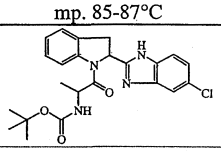
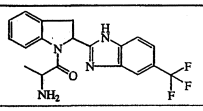
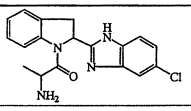
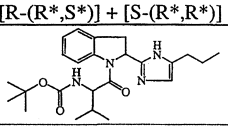
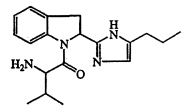
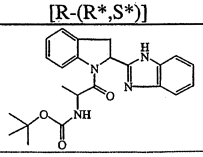
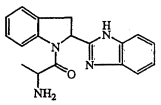
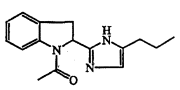
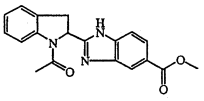
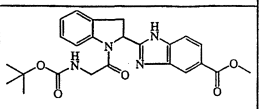
<224> 표 F-1

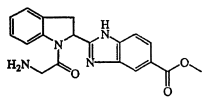
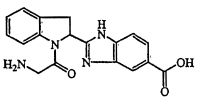
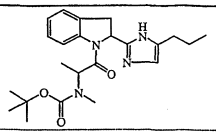
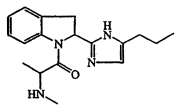
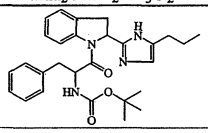
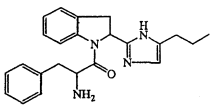
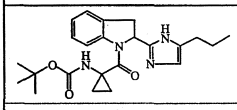
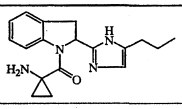
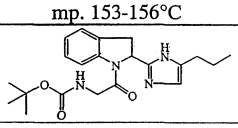
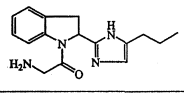
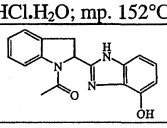
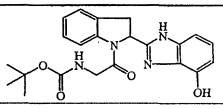
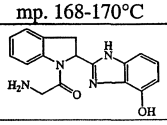
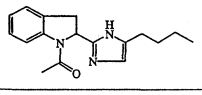
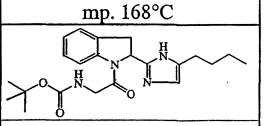
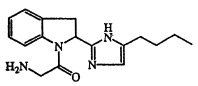
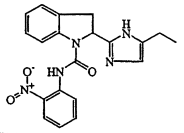
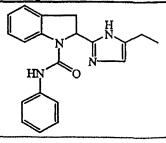
		
Co. No. 1; Ex. B.1	Co. No. 2; Ex. B.5	Co. No. 3; Ex. B.1; [2R-[1(S*),2R*]] + [2S-(1(R*),2R*]]
		
Co. No. 4; Ex. B.1; [1(S),2A]	Co. No. 5; Ex. B.1; [1(S),2B]	Co. No. 6, Ex. B.5; [1(S),2A]
		
Co. No. 7; Ex. B.5; [1(S),2B]	Co. No. 8; Ex. B.2; (S); mp. 174-175°C	Co. No. 9; Ex. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]

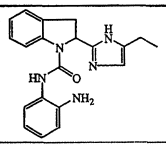
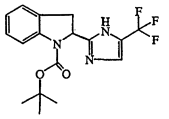
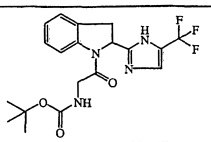
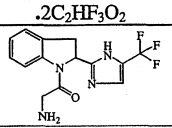
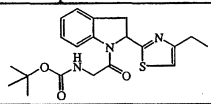
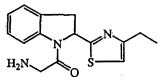
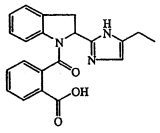
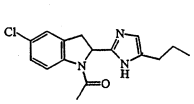
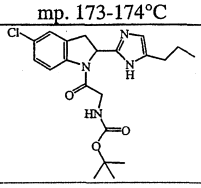
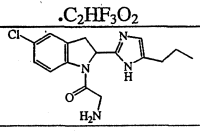
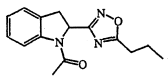
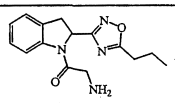
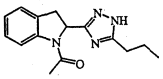
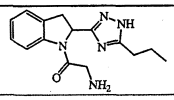
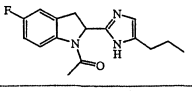
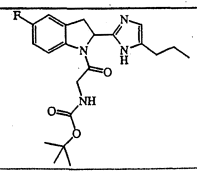
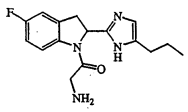
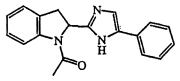
<225>

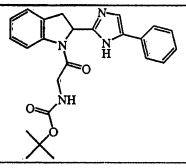
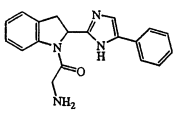
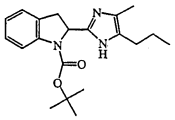
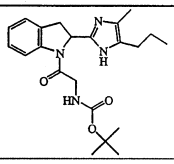
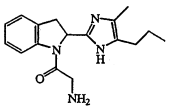
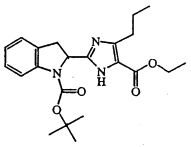
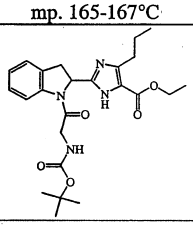
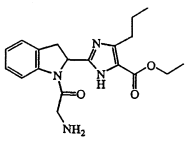
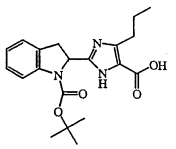
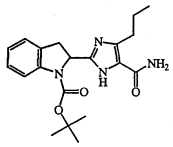
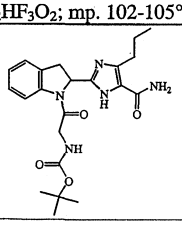
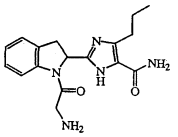
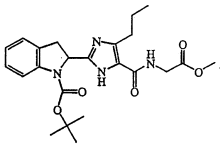
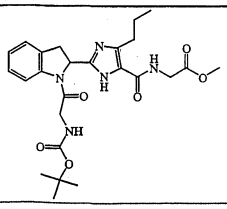
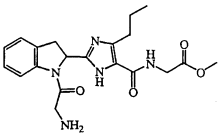
		
Co. No. 10; Ex. B.5; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 11; Ex. B.2; (S); mp. 136-139°C	Co. No. 12; Ex. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]
		
Co. No. 13; Ex. B.5; [2S-[1(R*),2R*]]; mp. 116-118°C	Co. No. 14; Ex. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 15; Ex. B.5; .2HCl.2H_2O [2S-[1(R*),2R*]]; mp. 132-140°C
		
Co. No. 16; Ex. B.2	Co. No. 17; Ex. B.1; [2R-[1(S*),2R*]]; mp. 76-79°C	Co. No. 18; Ex. B.1; mp. 198-199°C
		
Co. No. 19; Ex. B.5; mp. 184-186°C	Co. No. 20; Ex. B.5; .H_2O [2R-[1(S*),2R*]]; mp. 73-74°C	Co. No. 21; Ex. B.1; [2R-[1(S*),2R*]] + [2S-[1(R*),2R*]]
		
Co. No. 22; Ex. B.1; [1(S),2A]	Co. No. 23; Ex. B.1; [1(S),2B]	Co. No. 24; Ex. B.5; .2$C_2H_2O_4$; [1(S),2A]; mp. >90°C

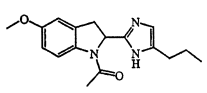
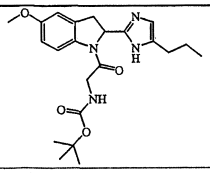
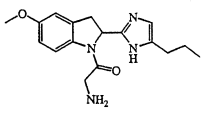
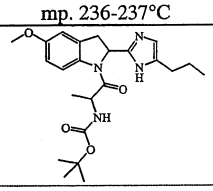
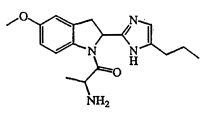
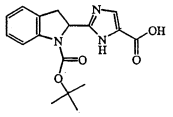
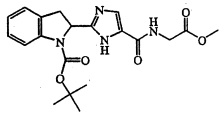
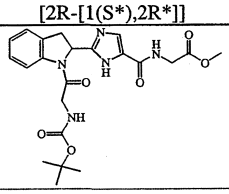
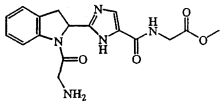
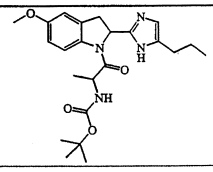
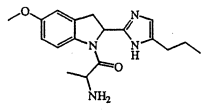
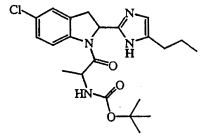
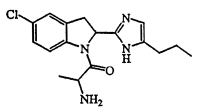
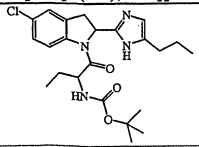
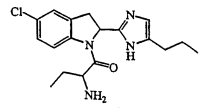
		
Co. No. 25; Ex. B.5; .2HCl.2H_2O [1(S),2B]; mp. >100°C	Co. No. 26; Ex. B.2; (S); mp. 208-210°C	Co. No. 27; Ex. B.4; [S-[1(R*),R*]; mp. 107-109°C
		
Co. No. 28; Ex. B.5; .3HCl; [S-[1(R*),R*]; mp. 240-242°C	Co. No.29 ; Ex. B.4; mp. 170-171°C	Co. No. 30; Ex. B.4; .$C_2HF_3O_2$; [S-(R*,R*)]; mp. 173-175°C
		
Co. No. 31; Ex. B.2; mp. 261-262°C	Co. No. 32; Ex. B.2; mp. 256-257°C	Co. No. 33; Ex. B.1; .$C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)]
		
Co. No. 34; Ex. B.1; .$C_2HF_3O_2$; [S-(R*,R*)]	Co. No. 35; Ex. B.1; .$C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*]]	Co. No. 36; Ex. B.5; .2$C_2HF_3O_2$; [S-(R*R*)]
		
Co. No. 37; Ex. B.5; .2$C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)]	Co. No. 38; Ex. B.2; mp. 214-216°C	Co. No. 39; Ex. B.1; [1(S)]; mp. 137-138°C
		
Co. No. 40; Ex. B.5; [1(S)]; mp. 198-203°C	Co. No. 41; Ex. B.2; mp. 221-222°C	Co. No. 42; Ex. B.1; .2$C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)]

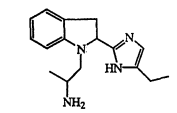
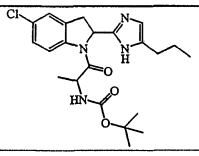
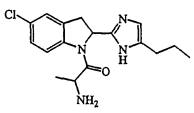
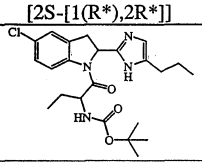
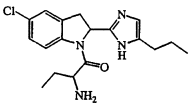
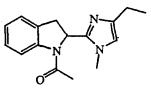
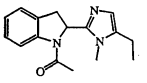
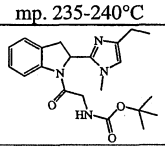
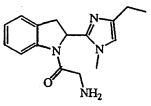
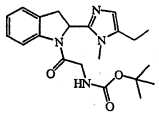
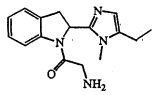
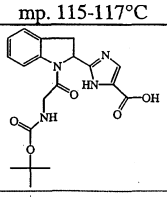
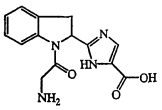
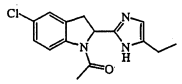
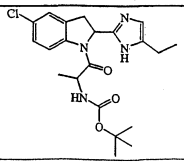
		
Co. No. 43; Ex. B.1; $.C_2HF_3O_2$; [S-(R*,R*)]	Co. No. 44; Ex. B.5; $.3C_2HF_3O_2$; [S-(R*,R*)]	Co. No. 45; Ex. B.5; $.2C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)]
		
Co. No.46 ; Ex. B.5; mp. 158-160°C	Co. No. 47; Ex. B.5; $.2C_2H_2O_4$; [S-(R*,R*)]; mp. 135-137°C	Co. No. 48; Ex. B.5; $.2HCl.3H_2O$; [S-(R*,R*)]; mp. 85-87°C
		
Co. No. 49; Ex. B.4; $.H_2O.C_2HF_3O_2$; mp.	Co. No. 50; Ex. B.5; mp. 116-118°C	Co. No. 51; Ex. B.1; $.C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)]
		
Co. No. 52; Ex. B.5; $.2C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)]	Co. No. 53; Ex. B.5; $.H_2O.2C_2HF_3O_2$; [R-(R*,S*)]	Co. No. 54; Ex. B.4; $.C_2HF_3O_2$; [S-(R*,R*)]; mp. 66-68°C
		
Co. No. 55; Ex. B.5; $.C_{10}H_8O_3S.H_2O$; [S-(R*,R*)]; mp. 195-197°C	Co. No. 56; Ex. B.1; [S-(R*,R*)]; mp. 76-78°C	Co. No. 57; Ex. B.5; [S-(R*,R*)]; mp. 141-143°C
		
Co. No. 58; Ex. B.2; mp. 173-174°C	Co. No. 59; Ex. B.2; mp. 220-222°C	Co. No. 60; Ex. B.1; $.H_2O$; mp. 183°C

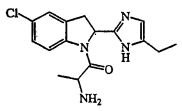
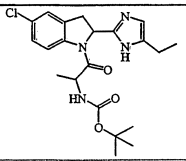
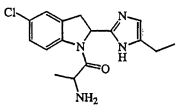
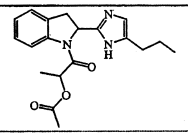
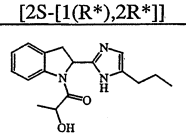
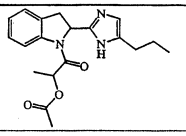
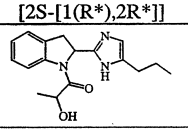
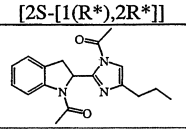
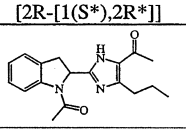
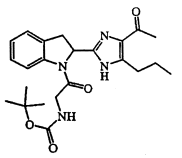
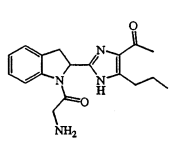
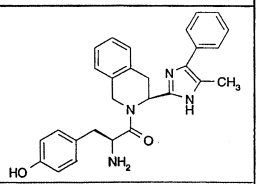
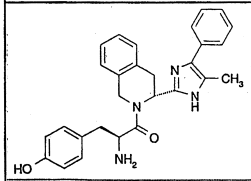
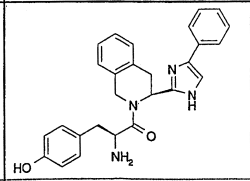
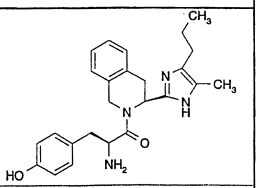
		
Co. No. 61; Ex. B.5; mp. 122°C	Co. No. 62; Ex. B.16; $.2H_2O.2C_2HF_3O_2$	Co. No. 63; Ex. B.4; [S-(R*,R*)]; mp. 77-80°C
		
Co. No. 64; Ex. B.5; [S-(R*,R*)]; mp. 137-138°C	Co. No. 65; Ex. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 66; Ex. B.5; $.C_2H_2O_4.2H_2O$; [2S-[1(R*),2R*]]; mp. 153-156°C
		
Co. No. 67; Ex. B.1; mp. 100-104°C	Co. No. 68; Ex. B.5; $.HCl.H_2O$; mp. 152°C	Co. No. 69; Ex. B.1
		
Co. No. 70; Ex. B.5; $.H_2O$; mp. 168-170°C	Co. No. 71; Ex. B.2; .2KCl; mp. 189-191°C	Co. No. 72; Ex. B.1; mp. 168°C
		
Co. No. 73; Ex. B.5; $.H_2O.2C_2F_3O_2$; mp. >300°C	Co. No. 74; Ex. B.2; mp. 191-192°C	Co. No. 75; Ex. B.1; mp. 214-216°C
		
Co. No. 76; Ex. B.5; mp. 158-160°C	Co. No. 77; Ex. B.11	Co. No. 78; Ex. B.11

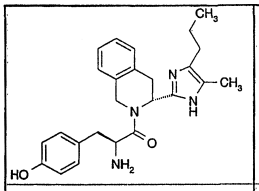
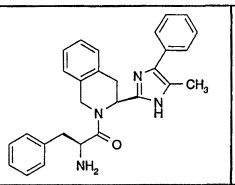
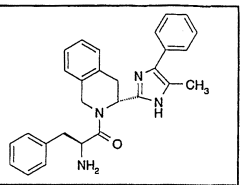
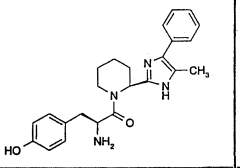
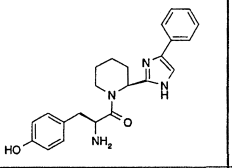
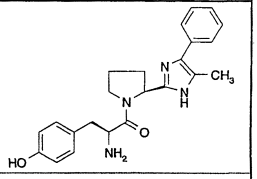
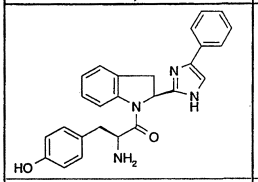
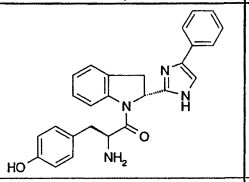
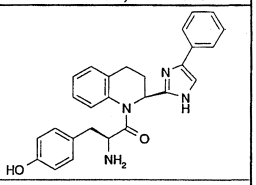
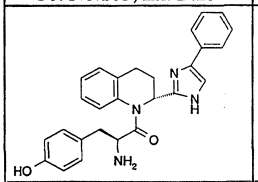
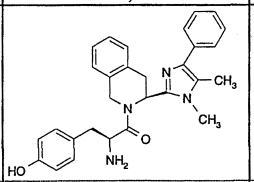
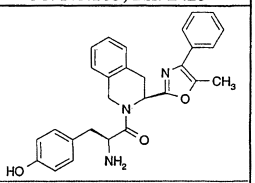
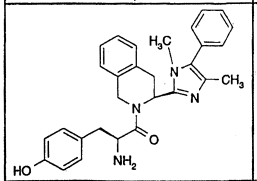
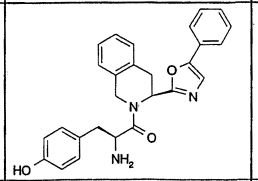
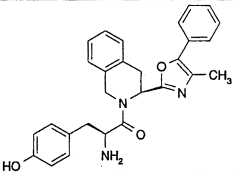
		
Co. No. 79; Ex. B.12; $.2C_2HF_3O_2$	Co. No. 80; Ex. B.3; mp. 179-181°C	Co. No. 81; Ex. B.1
		
Co. No. 82; Ex. B.5; mp. 186-188°C	Co. No. 83; Ex. B.1	Co. No. 84; Ex. B.5; $.C_4H_4O_4$; mp. 173-174°C
		
Co. No. 85; Ex. B.10; $.C_2HF_3O_2$	Co. No. 86; Ex. B.2; mp. 225-226°C	Co. No. 87; Ex. B.4;
		
Co. No. 88; Ex. B.5; mp. 193-195°C	Co. No. 89; Ex. B.8	Co. No. 90; Ex. B.9; $.C_2HF_3O_2$
		
Co. No. 91; Ex. B.6; mp.	Co. No. 92; Ex. B.7; $.C_2HF_3O_2$	Co. No. 93; Ex. B.2
		
Co. No. 94; Ex. B.1; $.C_2HF_3O_2$	Co. No. 95; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$	Co. No. 96; Ex. B.2

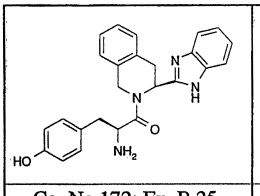
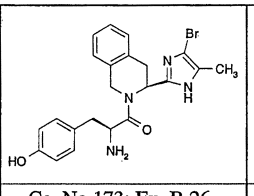
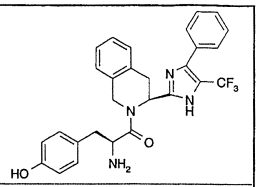
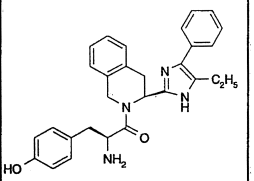
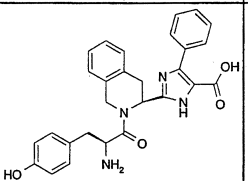
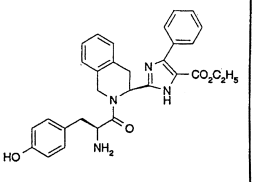
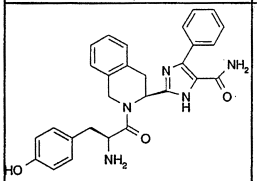
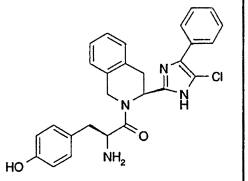
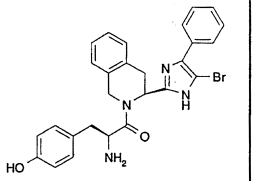
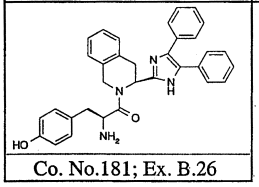
		
Co. No. 97; Ex. B.4	Co. No. 98; Ex. B.5; mp. 214-215°C	Co. No. 99; Ex. B.3
		
Co. No. 100; Ex. B.1; mp. 165-167°C	Co. No. 101; Ex. B.5; mp. 197-198°C	Co. No. 102; Ex. B.3
		
Co. No. 103; Ex. B.4	Co. No. 104; Ex. B.5; .$C_2HF_3O_2$; mp. 102-105°C	Co. No. 105; Ex. B.17
		
Co. No. 106; Ex. B.18	Co. No. 107; Ex. B.1	Co. No. 108; Ex. B.5; .$C_2HF_3O_2$; mp. 124-131°C
		
Co. No. 109; Ex. B.19	Co. No. 110; Ex. B.1	Co. No. 111; Ex. B.5; .$C_2HF_3O_2$; mp. 95-99°C

		
Co. No. 112; Ex. B.2; mp. 236-237°C	Co. No. 113; Ex. B.1; mp. 184-188°C	Co. No. 114; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$
		
Co. No. 115; Ex. B.1; $.C_2HF_3O_2$ [2R-[1(S*),2R*]]	Co. No. 116; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$ [2R-[1(S*),2R*]]	Co. No. 117; Ex. B.14
		
Co. No. 118; Ex. B.15	Co. No. 119; Ex. B.1	Co. No. 120; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$
		
Co. No. 121; Ex. B.1; $.C_2HF_3O_2$ [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 122; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$ [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 123; Ex. B.1; $.C_2HF_3O_2$ [2R-[1(S*),2R*]]
		
Co. No. 124; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$ [2R-[1(S*),2R*]]	Co. No. 125; Ex. B.4; $.C_2HF_3O_2$ [2R-[1(S*),2R*]]	Co. No. 126; Ex. B.5; $.C_2HF_3O_2$ [2R-[1(S*),2R*]]

		
Co. No. 127; Ex. B.24; .$C_2HF_3O_2$; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 128; Ex. B.1; .$C_2HF_3O_2$; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 129; Ex. B.5; .$C_2HF_3O_2$; [2S-[1(R*),2R*]]
		
Co. No. 130; Ex. B.4; .$C_2HF_3O_2$; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 131; Ex. B.5; .HCl [2S-[1(R*),2R*]]; mp. 235-240°C	Co. No. 132; Ex. B.13
		
Co. No. 133; Ex. B.13	Co. No. 134; Ex. B.1	Co. No. 135; Ex. B.5; mp. 115-117°C
		
Co. No. 136; Ex. B.1	Co. No. 137; Ex. B.5; mp. 107-109°C	Co. No. 138; Ex. B.20
		
Co. No. 139; Ex. B.5; .$C_2HF_3O_2$	Co. No. 140; Ex. B.2	Co. No. 141; Ex. B.1; .$C_2HF_3O_2$; [2R-[1(S*),2R*]]

		
Co. No. 142; Ex. B.5; [2R-[1(S*),2R*]]	Co. No. 143; Ex. B.1; .$C_2HF_3O_2$; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 144; Ex. B.5; [2S-[1(R*),2R*]]
		
Co. No. 145; Ex. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 146; Ex. B.21; [2S-[1(R*),2R*]]	Co. No. 147; Ex. B.1; [2R-[1(S*),2R*]]
		
Co. No. 148; Ex. B.21; [2R-[1(S*),2R*]]	Co. No. 149; Ex. B.22	Co. No. 150; Ex. B.23
		
Co. No. 151; Ex. B.1	Co. No. 152; Ex. B.5; .$C_2HF_3O_2$	Co. No.153; Ex. B.26
		
Co. No.154; Ex. B.26	Co. No.155; Ex. B.25	Co. No.156; Ex. B.26

		
Co. No.157; Ex. B.26	Co. No.158; Ex. B.26	Co. No.159; Ex. B.26
		
Co. No.160; Ex. B.26	Co. No.161; Ex. B.25	Co. No.162; Ex. B.26
		
Co. No.163; Ex. B.25	Co. No.164; Ex. B.25	Co. No.165; Ex. B.25
		
Co. No.166; Ex. B.25	Co. No.167; Ex. B.25	Co. No.168; Ex. B.25
		
Co. No.169; Ex. B.25	Co. No.170; Ex. B.25	Co. No.171; Ex. B.25

		
Co. No.172; Ex. B.25	Co. No.173; Ex. B.26	Co. No.174; Ex. B.26
		
Co. No.175; Ex. B.26	Co. No.176; Ex. B.26	Co. No.177; Ex. B.26
		
Co. No.178; Ex. B.26	Co. No.179; Ex. B.26	Co. No.180; Ex. B.26
		
Co. No.181; Ex. B.26		

<226> C. 약리학적 실시예

<227> C. 1. 트리펩티딜 펩티다아제 II(TPP II)의 저해

<228> C. Rose 등[Nature, 380,403-409 (1996)]에 의해 기술된 방법을 사용하여 TPP II의 저해를 측정하였다.

<229> TPP II 활성을 1mM DTT 및 1mM EGTA를 갖는 50mM 인산칼륨 완충액(pH 7.5)중에서 기질로서 15μM AAF-AMC을 사용하여 평가하였다. 화합물을 최종 농도 1%의 DMSO로 가하였다. 형광을 405nm에서 측정하였다. 화학식(I)의 화합물의 효능을 IC_{50} 값, 즉, 50% 저해율을 제공하는 농도로 나타내었다.

<230> 화합물 6,10,13,15,19,22,24,28,30,44,47,48,54,55,57,61,62,66,68,70,73,76,82,84,88,90,92,95,101,104,108,111,114,116,120,122,124,126,129,131,135,142, 및 144는 1.10^{-5}M 이하의 IC_{50} 값을 가졌다.

<231> C. 2 래트 뇌 δ-오피오이드 수용체 결합 분석

<232> Wistar 래트 수컷(150-250g, VAF, Charles River, Kingston, NY)을 자궁경목 탈구에 의해 살해하고 그의 뇌를 제거하고 즉시 빙냉 트리스 HCl 완충액 (50mM, pH 7.4)에 놓았다. 둔덕에서 배쪽으로부터 시작하여 중뇌교(midbrain-pontine) 접합부를 통해 배쪽으로 통과하는 관상 절단술에 의해 뇌의 잔여부분으로부터 앞뇌를 분리하였다. 절개한 후, 앞뇌를 Teflon^{R}-유리 균질기중 트리스 완충액중에서 균질화하였다. 균질액을 앞뇌조직(g)/트리스 완충액(100mL)의 농도로 희석하고 10분동안 39,000 XG으로 원심분리하였다. 펠릿을 Polytron 균질기로부터 몇 회의 간단한 펄스와 함께 동일한 부피의 트리스 완충액중에서 재현탁시켰다. 미립자 시료를 사용하여 δ-오피오이드 결합 분석을 하였다. 25℃에서 δ-선택성 펩티드 리간드 [^{3}H] DPDPE와 함께 배양한 후 튜브 성분을 Brandel 세포 수집기상에서 Whatman GF/B 필터 시트를 통해 여과하였다. 튜브 및 필터를 4ml의 10mM HEPES(pH 7.4)로 3회 세정하고 필터 서클과 관련되는 방사능을 섬광 계수기에서 식 989 섬광 플루이드(New England Nuclear, Boston, MA)를 사용하여 측정하였다.

<233> 데이타를 사용하여 대조군 결합과 비교되는 저해율(%)(시험 화합물의 단일 농도만을 측정할 때) 또는 K_i 값(농도 범위를 시험할 때)을 수득하였다.

<234>
$$\text{저해율}(\%)=\left(1-\left[\frac{\text{시험화합물}dpm\text{-비-특이성}dpm}{\text{총}dpm\text{-비-특이성}dpm}\right]\right)x100\%$$

<235> K_i 값은 LIGAND(Munson, P. J. 및 Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) 데이타 분석 프로그램을 사용하여 계산하였다.

<236> C. 3 래트 뇌 μ-오피오이드 수용체 결합 분석

<237> Wistar 래트 수컷(150-250g, VAF, Charles River, Kingston, NY)을 자궁경목 탈구에 의해 살해하고 그의 뇌를 제거하고 즉시 빙냉 트리스 HCl 완충액 (50mM, pH 7.4) 놓았다. 둔덕에서 배쪽으로부터 시작하여 중뇌교(midbrain-pontine) 접합부를 통해 배쪽으로 통과하는 관상 절단술에 의해 뇌의 잔여부분으로부터 앞뇌를 분리하였다. 절개한 후, 앞뇌를 Teflon^{R}-유리 균질기중 트리스 완충액중에서 균질화하였다. 균질액을 앞뇌조직(g)/트리스 완충액(100mL)의 농도로 희석하고 10분동안 39,000 XG으로 원심분리하였다. 펠릿을 Polytron 균질기로부터 몇 회의 간단한 펄스와 함께 동일한 부피의 트리스 완충액중에서 재현탁시켰다. 미립자 시료를 사용하여 μ-오피오이드 결합 분석을 하였다. 25℃에서 μ-선택성 펩티드 리간드 [^{3}H] DAMGO와 함께 배양한 후 튜브 성분을 Brandel 세포 수집기상에서 Whatman GF/B 필터 시트를 통해 여과하였다. 튜브 및 필터를 4ml의 10mM HEPES(pH 7.4)로 3회 세정하고 필터 서클과 관련되는 방사능을 섬광 계수기에서 식 989 섬광 플루이드(New England Nuclear, Boston, MA)를 사용하여 측정하였다.

<238> 데이타를 사용하여 대조군 결합과 비교되는 저해율(%)(시험 화합물의 단일 농도만을 측정할 때) 또는 K_i 값(농도 범위를 시험할 때)을 수득하였다.

<239> $$저해율(\%)=(1-[\frac{시험화합물dpm-비-특이성dpm}{총dpm-비-특이성dpm}])x100\%$$

<240> K_i 값은 LIGAND(Munson, P. J. 및 Rodbard, D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) 데이타 분석 프로그램을 사용하여 계산하였다.