



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월08일
(11) 등록번호 10-1150561
(24) 등록일자 2012년05월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/52 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7002350
(22) 출원일자(국제) 2008년06월24일
심사청구일자 2010년02월02일
- (85) 번역문제출일자 2010년02월01일
(65) 공개번호 10-2010-0028661
(43) 공개일자 2010년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/057989
(87) 국제공개번호 WO 2009/003868
국제공개일자 2009년01월08일
- (30) 우선권주장
07111558.8 2007년07월02일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
US04443464 A*
US3483203 B1*
Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, pp. 614-626 (1990)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
갈레이 구이도
독일 데-79618 라인펠덴 카첸부켈베그 14
그로에브케 쾰빈덴 카트린
스위스 체하-4410 리스탈 라우비베르그스트라쎄 61
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

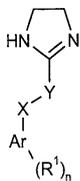
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 미량 아민 결합 수용체(TAAR)에 대한 양호한 친화도를 갖는 2-이미다졸린

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적인 활성 염에 관한 것이다:

화학식 1



상기 식에서,

X-Y는 $-N(R^2)-CH(R^3)-$, $-CH(R^3)-N(R^2)-$, $-NH-NH-$, $-O-CHR^3-$, $-CHR^3-O-$, $-S-CHR^3-$, $-CHR^3-S-$ 또는 $-CHR^3-CHR^3-$ 이고;

R¹은 수소, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_0-$ 페닐, 저급 알콕시로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_0-C(O)-$ 페닐, 저급 알콕시로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_0-O-$ 페닐, $-(CH_2)_0-O-$ 페닐, CF₃, 사이클로알킬, NO₂, 아미노 또는 하이드록시이고;

R²는 수소, 저급 알킬, 하이드록시로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 벤질이고;

R³ 및 R^{3'}는 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 벤질이고;

Ar은 페닐, 나프틸, 벤조푸란일 또는 벤조[1,3]다이옥솔릴이고;

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

o는 0, 1, 2 또는 3이다.

화학식 1의 화합물이 미량 아민 결합 수용체(TAAR), 특히 TAAR1에 대한 양호한 친화도를 갖음이 밝혀졌다.

상기 화합물은 우울증, 불안 장애, 양극성 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 스트레스-관련 질환, 정신 병적 장애, 예컨대 정신분열증, 신경학적 질병, 예컨대 파킨슨병, 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 간질, 편두통, 고혈압, 물질 남용 또는 대사 장애, 예컨대 섭식 장애, 당뇨병, 당뇨병 합병증, 비만, 이상지질혈증, 에너지 소비 또는 동화의 장애, 체온 항상성의 장애 또는 기능이상, 수면 또는 일주기 리듬의 장애, 또는 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다.

(72) 발명자

노르크로스 로저

스위스 체하-4305 울스베르그 라인펠더스트라쎄 2

스탈더 헨리

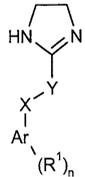
스위스 체하-4052 바젤 바임 골데넨 로에벤 12

특허청구의 범위

청구항 1

양극성 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 정신병적 장애, 정신분열증, 신경학적 질병, 파킨슨병, 신경 퇴행성 질환, 알츠하이머병, 간질, 물질 남용 또는 대사 장애, 섭식 장애, 당뇨병, 당뇨병 합병증, 비만, 이상지질혈증, 에너지 소비 또는 동화의 장애, 체온 항상성의 장애 또는 기능이상, 수면 또는 일주기 리듬의 장애, 또는 심혈관 질환의 치료를 위한, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 산 부가 염을 함유하는 약제:

화학식 1



상기 식에서,

X-Y는 $-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CHR}^3-$, $-\text{CHR}^3-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{CHR}^3-$, $-\text{CHR}^3-\text{S}-$ 또는 $-\text{CHR}^3-\text{CHR}^{3'}$ -이고;

R^1 은 수소, 할로젠, C_{1-7} -알킬, C_{1-7} -알콕시, C_{1-7} -알콕시로 선택적으로 치환된 $-(\text{CH}_2)_o$ -페닐, C_{1-7} -알콕시로 선택적으로 치환된 $-(\text{CH}_2)_o-\text{C}(\text{O})$ -페닐, C_{1-7} -알콕시로 선택적으로 치환된 $-(\text{CH}_2)_o-\text{O}$ -페닐, $-(\text{CH}_2)_o-\text{O}$ -페닐, CF_3 , C_{3-6} -사이클로알킬, NO_2 , 아미노 또는 하이드록시이고;

R^2 는 수소, C_{1-7} -알킬, 하이드록시로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 벤질이고;

R^3 및 $\text{R}^{3'}$ 는 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} -알킬이고;

Ar은 페닐, 나프틸, 벤조푸란일 또는 벤조[1,3]다이옥솔릴이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

o는 0, 1, 2 또는 3이되,

단, 2-[1-(2,6-다이클로로-페녹시)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸은 제외한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

Ar이 페닐인 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

X-Y가 $-\text{O}-\text{CHR}^3-$ 인 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

화학식 1의 화합물이

2-(2-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;

2-(2,3-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;

2-(3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 2-[1-(2,6-다이클로로-페녹시)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 3-{4-[1-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-에톡시]-페닐}-1-(4-이소프로폭시-페닐)-프로판-1-온;
 2-[4-(4-이소프로폭시-페녹시메틸)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 2-(3-벤질-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 2-[4-(3-페닐-프로필)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 2-(2-클로로-3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 2-(2,3-다이플루오로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
 4-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메톡시)-2,3-다이메틸-페놀; 또는
 2-(3,4-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸
 로부터 선택되는 약제.

청구항 5

제 2 항에 있어서,
 X-Y가 -NH-NH-인 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제.

청구항 6

제 5 항에 있어서,
 화학식 1의 화합물이
 N-(3-클로로-2-메틸-페닐)-N'-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-하이드라진; 또는
 N-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-N'-(3,4-다이메틸-페닐)-하이드라진
 으로부터 선택되는 약제.

청구항 7

제 2 항에 있어서,
 X-Y가 -S-CHR³-인 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제.

청구항 8

제 7 항에 있어서,
 화학식 1의 화합물이 2-(2,3-다이클로로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸인 약제.

청구항 9

제 1 항에 있어서,
 Ar이 벤조푸란일인 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제.

청구항 10

제 1 항에 있어서,
 X-Y가 -O-CHR³-인 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

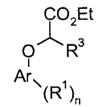
화학식 1의 화합물이 2-(벤조푸란-6-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸인 약제.

청구항 12

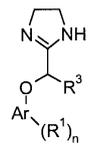
하기 화학식 7의 에스터 유도체를, 에틸렌다이아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계; 및

필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

화학식 7



화학식 1b



상기 식에서,

치환기는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 13

삭제

청구항 14

제 1 항에 있어서,

정신병적 장애, 파킨슨병 또는 주의력 결핍 과다행동 장애의 치료를 위한 약제.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

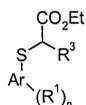
삭제

청구항 23

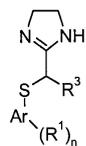
하기 화학식 9의 에스터 유도체를, 에틸렌디아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1c의 화합물을 제조하는 단계; 및

필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

화학식 9



화학식 1c



상기 식에서,

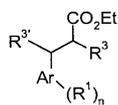
치환기는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 24

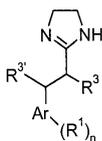
하기 화학식 13의 에스터 유도체를, 에틸렌디아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1d의 화합물을 제조하는 단계; 및

필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

화학식 13



화학식 1d



상기 식에서,

치환기는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 25

하기 화학식 14의 화합물을 하기 화학식 15의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1e의 화합물을 제조하는 단계; 및

필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의

화합물의 제조 방법:

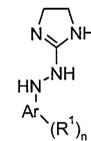
화학식 14



화학식 15



화학식 1e



상기 식에서,

치환기는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 26

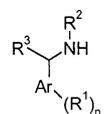
하기 화학식 16의 화합물을 하기 화학식 15의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1f의 화합물을 제조하는 단계;
및

필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

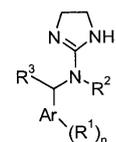
화학식 15



화학식 16



화학식 1f



상기 식에서,

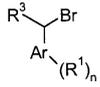
치환기는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 27

하기 화학식 17의 화합물을 하기 화학식 18의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1g의 화합물을 제조하는 단계;
및

필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조 방법:

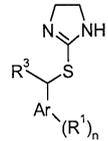
화학식 17



화학식 18



화학식 1g



상기 식에서,

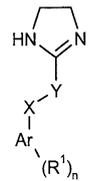
치환기는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 산 부가 염에 관한 것이다:

화학식 1



[0002]

[0003] 상기 식에서,

[0004] X-Y는 $-N(R^2)-CH(R^3)-$, $-CH(R^3)-N(R^2)-$, $-NH-NH-$, $-O-CHR^3-$, $-CHR^3-O-$, $-S-CHR^3-$, $-CHR^3-S-$ 또는 $-CHR^3-CHR^{3'}$ -이고;

[0005] R^1 은 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_o$ -페닐, 저급 알콕시로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_o-C(O)$ -페닐, 저급 알콕시로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_o-O$ -페닐, $-(CH_2)_o-O$ -페닐, CF_3 , 사이클로알킬, NO_2 , 아미노 또는 하이드록시이고;

[0006] R^2 는 수소, 저급 알킬, 하이드록시로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 벤질이고;

[0007] R^3 및 $R^{3'}$ 는 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 벤질이고;

[0008] Ar은 페닐, 나프틸, 벤조푸란일 또는 벤조[1,3]다이옥솔릴이고;

[0009] n은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0010] o는 0, 1, 2 또는 3이되;

[0011] 하기 화합물은 제외된다:

[0012] K1 = (4-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민(CAS 67083-84-5);

- [0013] K2 = (3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민(CAS 745732-75-6);
- [0014] K3 = (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-에틸-페닐-아민(CAS 37411-36-2);
- [0015] K4 = 3-[(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-p-톨릴-아미노]-페놀(CAS 50-60-2);
- [0016] K5 = 벤질-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-페닐-아민(CAS 91-75-8);
- [0017] K6 = 2-(4-벤질-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 213400-55-6);
- [0018] K7 = 2-(4-펜에틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 109814-01-9);
- [0019] K8 = 2-(2,3,6-트라이메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 68959-93-3);
- [0020] K9 = 2-(2,6-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 21244-83-7);
- [0021] K10 = 2-(2-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(65248-69-3);
- [0022] K11 = 2-(바이페닐-2-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 193070-40-5);
- [0023] K12 = 2-(2,3-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 68959-95-5);
- [0024] K13 = 2-(바이페닐-4-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 858222-61-4);
- [0025] K14 = 2-(2-메톡시-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 762188-54-5);
- [0026] K15 = 2-(나프탈렌-2-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 107774-80-1);
- [0027] K16 = 2-(4-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 103038-98-8);
- [0028] K17 = 2-(3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 72422-05-0);
- [0029] K18 = 2-(2,4-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 68959-96-6);
- [0030] K19 = 2-[1-(2-벤질옥시-페녹시)-2-페닐-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 150016-78-7);
- [0031] K20 = 2-(2-사이클로프로필-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 40600-13-3);
- [0032] K21 = 2-[1-(2,6-다이클로로-페녹시)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 31036-80-3);
- [0033] K22 = 2-(3-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 103040-25-1);
- [0034] K23 = 2-페녹시메틸-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 65248-68-2);
- [0035] K24 = 2-펜에틸-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 26038-62-0);
- [0036] K25 = N-(3-클로로-2-메틸-페닐)-N'-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-하이드라진(CAS 46425-56-3);
- [0037] K26 = 벤질-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민(CAS 6182-02-1);
- [0038] K27 = 2-(3,4-다이클로로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 113698-37-6);
- [0039] K28 = 2-(2,4-다이클로로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 938156-72-0);
- [0040] K29 = 2-(3-클로로-4-프로폭시-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 63549-90-6);
- [0041] K30 = 2-(3-나이트로-4-프로폭시-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 325983-20-8);
- [0042] K31 = 2-벤질설파닐-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 5455-64-1);
- [0043] K32 = 2-(2-클로로-6-플루오로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 913689-07-3);
- [0044] K33 = 2-(3-클로로-4-에톡시-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 325983-19-5);
- [0045] K34 = 2-(2,6-다이클로로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 64204-41-7); 및
- [0046] K35 = 2-(3,4-다이클로로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸(CAS 86366-97-4).
- [0047] 화학식 1의 신규한 화합물의 범위로부터 제외된 구체적인 화합물은, 예를 들어 하기 참고 문헌에 기술되어 있거나, 공개 케미컬 라이브러리(chemical library)에 포함된다.

- [0048] 본 발명은 모든 라세미 혼합물, 이의 상응하는 모든 거울상 이성질체 및/또는 광학적 이성질체를 포함한다.
- [0049] 또한, 화학식 1의 화합물의 모든 호변 이성질체 형태도 본 발명에 의해 포괄된다.
- [0050] 화학식 1의 화합물은 미량 아민 결합 수용체(trace amine associated receptor; TAAR), 특히 TAAR1에 대한 양호한 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물은 우울증, 불안 장애, 양극성 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 스트레스-관련 질환, 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증, 신경학적 질병, 예컨대 파킨슨병, 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 간질, 편두통, 고혈압, 물질 남용 또는 대사 장애, 예컨대 섭식 장애, 당뇨병, 당뇨병 합병증, 비만, 이상지질혈증, 에너지 소비 또는 동화의 장애, 체온 항상성의 장애 또는 기능이상, 수면 또는 일주기 리듬의 장애, 또는 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다.

배경 기술

- [0051] 전통적인 생체 아민(세로토닌, 노르에피네프린, 에피네프린, 도파민, 히스타민)은 중추 및 말초 신경계에서 신경전달물질로서 중요한 역할을 한다[문헌 1]. 이들의 합성 및 저장, 및 방출 후 이의 변성 및 재흡수는 엄격하게 조절된다. 생체 아민 수준의 불균형은 많은 병리학적 이상상태하에 변경된 뇌 기능을 초래하는 것으로 공지되어 있다[문헌 2 내지 5]. 두 번째 부류의 내인성 아민 화합물, 이른바 미량 아민(TA)은 구조, 대사 및 세포내 위치에 관하여 전통적인 생체 아민과 상당히 중복된다. TA는 p-티라민, β -페닐에틸아민, 트립타민 및 옥토파민을 포함하고, 이들은 포유동물 신경계내에 전통적인 생체 아민보다 일반적으로 낮은 수준으로 존재한다[문헌 6].
- [0052] 이들의 조절곤란은 다양한 정신의학적 질병, 예컨대 정신분열증 및 우울증[문헌 7], 및 다른 이상상태, 예컨대 주의력 결핍 과다행동 장애, 편두통, 파킨슨병, 물질 남용 및 섭식 장애[문헌 8 및 9]와 관련된다.
- [0053] 오랫동안, TA-특이적인 수용체는 인간 및 다른 포유동물의 CNS에서 해부학적으로 별개인 고-친화도 TA 결합 부위에 근거하여 단지 가정되어 왔다[문헌 10 및 11]. 따라서, TA의 약리학적 효과는 전통적인 생체 아민의 널리 공지된 기전을 통해, 이의 방출을 유발하거나, 이의 재흡수를 억제함으로써, 또는 이의 수용체 시스템과의 "교차반응"에 의해 조절되는 것으로 여겨진다[문헌 9, 12 및 13]. 이러한 관점은 최근에 미량 아민 결합 수용체(TAAR)와 같은 신규한 계열의 GPCR의 수개의 구성원의 확인에 의해 상당히 변화하였다[문헌 7 및 14]. 인간내의 9개의 TAAR 유전자(3개의 가유전자를 포함함) 및 마우스내의 16개의 유전자(1개의 가유전자를 포함함)가 존재한다. TAAR 유전자는 인트론을 함유하지 않고(하나의 예외로, TAAR2는 1개의 인트론을 함유함), 동일한 염색체 단편상에 서로 이웃하여 위치한다. 상세한 GPCR 약물작용 발생단 유사성 비교 및 약리학적 데이터와 일치하는 수용체 유전자의 계통발생론적 상관관계는 이러한 수용체가 3개의 별개의 아파를 형성함을 시사한다[문헌 7 및 14]. TAAR1은 인간 및 설치류 사이에서 고도로 보존되는 4개의 유전자(TAAR1 내지 4)의 제 1 하위부류이다. TA는 $G\alpha$ 를 통해 TAAR1을 활성화시킨다. TA의 조절곤란은 다양한 질병, 예컨대 우울증, 정신병, 주의력 결핍 과다행동 장애, 물질 남용, 파킨슨병, 편두통, 섭식 장애, 대사 장애의 병인론에 공헌하는 것으로 나타나고, 이에 따라 TAAR1 리간드는 상기 질병의 치료에 대한 높은 잠재력을 가진다.

[0054] 따라서, 미량 아민 결합 수용체에 대한 지식을 증가시키기 위한 광범위한 관심이 존재한다.

[0055] 참고 문헌

- [0056] [문헌 1] Deutch, A.Y. and Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In Fundamental Neuroscience (2nd edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L., and Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- [0057] [문헌 2] Wong, M.L. and Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351;
- [0058] [문헌 3] Carlsson, A. et al. (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260;
- [0059] [문헌 4] Tuite, P. and Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352;
- [0060] [문헌 5] Castellanos, F.X. and Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity

disorder: the search for endophenotypes. Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628;

- [0061] [문헌 6] Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editors. Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Amines and the Brain. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- [0062] [문헌 7] Lindemann, L. and Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281;
- [0063] [문헌 8] Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97;
- [0064] [문헌 9] Premont, R.T. et al. (2001) Following the trace of elusive amines. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 9474-9475;
- [0065] [문헌 10] Mousseau, D.D. and Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. Prog. Brain Res. 106, 285-291;
- [0066] [문헌 11] McCormack, J.K. et al. (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. J. Neurosci. 6, 94-101;
- [0067] [문헌 12] Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. Life Sci. 44, 1149-1156;
- [0068] [문헌 13] Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210;
- [0069] [문헌 14] Lindemann, L. et al. (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. Genomics 85, 372-385.

발명의 내용

- [0070] 본 발명의 목적은 화학식 1의 신규한 화합물, 이의 제조 방법, 본 발명에 따른 화합물을 기제로 하는 약제 및 이의 제조 방법, 및 우울증, 불안 장애, 양극성 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애, 스트레스-관련 질환, 정신 병적 장애, 예컨대 정신분열증, 신경학적 질병, 예컨대 파킨슨병, 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 간질, 편두통, 고혈압, 물질 남용 또는 대사 장애, 예컨대 섭식 장애, 당뇨병, 당뇨병 합병증, 비만, 이상지질 혈증, 에너지 소비 또는 동화의 장애, 체온 항상성의 장애 또는 기능이상, 수면 또는 일주기 리듬의 장애, 또는 심혈관 질환과 같은 질병의 제어 또는 예방에서의 화학식 1의 화합물의 용도이다.
- [0071] 본 발명의 화합물을 사용하는 바람직한 적응증은 우울증, 정신병, 파킨슨병, 불안 및 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0072] 본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 또는 분지쇄 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, 2-부틸, t-부틸 등을 나타낸다. 바람직한 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기이다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "저급 알콕시"는 알킬 잔기가 상기 정의된 바와 같고, 산소 원자를 통해 부착되는 기를 나타낸다.
- [0074] 용어 "할로젠"은 염소, 요오드, 불소 및 브롬을 나타낸다.
- [0075] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 고리를 나타낸다.
- [0076] 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 무기 및 유기 산, 예컨대 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 폼산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 포함한다.

- [0077] 화학식 1의 바람직한 화합물은 Ar이 페닐인 화합물이다.
- [0078] X-Y가 $-N(R^2)-CH(R^3)-$ 인 상기 군으로부터의 화합물, 예를 들어 하기 화합물이 특히 바람직하다:
- [0079] (4-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민;
- [0080] (3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민;
- [0081] (4-브로모-3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민;
- [0082] (4-클로로-3-플루오로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민;
- [0083] (3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-메틸-아민;
- [0084] (3,4-다이클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-메틸-아민;
- [0085] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-[4-(4-메톡시-벤질)-페닐]-아민; 또는
- [0086] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-(2-메톡시-페닐)-메틸-아민.
- [0087] X-Y가 $-O-CHR^3-$ 인 화합물, 예컨대 하기 화합물이 더욱 바람직하다:
- [0088] 2-(2-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0089] 2-(2,3-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0090] 2-(3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0091] 2-[1-(2,6-다이클로로-페녹시)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0092] 3-{4-[1-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-에톡시]-페닐}-1-(4-이소프로폭시-페닐)-프로판-1-온;
- [0093] 2-[4-(4-이소프로폭시-페녹시메틸)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0094] 2-(3-벤질-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0095] 2-[4-(3-페닐-프로필)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0096] 2-(2-클로로-3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0097] 2-(2,3-다이플루오로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸;
- [0098] 4-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메톡시)-2,3-다이메틸-페놀; 또는
- [0099] 2-(3,4-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸.
- [0100] X-Y가 $-NH-NH-$ 인 화합물, 예를 들어 N-(3-클로로-2-메틸-페닐)-N'-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-하이드라진 또는 N-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-N'-(3,4-다이메틸-페닐)-하이드라진이 더욱 바람직하다.
- [0101] Ar이 페닐인 경우의 더욱 바람직한 군은 X-Y가 $-S-CHR^3-$ 인 화합물, 예를 들어 2-(2,3-다이클로로-페닐설펜일메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸이다.
- [0102] 화학식 1의 바람직한 화합물은 추가로 Ar이 벤조푸란일이고 X-Y가 $-N(R^2)-CHR^3-$ 또는 $-O-CHR^3-$ 인 화합물, 예를 들어 (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-(4-메틸-벤조푸란-5-일)-아민 또는 2-(벤조푸란-6-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸이다.
- [0103] 본 발명의 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:
- [0104] (a) 하기 화학식 2의 에스터를, 에틸렌다이아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계; 또는
- [0105] (b) 하기 화학식 3의 나이트릴 유도체를 티오아세트아마이드의 존재하에 에틸렌다이아민과 반응시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계; 또는
- [0106] (c) 하기 화학식 7의 에스터 유도체를, 에틸렌다이아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조

된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계; 또는

[0107] (d) 하기 화학식 9의 에스터 유도체를, 에틸렌디아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1c의 화합물을 제조하는 단계; 또는

[0108] (e) 하기 화학식 13의 에스터 유도체를, 에틸렌디아민과 트라이메틸알루미늄으로부터 동일 반응계에서 제조된 생성물과 반응시켜 하기 화학식 1d의 화합물을 제조하는 단계; 또는

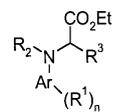
[0109] (f) 하기 화학식 14의 화합물을 하기 화학식 15의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1e의 화합물을 제조하는 단계; 또는

[0110] (g) 하기 화학식 16의 화합물을 하기 화학식 15의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1f의 화합물을 제조하는 단계; 또는

[0111] (h) 하기 화학식 17의 화합물을 하기 화학식 18의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1g의 화합물을 제조하는 단계; 및

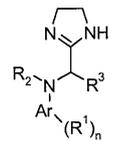
[0112] 필요에 따라, 제조된 화합물을 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로 전환시키는 단계:

화학식 2



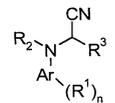
[0113]

[화학식 1a]



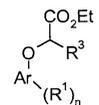
[0115]

화학식 3



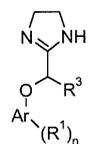
[0116]

화학식 7



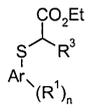
[0117]

[화학식 1b]



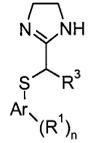
[0119]

화학식 9



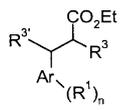
[0120]

[0121] [화학식 1c]



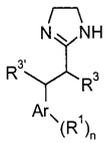
[0122]

화학식 13



[0123]

[0124] [화학식 1d]



[0125]

화학식 14



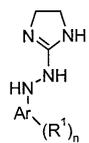
[0126]

화학식 15



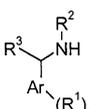
[0127]

[0128] [화학식 1e]



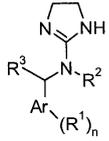
[0129]

화학식 16



[0130]

[0131] [화학식 1f]



[0132]

화학식 17



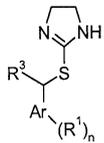
[0133]

화학식 18



[0134]

[0135] [화학식 1g]



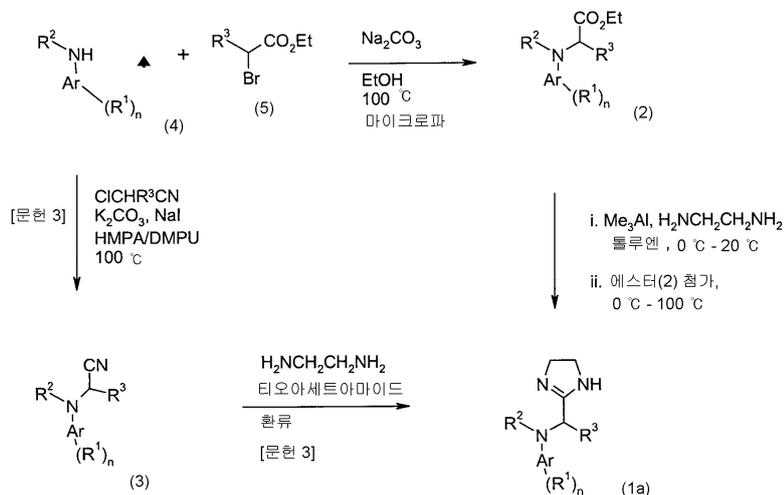
[0136]

[0137] 상기 식에서,

[0138] 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

[0139] 화학식 1의 화합물은 다양한 상기 제조 방법 (a) 내지 (h) 및 하기 반응식 1 내지 7에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 시판중이거나, 그렇지 않으면 화학 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당해 분야에 널리 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0140] 반응식 1(방법 1)



[0141]

[0142] -X-Y-가 -N(R²)-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물이 반응식 1에 도시된 경로에 의해 제조될 수 있다. 제 1 단계에서, 화학식 4의 아닐린 유도체를 나트륨 카보네이트와 같은 염기의 존재하에 화학식 5의 알파-브로모-에스터

화합물과 반응시킨다. 반응을 알콜계 용매, 예컨대 에탄올중에서 승온에서, 바람직하게는 약 100℃에서 밀폐된 용기에서 마이크로파 조사하에 수행한다. 이러한 변형을 달성하기 위한 선택적인 시약은 하기 [문헌 1]에 보고되어 있다. 이어서, 생성된 생성물인 화학식 2의 에스터 유도체를, 하기 [문헌 1 및 2]에 보고된 과정에 따라, 0℃ 내지 실온의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 톨루엔중에서 에틸렌디아민을 트라이메틸알루미늄으로 처리함으로써 동일 반응계에서 먼저 제조된 시약과 반응시킨다. 에스터(2)와 알루미늄-다이알킬아민 시약의 반응은 불활성 용매, 예컨대 톨루엔중에서 승온에서, 예컨대 용매의 환류 온도에서 수행된다.

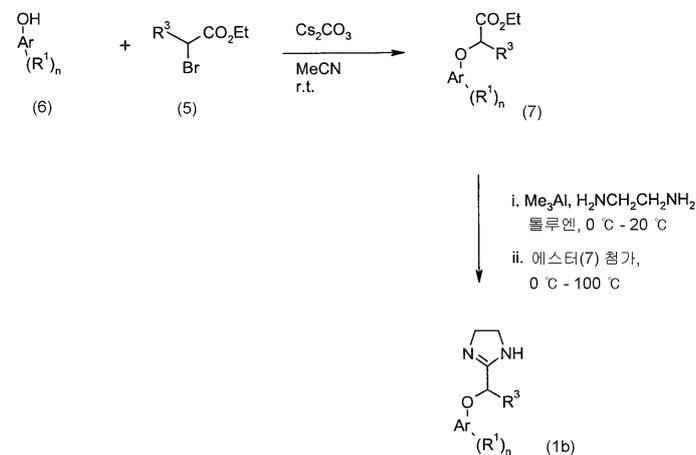
[0143] [문헌 1] Moormann, A. E. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 614-626.

[0144] [문헌 2] Hlasta, D. J. et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 1555-1562.

[0145] 선택적으로, -X-Y가 -N(R²)-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물을 하기 [문헌 3]에 기술된 과정을 사용함으로써 제조할 수 있고, 이때 화학식 4의 아닐린 유도체를 상응하는 클로로아세트나이트릴과 먼저 반응시켜 화학식 3의 나이트릴 유도체를 수득하고, 이어서 티오아세트아마이드의 존재하에 에틸렌디아민과 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 수득한다.

[0146] [문헌 3] Dash, P.; Kudav, D. P.; Parihar J. A. J. Heterocyclic Chem. 2006, 43, 401-404.

[0147] 반응식 2(방법 2)



[0148]

[0149] -X-Y가 -O-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물을 반응식 2에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 제 1 단계에서, 화학식 6의 페놀 유도체를 세슘 카보네이트와 같은 염기의 존재하에 화학식 5의 알파-브로모-에스터 화합물과 반응시킨다. 반응을 바람직하게는 실온에서 극성 유기 용매, 예컨대 아세트나이트릴중에서 수행한다. 이러한 변형을 달성하기 위한 선택적인 시약은 하기 [문헌 1]에 보고되어 있다. 이어서, 생성된 생성물인 화학식 7의 에스터 유도체를, 하기 [문헌 1, 2 및 4]에 보고된 과정에 따라, 0℃ 내지 실온의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 톨루엔중에서 에틸렌디아민을 트라이메틸알루미늄으로 처리함으로써 동일 반응계에서 먼저 제조된 시약과 반응시킨다. 에스터(7)와 알루미늄-다이알킬아민 시약의 반응은 불활성 용매, 예컨대 톨루엔중에서 승온에서, 예컨대 용매의 환류 온도에서 수행된다.

[0150] [문헌 1] Moormann, A. E. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 614-626.

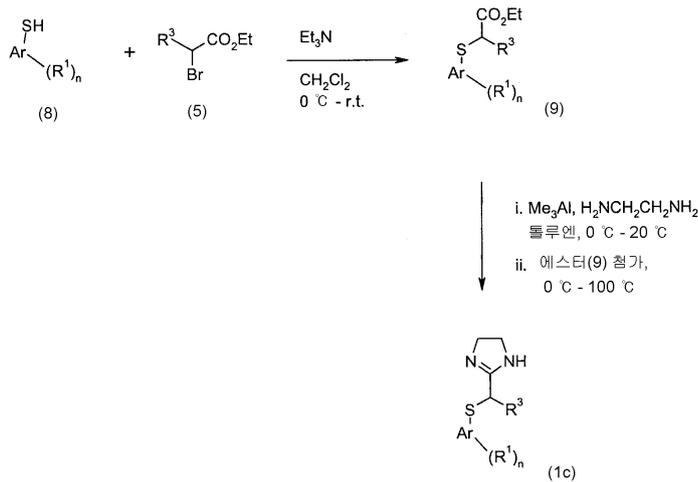
[0151] [문헌 2] Hlasta, D. J. et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 1555-1562.

[0152] [문헌 4] Gentili, F. et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 6160-6173.

[0153] 선택적으로, -X-Y가 -O-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물은 하기 [문헌 5]에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0154] [문헌 5] Dias, N. et al. Eur. J. Med. Chem. 2005, 40, 1206-1213.

[0155] 반응식 3(방법 3)



[0156]

[0157] -X-Y가 -S-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물을 반응식 3에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 제 1 단계에서, 화학식 8의 티오펜올 유도체를 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재하에 화학식 5의 알파-브로모-에스터 화합물과 반응시킨다. 반응을 불활성 유기 용매, 예컨대 다이클로로메탄중에서, 바람직하게는 $0^\circ C$ 내지 실온의 온도에서 수행한다. 이러한 변형을 달성하기 위한 선택적인 시약은 하기 [문헌 1]에 보고되어 있다. 이어서, 생성된 생성물인 화학식 9의 에스터 유도체를, 하기 [문헌 1 및 2]에 보고된 과정에 따라, $0^\circ C$ 내지 실온의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 톨루엔중에서 에틸렌다이아민을 트라이메틸알루미늄으로 처리함으로써 동일 반응계에서 먼저 제조된 시약과 반응시킨다. 에스터(9)와 알루미늄-다이알킬아민 시약의 반응은 불활성 용매, 예컨대 톨루엔중에서 승온에서, 예컨대 용매의 환류 온도에서 수행된다.

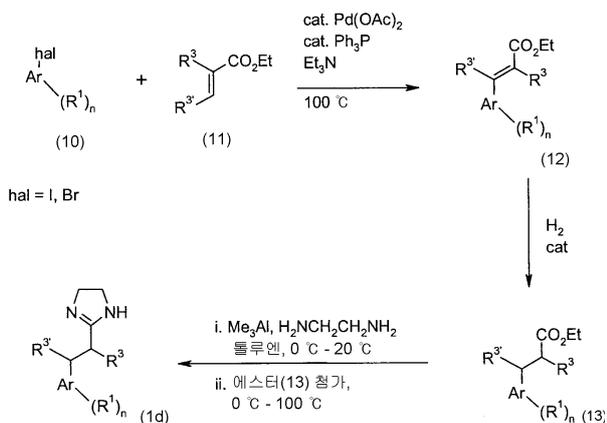
[0158] [문헌 1] Moormann, A. E. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 614-626.

[0159] [문헌 2] Hlasta, D. J. et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 1555-1562.

[0160] 선택적으로, -X-Y가 -S-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물은 하기 [문헌 6]에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0161] [문헌 6] Pignini, M. et al. Eur. J. Med. Chem. 1987, 22, 273-276.

[0162] 반응식 4(방법 4)



[0163]

[0164] -X-Y가 -CH(R^{3'})-CH(R³)-인 화학식 1의 화합물을 반응식 4에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 제 1 단계에서, 화학식 10의 아릴 할라이드 유도체, 바람직하게는 아릴 브로마이드 또는 아릴 요오다이드를, 하기 [문헌 1]에 기술된 과정에 따라, 팔라듐 촉매, 예컨대 $Pd(OAc)_2$, 리간드, 예컨대 트라이페닐포스핀 및 염기, 예

컨대 트라이에틸아민의 존재하에 화학식 11의 α, β -불포화 에스터 화합물과 Heck(Heck)-형 반응으로 반응시킨다. 반응을 승온에서, 바람직하게는 100°C에서 수행한다. 이어서, 생성된 생성물인 화학식 12의 알켄을, 하기 [문헌 7]의 과정에 따라, 촉매량의 아연 브로마이드의 존재하에 촉매량의 차콜상 팔라듐을 사용하여 수소화한다. 이어서, 생성된 생성물인 화학식 13의 에스터 유도체를, 하기 [문헌 1, 2 및 8]에 보고된 과정에 따라, 0°C 내지 실온의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 톨루엔중에서 에틸렌다이아민을 트라이메틸알루미늄으로 처리함으로써 동일 반응계에서 먼저 제조된 시약과 반응시킨다. 에스터(13)와 알루미늄-다이알킬아민 시약의 반응은 불활성 용매, 예컨대 톨루엔중에서 승온에서, 예컨대 용매의 환류 온도에서 수행된다.

[0165] [문헌 1] Moormann, A. E. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 614-626.

[0166] [문헌 2] Hlasta, D. J. et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 1555-1562.

[0167] [문헌 7] Wu, G. et al. Synthesis 2003, 1657-1660.

[0168] [문헌 8] Gentili, F. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2169-2176.

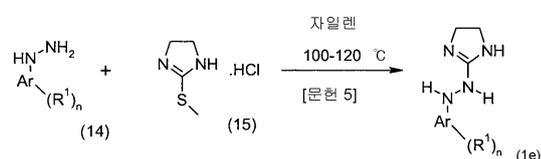
[0169] 선택적으로, -X-Y가 $-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 인 화학식 1의 화합물을 하기 [문헌 9 내지 11]에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0170] [문헌 9] Fujioka, H. et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 2197-2199.

[0171] [문헌 10] Ishihara, M.; Togo, H. Synlett. 2006, 227-230.

[0172] [문헌 11] Melloni, P. et al. Eur. J. Med. Chem. 2005, 40, 1206-1213.

[0173] 반응식 5(방법 5)



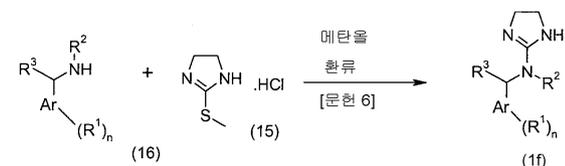
[0174]

[0175] -X-Y가 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 인 화학식 1의 화합물을 반응식 5에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 화학식 14의 아릴 하이드라진을 하기 [문헌 6]에 기술된 과정에 따라 2-메틸설파닐-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸 하이드로클로라이드와 반응시킨다. 반응을 불활성 용매, 예컨대 자일렌중에서 승온에서, 바람직하게는 100 내지 120°C에서 수행한다.

[0176] [문헌 12] Stahle, H. et al. US3480630.

[0177] [문헌 13] Behner, O.; Stendel, W.; Andrews, P. DE3133887.

[0178] 반응식 6(방법 6)



[0179]

[0180] -X-Y가 $-\text{CHR}^3-\text{N}(\text{R}^2)-$ 인 화학식 1의 화합물을 반응식 6에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 화학식 16의 아릴 아민을 하기 [문헌 14]에 기술된 과정에 따라 2-메틸설파닐-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸 하이드로클로라이드와 반응시킨다. 반응을 알콜계 용매, 예컨대 메탄올중에서 승온에서, 바람직하게는 용매의 환류 온도에서, 선택적으로 촉매량의 염기, 예컨대 나트륨 메톡사이드의 존재하에 수행한다.

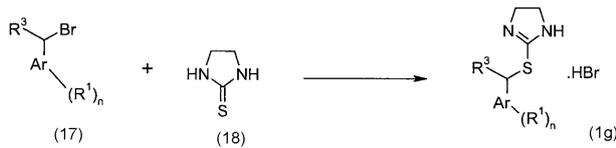
[0181] [문헌 14] Pinza, M.; LiBassi, G.; Broccali, G.; Pifferi, G. Heterocycles 1976, 4, 1699-1706.

[0182] 화학식 1의 선택적인 화합물을 하기 [문헌 15 및 16]에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0183] [문헌 15] Kornicka, A.; Saczewski, F.; Gdaniec, M. Heterocycles 2006, 68, 687-699.

[0184] [문헌 16] Kosasayama, A. et al. Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 831-840.

[0185] 반응식 7(방법 7)



[0186]

[0187] -X-Y가 -CHR³-S-인 화학식 1의 화합물을 반응식 7에 도시된 경로에 의해 제조할 수 있다. 화학식 17의 아릴 브로마이드를 하기 [문헌 17 및 18]에 기술된 과정에 따라 이미다졸리딘-2-티온과 반응시킨다. 반응을 알콜계 용매, 예컨대 에탄올중에서 승온에서, 바람직하게는 용매의 환류 온도에서 수행한다. 화학식 1g의 생성물이 하이드로브로마이드 염으로서 수득된다.

[0188] [문헌 17] Lloyd, D.; Millar, R. W. Tetrahedron 1980, 36, 2675-2679.

[0189] [문헌 18] Chern, J-W.; Rong, J-G. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 2935-2938.

[0190] 화합물의 단리 및 정제

[0191] 본원에 기술된 화합물 및 중간체의 단리 및 정제는, 필요에 따라, 임의의 적합한 분리 또는 정제 과정, 예를 들어, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 후막 크로마토그래피, 제조용 저압 또는 고압 액체 크로마토그래피 또는 상기 과정의 조합에 의해 수행될 수 있다. 적합한 분리 및 단리 과정의 구체적인 설명은 하기 본원의 제조예 및 실시예를 참고할 수 있다. 그러나, 다른 등가의 분리 또는 단리 과정이 또한 당연히 사용될 수 있다. 화학식 1의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 키랄 HPLC를 사용하여 분리될 수 있다.

[0192] 화학식 1의 화합물의 염

[0193] 화학식 1의 화합물은 염기성이고, 상응하는 산 부가 염으로 전환될 수 있다. 이러한 전환은 화학량론적 양 이상의 적절한 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 사용하는 처리에 의해 수행된다. 전형적으로, 유리 염기는 불활성 유기 용매, 예컨대 다이에틸 에터, 에틸 아세테이트, 클로로폼, 에탄올 또는 메탄올 등에 용해되고, 산은 유사한 용매에 첨가된다. 온도는 0 내지 50°C에서 유지된다. 생성된 염은 자발적으로 침전하거나, 또는 보다 덜 극성인 용매를 사용하여 용액으로부터 분리될 수 있다.

[0194] 화학식 1의 염기성 화합물의 산 부가 염은 화학량론적 당량 이상의 적합한 염기, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 하이드록사이드, 칼륨 카보네이트, 나트륨 바이카보네이트, 암모니아 등을 사용하여 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다.

[0195] 화학식 1의 화합물 및 이의 약학적으로 유용한 부가 염은 유용한 약리학적 특성을 갖는다. 구체적으로, 본 발명의 화합물이 미량 아민 결합 수용체(TAAR), 특히 TAAR1에 대한 양호한 친화도를 갖음이 밝혀졌다.

[0196] 이러한 화합물은 하기 시험에 따라 조사되었다.

[0197] 물질 및 방법

[0198] TAAR 발현 플라스미드 및 안정하게 형질감염된 세포주의 구성

[0199] 발현 플라스미드의 구성을 위하여, 인간, 래트 및 마우스 TAAR1의 코딩 서열을 린데만(Lindemann) 등의 [문헌 14]에 의해 본질적으로 기술된 바와 같은 게놈 DNA로부터 증식하였다. 제조사의 지시에 따라 익스팬드 하이 피델리티 PCR 시스템(Expand High Fidelity PCR System; 로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics))을 1.5mM Mg²⁺ 와 함께 사용하고, 정제된 PCR 생성물을 pCR2.1-TOPO 클로닝 벡터(인비트로젠(Invitrogen))에 클로닝하였다. PCR 생성물을 pIRESneo2 벡터(미국 캘리포니아주 팔 알토 소재 BD 클론테크(Clontech))에 서브클로닝하였고, 발현 벡터는 세포주에 도입되기 전에 확인된 서열이었다.

[0200] HEK293 세포(ATCC CRL-1573)를 린데만 등의 문헌(2005)에 본질적으로 기술된 바와 같이 배양하였다. 안정하게 형질감염된 세포주의 생성을 위하여, HEK293 세포를 제조사의 지시에 따라 리포펙타민(Lipofectamine) 2000(인비트로젠)을 사용하여 TAAR 코딩 서열(상기한 바와 같음)을 함유하는 pIRESneo2 발현 플라스미드로 형

질감염시키고, 형질감염 후 24시간에 배양 매질을 1mg/ml G418(스위스 부크스 소재 시그마(Sigma))로 보충하였다. 제조사에 의해 제공된 비-아세틸화 EIA 과정에 따라서, 약 10일의 배양 기간 후, 클론을 단리하고, 확장하고, cAMP 바이오트랙 엔자임(Biotrak Enzyme) 면역분석(EIA) 시스템(아머삼(Amersham))을 사용하여 미량 아민에 대한 반응성에 대해 시험하였다(모든 화합물을 시그마로부터 구입함). 15 계대배양의 배양 기간 동안 안정한 EC₅₀을 나타내는 단일클론성 세포주를 모든 후속 연구에 사용하였다.

[0201] 막 제조 및 방사리간드 결합

[0202] 합류점에서의 세포를, Ca²⁺ 및 Mg²⁺가 없고, 10mM EDTA를 함유하는 빙냉 포스페이트 완충된 염수로 세정하고, 4℃에서 5분 동안 1,000rpm으로 원심분리하여 펠렛화하였다. 이어서, 펠렛을 빙냉 포스페이트 완충된 염수로 2회 세척하고, 세포 펠렛을 액체 질소에 함침시킴으로써 즉시 냉동하고, 사용할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 이어서, 세포 펠렛을 10mM EDTA를 함유하는 20ml HEPES-NaOH(20mM)(pH 7.4)에 현탁하고, 10초 동안 10,000rpm에서 폴리트론(Polytron)(PT 3000, 키네마티카(Kinematica))을 사용하여 균질화하였다. 균질화물을 4℃에서 30분 동안 48,000xg로 원심분리하고, 펠렛을 0.1mM EDTA를 함유하는 20ml HEPES-NaOH(20mM)(pH 7.4)(완충액 A)에 재현탁하고, 10초 동안 10,000rpm으로 폴리트론을 사용하여 균질화하였다. 이어서, 균질화물을 4℃에서 30분 동안 48,000xg로 원심분리하고, 펠렛을 20ml 완충액 A에 재현탁하고, 10초 동안 10,000rpm에서 폴리트론을 사용하여 균질화하였다. 단백질 농도를 피어스(Pierce; 미국 일리노이주 록포드 소재)의 방법에 의해 측정하였다. 이어서, 균질화물을 4℃에서 10분 동안 48,000xg로 원심분리하고, MgCl₂(10mM) 및 CaCl₂(2mM)를 함유하는 HEPES-NaOH(20mM)(pH 7.0)(완충액 B)에 ml 당 200g의 단백질로 재현탁하고, 10초 동안 10,000rpm으로 폴리트론을 사용하여 균질화하였다.

[0203] 결합 분석을 1ml의 최종 부피에서 4℃ 및 30분의 배양 시간을 사용하여 수행하였다. 방사리간드 [³H]-rac-2-(1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸)-2-이미다졸린을 60nM의 계산된 K_d 값과 동일한 농도로 사용하여, 첨가된 총 방사리간드 농도의 약 0.1%에서의 바운드 및 약 70 내지 80%의 총 결합을 나타내는 특이적인 결합을 제공하였다. 비특이적인 결합은 적절한 비표지된 리간드(10 μM)의 존재하에 결합된 [³H]-rac-2-(1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸)-2-이미다졸린의 양으로서 정의된다. 경쟁 리간드를 넓은 범위의 농도(10pM 내지 30 μM)에서 시험하였다. 분석에서의 최종 다이메틸설폭사이드 농도는 2%이고, 이는 방사리간드 결합에 영향을 주지 않았다. 각각의 실험은 2회 수행되었다. 모든 배양은 폴리에틸렌이민 0.3%중에서 2시간 이상 동안 예비-침액된 유니필터(UniFilter)-96 플레이트(팩커드 인스트루먼트 캄파니(Packard Instrument Company)) 및 유리 필터 GF/C를 통해, 필터메이트 96 셀 하베스터(팩커드 인스트루먼트 캄파니)를 사용하는 신속한 여과에 의해 중결되었다. 이어서, 관 및 필터를 1ml 분취액의 차가운 완충액 B로 3회 세척하였다. 필터를 건조하지 않고, 울티마 골드(Ultima gold; 45 μl/웰, 팩커드 인스트루먼트 캄파니)에 침액시키고, 결합된 방사능을 탑카운트 마이크로플레이트 신틸레이션 카운터(TopCount Microplate Scintillation Counter; 팩커드 인스트루먼트 캄파니)로 계수하였다.

[0204] 바람직한 화합물은 하기 표에 제시된 바와 같이 0.1 μM 미만의 범위인 TAAR1에 대한 마우스내 Ki 값(μM)을 나타낸다.

실시예	Ki (μM) 마우스	실시예	Ki (μM) 마우스
K1	0.023	8	0.0443
K2	0.007	9	0.0432
K10	0.064	12	0.0158
K12	0.0063	13	0.025

[0205]

K17	0.0913	14	0.0054
K20	0.0325	15	0.0441
K21	0.0262	17	0.0372
K25	0.0057	20	0.0016
1	0.0022	21	0.0341
2	0.0011	24	0.093
3	0.0084	27	0.0329
4	0.0059	31	0.0075
7	0.0028	35	0.044

[0206]

[0207]

화학식 1의 화합물 및 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 약학 제제의 형태인 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 경구적으로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 직장으로도, 예를 들어 좌제의 형태로, 비경구적으로, 예를 들어 주사 용액의 형태로 수행될 수 있다.

[0208]

화학식 1의 화합물은 약학 제제의 제조를 위한 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당제 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는, 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 물질의 성질에 따라서, 연질 젤라틴 캡슐의 경우에 담체가 통상적으로 필요하지 않는다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는, 예를 들어 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 좌제에 적합한 담체는, 예를 들어 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0209]

또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 에멀전화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충제, 가리움제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 또 다른 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.

[0210]

화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 치료적으로 불활성인 담체를 함유하는 약제, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 및/또는 약학적으로 허용되는 산 부가 염, 및 필요에 따라 하나 이상의 치료적으로 유용한 다른 물질을 치료적으로 불활성인 하나 이상의 담체와 함께 생약 투여 형태로 제조하는 것을 포함하는 이의 제조 방법이 또한 본 발명의 목적이다.

[0211]

본 발명에 따른 가장 바람직한 적응증은 중추신경계의 질환, 예를 들어 정신분열증, 우울증, 인지 손상 및 알츠하이머병의 치료 또는 예방이다.

[0212]

투여량은 광범위한 한계내에서 변할 수 있고, 당연히 각각의 구체적인 경우에서 개별적인 요구조건에 맞춰 조정되어야 한다. 경구 투여의 경우에, 성인을 위한 투여량은 일 당 약 0.01 내지 약 1,000mg의 화학식 1의 화합물 또는 상응하는 양의 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. 일일 투여량은 단일 투여량 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있고, 또한, 상한치는 이것이 지시된 것으로 밝혀진 경우 초과할 수도 있다.

[0213] 정제 제형(습윤 과립)

항목	성분	mg/정제			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 1의 화합물	5	25	100	500
2	무수 락토스 DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	미세결정질 셀룰로스	30	30	30	150
5	마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
	총	167	167	167	831

[0214]

[0215] 제조 과정

- [0216] 1. 항목 1, 2, 3 및 4를 혼합하고, 정제된 물로 과립화한다.
- [0217] 2. 과립을 50℃에서 건조한다.
- [0218] 3. 과립이 적합한 분쇄 장치를 통과하도록 한다.
- [0219] 4. 항목 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합하고; 적합한 프레스상에서 압축한다.

[0220] 캡슐 제형

항목	성분	mg/캡슐			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 1의 화합물	5	25	100	500
2	합수 락토스	159	123	148	---
3	옥수수 전분	25	35	40	70
4	활석	10	15	10	25
5	마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
	총	200	200	300	600

[0221]

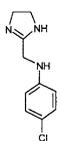
[0222] 제조 과정

- [0223] 1. 항목 1, 2 및 3을 적합한 혼합기내에서 30분 동안 혼합한다.
- [0224] 2. 항목 4 및 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합한다.
- [0225] 3. 적합한 캡슐에 충전한다.

[0226] 공지된 화합물

[0227] [실시예 K1]

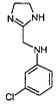
[0228] (4-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민



[0229]

[0230] [실시예 K2]

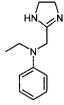
[0231] (3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민



[0232]

[실시예 K3]

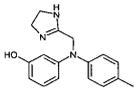
[0234] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-에틸-페닐-아민



[0235]

[실시예 K4]

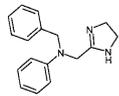
[0237] 3-[(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-p-톨릴-아미노]-페놀



[0238]

[실시예 K5]

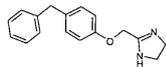
[0240] 벤질-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-페닐-아민



[0241]

[실시예 K6]

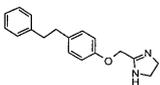
[0243] 2-(4-벤질-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0244]

[실시예 K7]

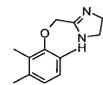
[0246] 2-(4-펜에틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0247]

[실시예 K8]

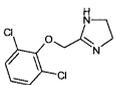
[0249] 2-(2,3,6-트라이메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0250]

[실시예 K9]

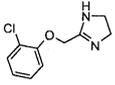
[0252] 2-(2,6-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0253]

[실시예 K10]

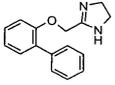
[0255] 2-(2-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0256]

[실시예 K11]

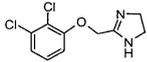
[0258] 2-(바이페닐-2-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0259]

[실시예 K12]

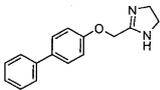
[0261] 2-(2,3-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0262]

[실시예 K13]

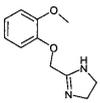
[0264] 2-(바이페닐-4-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0265]

[실시예 K14]

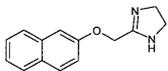
[0267] 2-(2-메톡시-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0268]

[실시예 K15]

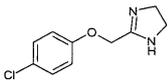
[0270] 2-(나프탈렌-2-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0271]

[실시예 K16]

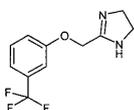
[0273] 2-(4-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0274]

[실시예 K17]

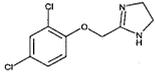
[0276] 2-(3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0277]

[실시예 K18]

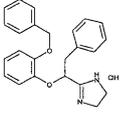
[0279] 2-(2,4-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0280]

[실시예 K19]

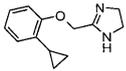
[0282] 2-[1-(2-벤질옥시-페녹시)-2-페닐-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0283]

[실시예 K20]

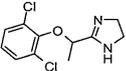
[0285] 2-(2-사이클로프로필-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0286]

[실시예 K21]

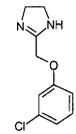
[0288] 2-[1-(2,6-다이클로로-페녹시)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0289]

[실시예 K22]

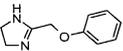
[0291] 2-(3-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0292]

[실시예 K23]

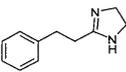
[0294] 2-페녹시메틸-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0295]

[실시예 K24]

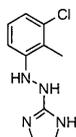
[0297] 2-펜에틸-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0298]

[실시예 K25]

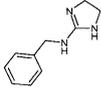
[0300] N-(3-클로로-2-메틸-페닐)-N'-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-하이드라진



[0301]

[실시예 K26]

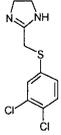
[0303] 벤질-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민



[0304]

[실시예 K27]

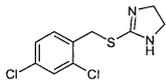
[0306] 2-(3,4-다이클로로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0307]

[실시예 K28]

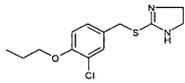
[0309] 2-(2,4-다이클로로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0310]

[실시예 K29]

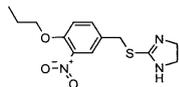
[0312] 2-(3-클로로-4-프로폭시-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0313]

[실시예 K30]

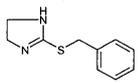
[0315] 2-(3-나이트로-4-프로폭시-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0316]

[실시예 K31]

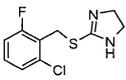
[0318] 2-벤질설파닐-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0319]

[실시예 K32]

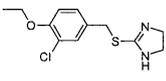
[0321] 2-(2-클로로-6-플루오로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0322]

[실시예 K33]

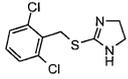
[0324] 2-(3-클로로-4-에톡시-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0325]

[실시예 K34]

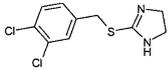
[0327] 2-(2,6-다이클로로-벤질설펜일)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0328]

[0329] [실시예 K35]

[0330] 2-(3,4-다이클로로-벤질설펜일)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

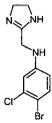


[0331]

[0332] 신규한 화합물

실시예 1

[0333] (4-브로모-3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민



[0334]

[0335] (a) (4-브로모-3-클로로-페닐아미노)-아세트산 에틸 에스터

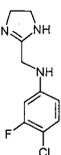
[0336] 나트륨 카보에이트(0.49g, 4.65mmol) 및 에틸 브로모아세테이트(0.38ml, 3.41mmol)를 에탄올(7ml)중 4-브로모-3-클로로-아닐린(0.64g, 3.10mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 마이크로파 조사하에 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온까지 냉각하고, 에터로 희석하고, 여과하였다. 여액을 1M 수성 염산으로 세척하고, 상을 분리하고, 수성 상을 에터로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설펜이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂: 헵탄/에틸 아세테이트 = 구배 100:0 - 70:30)로 정제하여 갈색 오일을 수득하였다(0.56g, 62%); MS (ISP): 296.1, 294.1, 292.1 ([M+H]⁺).

[0337] (b) (4-브로모-3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민

[0338] 트라이메틸알루미늄(1.90ml, 3.79mmol, 2M 용액)의 톨루엔 용액을 불활성 대기하에 0℃에서 무수 톨루엔(4 ml)에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔(1.5ml)중 에틸렌다이아민(0.25ml, 3.79mmol)의 용액을 적가한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 이러한 온도에서 100분 동안 교반한 후, 0℃까지 다시 냉각하였다. 톨루엔(3ml)중 (4-브로모-3-클로로-페닐아미노)-아세트산 에틸 에스터(0.56g, 1.90mmol)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 95℃에서 45분 동안 가열한 후, 먼저 실온으로 냉각하고, 최종적으로 0℃까지 냉각하였다. 메탄올(1ml)을 적가함으로써 혼합물을 급랭시키고, 모든 기체 방출이 중단되는 경우에 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설펜이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂: 다이클로로메탄/메탄올 = 구배 100:0 - 98:2)로 정제하여 황색 검을 수득하였다; MS (ISP): 292.1, 290.0, 288.1 ([M+H]⁺).

실시예 2

[0339] (4-클로로-3-플루오로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-아민

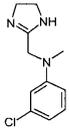


[0340]

[0341] 표제 화합물(MS (ISP): 230.4, 228.1 ([M+H]⁺))을, 4-브로모-3-클로로-아닐린 대신에 4-클로로-3-플루오로-아닐린을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 3

[0342] (3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-메틸-아민



[0343]

[0344] (a) [(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-아세트산 에틸 에스터

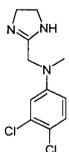
[0345] 나트륨 카보네이트(0.53g, 5.03mmol) 및 에틸 브로모아세테이트(0.42ml, 3.69mmol)를 에탄올(7ml)중 3-클로로-N-메틸아닐린(0.50g, 3.35mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 마이크로파 조사하에 100℃에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온까지 냉각하고, 에터로 희석하고, 여과하였다. 여액을 1M 수성 염산으로 세척하고, 상을 분리하고, 수성 상을 에터로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂: 헵탄/에틸 아세테이트 = 구배 100:0 - 70:30)로 정제하여 갈색 오일을 수득하였다(0.49g, 64%); MS (ISP): 230.3, 228.1 ([M+H]⁺).

[0346] (b) (3-클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-메틸-아민

[0347] 트라이메틸알루미늄(2.13ml, 4.26mmol, 2M 용액)의 톨루엔 용액을 불활성 대기하에 0℃에서 무수 톨루엔(4ml)에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔(1.5ml)중 에틸렌다이아민(0.29ml, 4.26mmol)의 용액을 적가한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 이러한 온도에서 100분 동안 교반한 후, 0℃까지 다시 냉각하였다. 톨루엔(3ml)중 [(3-클로로-페닐)-메틸-아미노]-아세트산 에틸 에스터(0.49g, 2.13mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 2.5시간 동안 가열한 후, 먼저 실온까지 냉각하고, 최종적으로 0℃까지 냉각하였다. 메탄올(1ml)을 적가함으로써 혼합물을 급랭시키고, 모든 기체 방출이 중단되는 경우에 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 에터중에서 트라이투레이팅하여 여과에 의해 수집된 백색 고체를 수득하였다(0.14g, 29%); MS (ISP): 226.2, 224.1 ([M+H]⁺).

실시예 4

[0348] (3,4-다이클로로-페닐)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-메틸-아민

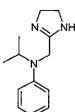


[0349]

[0350] 표제 화합물(MS (ISP): 262.0, 260.0, 258.0 ([M+H]⁺))을, 3-클로로-N-메틸아닐린 대신에 3,4-다이클로로-N-메틸아닐린을 사용하여 실시예 3에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 5

[0351] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-이소프로필-페닐-아민

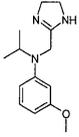


[0352]

[0353] 표제 화합물(MS (ISP): 218.0 ([M+H]⁺))을, 3-클로로-N-메틸아닐린 대신에 N-이소프로필아닐린을 사용하여 실시예 3에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 6

[0354] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-이소프로필-(3-메톡시-페닐)-아민

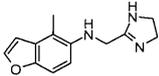


[0355]

[0356] 표제 화합물(MS (ISP): 247.9 ($[M+H]^+$))을, 3-클로로-N-메틸아닐린 대신에 이소프로필-(3-메톡시-페닐)-아민을 사용하여 실시예 3에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 7

[0357] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-(4-메틸-벤조푸란-5-일)-아민

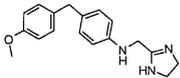


[0358]

[0359] 표제 화합물(MS (ISP): 230.4 ($[M+H]^+$))을, 4-브로모-3-클로로-아닐린 대신에 4-메틸-벤조푸란-5-일아민을 사용하여 실시예 1에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 8

[0360] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-[4-(4-메톡시-벤질)-페닐]-아민

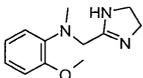


[0361]

[0362] 표제 화합물(MS (ISP): 296.4 ($[M+H]^+$))을, 4-브로모-3-클로로-아닐린 대신에 4-(4-메톡시-벤질)-페닐아민을 사용하여 실시예 1에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 9

[0363] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메틸)-(2-메톡시-페닐)-메틸-아민

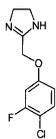


[0364]

[0365] 표제 화합물(MS (ISP): 220.1 ($[M+H]^+$))을, 3-클로로-N-메틸아닐린 대신에 (2-메톡시-페닐)-메틸-아민을 사용하여 실시예 3에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 10

[0366] 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0367]

[0368] (a) 4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-아세트산 에틸 에스터

[0369] 세슘 카본에이트(1.31g, 4.01mmol) 및 에틸 브로모아세테이트(0.40ml, 3.51mmol)를 아세토나이트릴(8ml)중 4-클로로-3-플루오로-페놀(0.50g, 3.34mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얼음/수정 암모늄 클로라이드 용액(50ml)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂: 헵탄/에틸 아세테이트 = 구배 100:0 - 70:30)로 정제하여 무색 오일을 수득하였

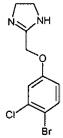
다(0.81g, 100%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.30 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, q), 1.30 (3H, t).

[0370] (b) 2-(4-클로로-3-플루오로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

[0371] 트라이메틸알루미늄(3.44ml, 6.88mmol, 2M 용액)의 톨루엔 용액을 불활성 대기하에 0°C에서 무수 톨루엔(4ml)에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔(1.5ml)중 에틸렌다이아민(0.46ml, 6.88mmol)의 용액을 적가한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 이러한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 0°C까지 다시 냉각하였다. 톨루엔(3ml)중 (4-클로로-3-플루오로-페녹시)-아세트산 에틸 에스터(0.80g, 3.44mmol)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 95°C에서 45분 동안 가열한 후, 먼저 실온까지 냉각하고, 최종적으로 0°C까지 냉각하였다. 메탄올(1ml)을 적가함으로써 혼합물을 급랭시키고, 모든 기체 방출이 중단되는 경우에 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 에터중에서 트라이투레이팅하여 여과에 의해 수집된 백색 고체를 수득하였다(0.73g, 92%); MS (ISP): 231.2, 229.3 ([M+H]⁺).

실시예 11

[0372] 2-(4-브로모-3-클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

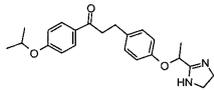


[0373]

[0374] 표제 화합물(MS (ISP): 293.1, 291.0, 289.0 ([M+H]⁺))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 3-클로로-4-브로모-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 12

[0375] 3-{4-[1-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-에톡시]-페닐}-1-(4-이소프로폭시-페닐)-프로판-1-온

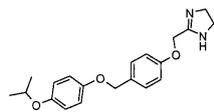


[0376]

[0377] 표제 화합물(MS (ISP): 381.4 ([M+H]⁺))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 3-(4-하이드록시-페닐)-1-(4-이소프로폭시-페닐)-프로판-1-온을 사용하고 에틸 브로모아세테이트 대신에 2-브로모프로피온산 에틸 에스터를 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 13

[0378] 2-[4-(4-이소프로폭시-페녹시메틸)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

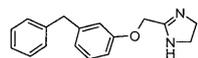


[0379]

[0380] 표제 화합물(MS (ISP): 341.3 ([M+H]⁺))을 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 4-(4-이소프로폭시-페녹시메틸)-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 14

[0381] 2-(3-벤질-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

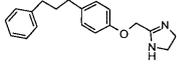


[0382]

[0383] 표제 화합물(MS (ISP): 267.4 ($[M+H]^+$))을 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 3-벤질-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 15

[0384] 2-[4-(3-페닐-프로필)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

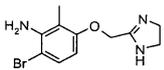


[0385]

[0386] 표제 화합물(MS (ISP): 295.3 ($[M+H]^+$))을 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 4-(3-페닐-프로필)-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 16

[0387] 6-브로모-3-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메톡시)-2-메틸-페닐아민

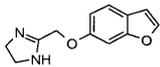


[0388]

[0389] 표제 화합물(MS (ISP): 286.1, 284.3 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 3-아미노-4-브로모-2-메틸-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 17

[0390] 2-(벤조푸란-6-일옥시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

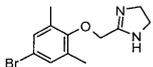


[0391]

[0392] 표제 화합물(MS (ISP): 217.3 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 벤조푸란-6-올을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 18

[0393] 2-(4-브로모-2,6-다이메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

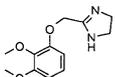


[0394]

[0395] 표제 화합물(MS (ISP): 285.1, 283.2 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 4-브로모-2,6-다이메틸-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 19

[0396] 2-(2,3-다이메톡시-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

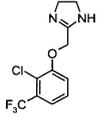


[0397]

[0398] 표제 화합물(MS (ISP): 237.1 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2,3-다이메톡시-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 20

[0399] 2-(2-클로로-3-트라이플루오로메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

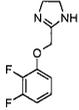


[0400]

[0401] 표제 화합물(MS (ISP): 280.1, 278.1 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2-클로로-3-트라이플루오로메틸-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 21

[0402] 2-(2,3-다이플루오로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

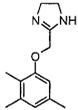


[0403]

[0404] 표제 화합물(MS (ISP): 213.3 ($[M+H]^+$))을 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2,3-다이플루오로-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 22

[0405] 2-(2,3,5-트라이메틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

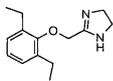


[0406]

[0407] 표제 화합물(MS (ISP): 219.3 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2,3,5-트라이메틸-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 23

[0408] 2-(2,6-다이에틸-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

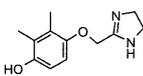


[0409]

[0410] 표제 화합물(MS (ISP): 233.3 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2,6-다이에틸-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 24

[0411] 4-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메톡시)-2,3-다이메틸-페놀

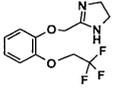


[0412]

[0413] 표제 화합물(MS (ISP): 221.2 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2,3-다이메틸-벤젠-1,4-다이올을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 25

[0414] 2-[2-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페녹시메틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

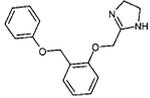


[0415]

[0416] 표제 화합물(MS (ISP): 275.3([M+H]⁺))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 26

[0417] 2-[[2-(페녹시메틸)-페녹시]-메틸]-2-이미다졸린

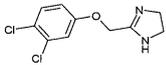


[0418]

[0419] 표제 화합물(MS (ISP): 283.3([M+H]⁺))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 2-페녹시메틸-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 27

[0420] 2-(3,4-다이클로로-페녹시메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

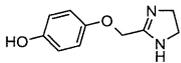


[0421]

[0422] 표제 화합물(MS (ISP): 249.3, 247.3, 245.2 ([M+H]⁺))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 3,4-다이클로로-페놀을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 28

[0423] 4-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일메톡시)-페놀

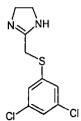


[0424]

[0425] 표제 화합물(MS (ISP): 193.2 ([M+H]⁺))을, 4-클로로-3-플루오로-페놀 대신에 벤젠-1,4-다이올을 사용하여 실시예 10에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 29

[0426] 2-(3,5-다이클로로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0427]

[0428] (a) (3,5-다이클로로-페닐설파닐)-아세트산 에틸 에스터

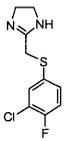
[0429] 트라이에틸아민(0.49ml, 3.55mmol), 및 다이클로로메탄(2ml)중 에틸 브로모아세테이트(0.33ml, 2.93mmol)의 용액을 0°C에서 다이클로로메탄(8ml)중 3,5-다이클로로-티오펜올(0.50g, 2.71mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 20분 동안 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 1N 수성 염산으로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하여 담황색 오일을 수득하였다(0.72g, 100%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.26 (2H, d), 7.20 (1H, t), 4.21 (2H, q), 3.65 (2H, s), 1.26 (3H, t).

[0430] (b) 2-(3,5-다이클로로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

[0431] 트라이메틸알루미늄(2.70ml, 5.39mmol, 2M 용액)의 톨루엔 용액을 불활성 대기하에 0℃에서 무수 톨루엔(4ml)에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔(1.5ml)중 에틸렌다이아민(0.36ml, 5.39mmol)의 용액을 적가한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 상기 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 0℃까지 다시 냉각하였다. 톨루엔(3ml)중 (3,5-다이클로로-페닐설파닐)-아세트산 에틸 에스터(0.72g, 2.70mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 95℃에서 45분 동안 가열한 후, 먼저 실온까지 냉각하고, 최종적으로 0℃까지 냉각하였다. 메탄올(1ml)을 적가함으로써 혼합물을 급랭시키고, 모든 기체 방출이 중단되는 경우에 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 에터중에서 트라이투레이팅하여 여과에 의해 수집된 백색 고체를 수득하였다(0.21g, 30%); MS (ISP): 265.0, 263.1, 261.1 ([M+H]⁺).

실시예 30

[0432] 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

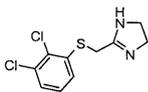


[0433]

[0434] 표제 화합물(MS (ISP): 247.2, 245.2 ([M+H]⁺))을, 3,5-다이클로로-티오페놀 대신에 3-클로로-4-플루오로-티오페놀을 사용하여 실시예 29에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 31

[0435] 2-(2,3-다이클로로-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0436]

[0437] 표제 화합물(MS (ISP): 265.1, 263.1, 261.1 ([M+H]⁺))을, 3,5-다이클로로-티오페놀 대신에 2,3-다이클로로-티오페놀을 사용하여 실시예 29에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 32

[0438] 2-(2-메톡시-페닐설파닐메틸)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

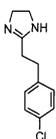


[0439]

[0440] 표제 화합물(MS (ISP): 222.0 ([M+H]⁺))을, 3,5-다이클로로-티오페놀 대신에 2-메톡시-티오페놀을 사용하여 실시예 29에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 33

[0441] 2-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸



[0442]

[0443] (a) (E)-3-(4-클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스터

[0444] 에틸 아크릴레이트(0.36ml, 3.32mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(5mg, 0.02mmol) 및 트라이페닐포스핀(11mg, 0.04mmol)을 트라이에틸아민(0.93ml, 6.64mmol)중 1-클로로-4-요오도벤젠(0.50g, 2.08mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 밀봉된 관에서 가열한 후, 실온까지 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N 수성 염산 및 물로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(SiO₂: 헵탄/에틸 아세테이트 = 구배 100:0 - 70:30)로 정제하여 무색 오일을 수득하였다(0.37g, 85%); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.63 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.36 (1H, d), 6.41 (1H, s), 4.27 (2H, q), 1.34 (3H, t).

[0445] (b) 3-(4-클로로-페닐)-프로피온산 에틸 에스터

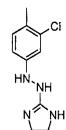
[0446] 활성 차콜상 팔라듐(18mg) 및 아연 브로마이드(80mg, 0.35mmol)를 에틸 아세테이트(10ml)중 (E)-3-(4-클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스터(0.37g, 1.73mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 용기를 1대기압까지 수소 기체로 가압하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 아세테이트로 세척하면서 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공중에 농축하여 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용되는 무색 오일을 수득하였다; MS (ISP): 214.2, 212.1 ([M+H]⁺).

[0447] (c) 2-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸

[0448] 트라이메틸알루미늄(2.45ml, 4.89mmol, 2M 용액)의 톨루엔 용액을 불활성 대기하에 0℃에서 무수 톨루엔(4 ml)에 첨가하였다. 이어서, 톨루엔(1.5ml)중 에틸렌다이아민(0.30ml, 4.89mmol)의 용액을 적가한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 이러한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 0℃까지 다시 냉각하였다. 톨루엔(3ml)중 3-(4-클로로-페닐)-프로피온산 에틸 에스터(0.52g, 2.45mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 95℃에서 45분 동안 가열한 후, 먼저 실온까지 냉각하고, 최종적으로 0℃까지 냉각하였다. 메탄올(1ml)을 적가함으로써 혼합물을 급랭시키고, 모든 기체 방출이 중단되는 경우에 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 나트륨 설페이트상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 에터중에서 트라이투레이팅하여 여과에 의해 수집된 백색 고체를 수득하였다(0.26g, 50%); MS (ISP): 211.0, 209.2([M+H]⁺).

실시예 34

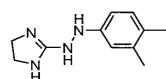
[0449] N-(3-클로로-4-메틸-페닐)-N'-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-하이드라진



[0450] 자일렌(10ml)중 2-메틸티오-2-이미다졸린 하이드로요오다이드(1.83g, 12mmol)및 3-클로로-4-메틸-페닐하이드라진(1.87g, 12mmol)의 혼합물을 밤새 120℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 침전물을 여과 제거하고, 에탄올로부터 백색 고체를 재결정화하였다(0.41g), MS (ISP): 227.3, 225.3 ([M+H]⁺).

실시예 35

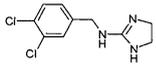
[0452] N-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-N'-(3,4-다이메틸-페닐)-하이드라진



[0453] 표제 화합물(MS (ISP): 205.3([M+H]⁺))을, 3-클로로-4-메틸-페닐하이드라진 대신에 3,4-다이메틸페닐하이드라진을 사용하여 실시예 34에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 36

[0455] (3,4-다이클로로-벤질)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민 하이드로요오다이드

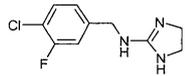


[0456]

[0457] 2-메틸티오-2-이미다졸린 하이드로요오다이드(0.488g, 2.0mmol)를 메탄올(5ml)중 3,4-다이클로로벤질아민 (0.352g, 2.0mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시켜 부분적으로 제거하고(약 1ml까지), 에터(5ml)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 침전하는 백색 고체를 여과하여 제거 하고, 에터로 세척하였다. 130mg(18%)의 백색 고체를 수득하였다; MS (ISP): 244.1; 246.0 ([M+H]⁺).

실시예 37

[0458] (4-클로로-3-플루오로-벤질)-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민 하이드로요오다이드

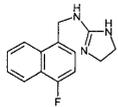


[0459]

[0460] 표제 화합물(MS (ISP): 228.1, 230.1 ([M+H]⁺))을, 3,4-다이클로로-벤질아민 대신에 4-클로로-3-플루오로-벤질아민을 사용하여 실시예 36에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 38

[0461] (4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-(4-플루오로-나프탈렌-1-일메틸)-아민 하이드로요오다이드

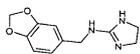


[0462]

[0463] 표제 화합물(MS (ISP): 244.1 ([M+H]⁺))을, 3,4-다이클로로-벤질아민 대신에 C-(4-플루오로-나프탈렌-1-일)-메틸 아민을 사용하여 실시예 36에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 39

[0464] 벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민 하이드로요오다이드

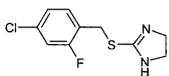


[0465]

[0466] 표제 화합물(MS (ISP): 220.1 ([M+H]⁺))을, 3,4-다이클로로-벤질아민 대신에 C-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-메틸 아민을 사용하여 실시예 36에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 40

[0467] 2-(4-클로로-2-플루오로-벤질설파닐)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸 하이드로브로마이드

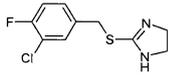


[0468]

[0469] 아세트나이트릴(4.5ml)중 4-클로로-2-플루오로벤질브로마이드(0.223g, 1.0mmol) 및 N,N'-에틸렌 티오우레아 (0.102g, 1.0mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 10분 동안 110℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 침전된 고체를 여과하여 제거하고, 에터로 세척하였다. 260mg(80%)의 백색 고체를 수득하였다; MS (ISP): 245.0; 247.0 ([M+H]⁺).

실시예 41

[0470] 2-(3-클로로-4-플루오로-벤질설펜일)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸 하이드로브로마이드

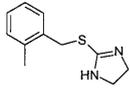


[0471]

[0472] 표제 화합물(MS (ISP): 245.0, 247.1 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-2-플루오로-벤질 브로마이드 대신에 3-클로로-4-플루오로-벤질 브로마이드를 사용하여 실시예 40에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 42

[0473] 2-(2-메틸-벤질설펜일)-4,5-다이하이드로-1H-이미다졸 하이드로브로마이드

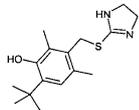


[0474]

[0475] 표제 화합물(MS (ISP): 207.1 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-2-플루오로-벤질 브로마이드 대신에 2-메틸-벤질 브로마이드를 사용하여 실시예 40에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.

실시예 43

[0476] 6-tert-부틸-3-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일설펜일메틸)-2,4-다이메틸-페놀



[0477]

[0478] 표제 화합물(MS (ISP): 293.4 ($[M+H]^+$))을, 4-클로로-2-플루오로-벤질 브로마이드 대신에 3-브로모메틸-6-tert-부틸-2,4-다이메틸-페놀을 사용하여 실시예 40에 기술된 과정과 유사하게 필적하는 수율로 수득하였다.