

릭 화합물, 5-HT1 작용제 또는 길항제

명세서

기술분야

본 발명은 아미노메틸페녹시메틸/벤즈이속사졸 치환된 아자비시클릭 화합물, 이의 제조를 위한 중간체, 이를 함유하는 제약 조성물 및 이의 의약적 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물에는 세로토닌 1 (5-HT1) 수용체, 특히 5-HT1A 및 5-HT1D 수용체 중 어느 하나 또는 둘 다의 선택적인 작용제 및 길항제가 포함된다. 이들은 5-HT1 작용제 또는 길항제의 사용이 요구되는 편두통, 우울증 및 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

배경기술

1991년 6월 26일에 발행된 유럽 특허 제434,561호에는 7-알킬 치환된-1-(4-치환된-1-피페라지닐)-나프탈렌, 7-알콕시 치환된-1-(4-치환된-1-피페라지닐)-나프탈렌, 및 n-히드록시 치환된-1-(4-치환된-1-피페라지닐)-나프탈렌이 기재되어 있다. 이 화합물은 편두통, 우울증, 불안증, 정신분열증, 스트레스 및 통증의 치료에 유용한 5-HT1 작용제 및 길항제로 언급되어 있다.

1989년 11월 23일에 발행된 유럽 특허 제343,050호에는 유용한 5-HT1A리간드 치료제로서 7-비치환된-1-(4-치환된-1-피페라지닐)-나프탈렌, 7-할로겐화된-1-(4-치환된-1-피페라지닐)-나프탈렌, 및 7-메톡시 치환된-1-(4-치환된-1-피페라지닐)-나프탈렌이 기재되어 있다.

1994년 9월 29일에 발행된 PCT 국제특허공개 제94/21619호에는 5-HT1 작용제 및 길항제로서 나프탈렌 유도체가 기재되어 있다.

1996년 1월 11일에 발행된 PCT 국제특허공개 제96/00720호에는 유용한 5-HT1 작용제 및 길항제로서 나프탈렌 에테르가 기재되어 있다.

1996년 3월 20일에 발행된 유럽 특허 제701,819호에는 5-HT 재흡수 억제제와 조합된 5-HT1 작용제 및 길항제의 용도가 기재되어 있다.

글레논 (Glennon) 등은 그의 문헌 ["5-HT1D Serotonin Receptors": Clinical Drug Res. Dev., 22, 25-36 (1991)]에서 유용한 5-HT1 리간드로서 7-메톡시-1-(1-피페라지닐)-나프탈렌을 언급하고 있다.

글레논의 문헌 ["Serotonin Receptors: Clinical Implications", Neuroscience and Behavioral Reviews, 14, 35-47 (1990)]에는 식욕 억제, 체온조절, 심혈관/저혈압 효과, 수면, 정신병, 불안증, 우울증, 구역, 구토, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및 헌팅톤 질환을 포함하는, 세로토닌 수용체와 관련된 약리학적 효과가 기재되어 있다.

1995년 11월 30일에 발행된 국제특허 제95/31988호에는 CNS 질환, 예를 들면 우울증, 일반화된 불안증, 공황 장애, 광장공포증, 사회공포증, 강박성 장애, 외상후 스트레스 장애, 기억 장애, 신경성 식욕부진 및 신경성 대식, 파킨슨 질환, 지발성 운동이상증, 과프로랙틴혈증과 같은 내분비 장애, 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서) 및 고혈압, 자동운동성 및 분비의 변화가 수반되는 위장관 질환 뿐만 아니라 성적 기능 부전의 치료를 위한 5-HT1A 길항제와 조합된 5-HT1D 길항제의 용도가 기재되어 있다.

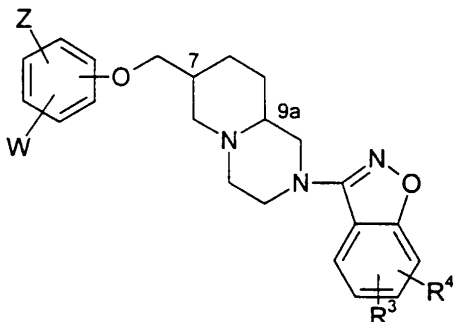
마우라 (G. Maura) 등의 문헌 [J. Neurochem, 66 (1), 203-209 (1996)]에는 5-HT1A 수용체 또는 5-HT1A 및 5-HT1D 수용체 모두에 대해 선택적인 작용제를 투여하면 확립된 요법이 없는 인간 소뇌성 운동실조증, 다면성 증후군의 치료에 있어 상당한 개선이 나타날 수 있다는 것이 언급되어 있다.

1995년 8월 9일에 발행된 유럽 특허 제666,261호에는 백내장의 치료에 유용하다고 청구된 티아진 및 티오 모르폴린 유도체가 기재되어 있다.

<발명의 요약>

본 발명은 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식 중에서,

R^3 , R^4 및 Z는 독립적으로 수소, 할로 (예, 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도), 임의로는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되는 (C_1-C_4)알킬, 임의로는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되는 (C_1-C_4)알콕시, 및 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬 (여기서, 알킬 잔기 각각은 임의로는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

W는 $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ 알킬 (여기서, 알킬 잔기는 직쇄 또는 분지쇄임)이거나, 또는 W는 $-CH_2NR^1R^2$ 이고;

여기서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 및 직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되거나,

R^1 및 R^2 는 이에 결합된 질소와 함께 NR^1R^2 의 질소 외에 임의로는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 포화된 4원 모노시클릭 고리 또는 포화 또는 불포화된 비방향족 5원 내지 7원 모노시클릭 고리 또는 포화 또는 불포화된 비방향족 7 내지 10원 비시클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로원자는 독립적으로 산소, 질소 및 황으로부터 선택되고, 고리 탄소 원자 중 1 내지 3개 또는 고리 질소 원자 중 1개는 임의로 및 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_4)알킬, 직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_6)알콕시, 직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_3)알킬-(C_3-C_7)시클로알킬, 히드록시, 아미노, 시아노, 할로, 아릴-(직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_3)알킬) 또는 헤테로아릴-(직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_3)알킬) (여기서, 상기 아릴은 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 헤테로아릴은 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피라지닐, 신놀리닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택됨)으로 치환되고,

단, NR^1R^2 로 형성된 임의의 고리 중에는: (a) 1개를 넘는 고리 산소 원자가 있을 수 없고; (b) 임의의 고리 질소 원자에 직접 결합된 히드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 시아노, 아미노 또는 알킬아미노 잔기가 있을 수 없고; (c) 다른 고리 탄소에 이중 결합된 고리 탄소 및 방향족 고리계의 일부는 고리 산소 원자 또는 고리 질소 원자에 결합될 수 없다.

화학식 1의 바람직한 화합물의 예는 7R,9aS-트랜스 또는 7S,9aS -시스로서 정의된 순수한 입체화학 배열을 갖는 화합물이다.

본 발명의 특정 실시형태의 예는 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이다:

(7R,9aS)-트랜스-1-[3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질]-아제티딘-3-올;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-모르폴린-4-일메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-1-[3-[1-[2-(벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노)-에틸]-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시]-벤질]-아제티딘-3-올;

(7R,9aS)-트랜스-2-(4-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]피롤리딘-3,4-디올;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-메틸-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-메톡시-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로-3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-페녹시메틸)-2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필메틸-아민;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필-아민;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-

a) 피라진;

(7S, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로헥실-아민;

(7S, 9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3-올;

(7S, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2,5-디메틸-[피롤리딘-1-일메틸]-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진];

(7S, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3,4-디올;

(7S, 9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3-올;

(7S, 9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-이소부틸-아민;

(7S, 9aS)-시스-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-{2-[2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-에틸}-아민;

(7S, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R, 9aS)-트랜스-2-(7-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R, 9aS)-트랜스-2-(6-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R, 9aS)-트랜스-2-(6,7-디플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R, 9aS)-트랜스-3-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질}-3-아자-비시클로[3.3.2]노난; 및

(7R, 9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-시스-옥타히드로-이소인돌-2-일메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진.

본 발명의 다른 특정 실시형태는 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이다:

(7S, 9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-트랜스-2-(5-클로로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-트랜스-2-(5-메틸-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-트랜스-2-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R, 9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(2-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-트랜스-2-(2-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S, 9aS)-시스-2-(5-메톡시-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R, 9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)메틸-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-(2-메톡시메틸-피페리딘-1-일)메틸-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진; 및

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-(3-메톡시메틸-피페리딘-1-일)메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a].

또한, 본 발명은 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 고혈압, 우울증 (예, 암 환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 기초증후군 증상의 우울증, 불임 여성의 우울증, 소아과 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복성 우울증, 소아 남용 유도된 우울증, 및 분만후 우울증), 일반화된 불안증, 공포증 (예, 광장공포증, 사회공포증 및 단순공포증), 외상후 스트레스 증후군, 회피적 성격 장애, 조루, 섭식 장애 (예, 신경성 식욕부진 및 신경성 대식), 비만증, 화학약품 의존증 (예, 알콜, 코카인, 헤로인, 페노바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독), 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애 (예, 치매, 건망 장애 및 나이-연관된 인지적 쇠퇴 (ARCD)), 파킨슨 질환 (예, 파킨슨 질환의 치매, 신경이완-유도된 파킨슨 증후군 및 지발성 운동이상증), 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서), 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애 (자율운동성 및 분비의 변화가 수반됨), 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암 (예, 소세포 폐암), 만성 발작성 편두통 및 두통 (맥관 장애와 연관됨)으로부터 선택되는 질환 또는 상태 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태 치료용 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 질환 및 상태의 예는 상기 문단에 열거한 바와 같다.

또한, 본 발명은 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 치료에 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 고혈압, 우울증 (예, 암 환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 기초증후군 증상의 우울증, 불임 여성의 우울증, 소아과 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복성 우울증, 소아 남용 유도된 우울증, 및 분만후 우울증), 일반화된 불안증, 공포증 (예, 광장공포증, 사회공포증 및 단순공포증), 외상후 스트레스 증후군, 회피적 성격 장애, 조루, 섭식 장애 (예, 신경성 식욕부진 및 신경성 대식), 비만증, 화학약품 의존증 (예, 알콜, 코카인, 헤로인, 페노바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독), 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애 (예, 치매, 건망 장애 및 나이-연관된 인지적 쇠퇴 (ARCD)), 파킨슨 질환 (예, 파킨슨 질환의 치매, 신경이완-유도된 파킨슨 증후군 및 지발성 운동이상증), 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서), 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애 (자율운동성 및 분비의 변화가 수반됨), 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암 (예, 소세포 폐암), 만성 발작성 편두통 및 두통 (맥관 장애와 연관됨)으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 치료에 유효한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 치료에 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 세로토닌 1A 수용체 길항 또는 작용 유효량, 또는 세로토닌 1D 수용체 길항 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 고혈압, 우울증 (예, 암 환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 기초증후군 증상의 우울증, 불임 여성의 우울증, 소아과 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복성 우울증, 소아 남용 유도된 우울증, 및 분만후 우울증), 일반화된 불안증, 공포증 (예, 광장공포증, 사회공포증 및 단순공포증), 외상후 스트레스 증후군, 회피적 성격 장애, 조루, 섭식 장애 (예, 신경성 식욕부진 및 신경성 대식), 비만증, 화학약품 의존증 (예, 알콜, 코카인, 헤로인, 페노바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독), 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애 (예, 치매, 건망 장애 및 나이-연관된 인지적 쇠퇴 (ARCD)), 파킨슨 질환 (예, 파킨슨 질환의 치매, 신경이완-유도된 파킨슨 증후군 및 지발성 운동이상증), 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서), 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애 (자율운동성 및 분비의 변화가 수반됨), 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암 (예, 소세포 폐암), 만성 발작성 편두통 및 두통 (맥관 장애와 연관됨)으로부터 선택되는 질환 또는 상태 치료를 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 세로토닌 1A 수용체 길항 또는 작용 유효량, 또는 세로토닌 1D 수용체 길항 유효량의 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 세로토닌 1A 수용체 길항 또는 작용 유효량, 또는 세로토닌 1D 수용체 길항 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 치료에 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 고혈압, 우울증 (예, 암 환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 기초증후군 증상의 우울증, 불임 여성의 우울증, 소아과 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복성 우울증, 소아 남용 유도된 우울증, 및 분만후 우울증), 일반화된 불안증, 공포증 (예, 광장공포증, 사회공포증 및 단순공포증), 외상후 스트레스 증후군, 회피적 성격 장애, 조루, 섭식 장애 (예, 신경성 식욕부진 및 신경성 대식), 비만증, 화학약품 의존증 (예, 알콜, 코카인, 헤로인, 페노

바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독), 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애 (예, 치매, 건망 장애 및 나이-연관된 인지적 쇠퇴 (ARCD)), 파킨슨 질환 (예, 파킨슨 질환의 치매, 신경이완-유도된 파킨슨 증후군 및 지발성 운동이상증), 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서), 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애 (자동운동성 및 분비의 변화가 수반됨), 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암 (예, 소세포 폐암), 만성 발작성 편두통 및 두통 (맥관 장애와 연관됨)으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 세로토닌 1A 수용체 길항 또는 작용 유효량, 또는 세로토닌 1D 수용체 길항 유효량의 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은

a) 제약상 허용가능한 담체;

b) 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및

c) 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하며, 활성 화합물 (즉, 화학식 1의 화합물 및 5-HT 재흡수 억제제)의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 상태 또는 질환의 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

a) 상기 언급된 화학식 1의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및

b) 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하며, 활성 화합물 (즉, 화학식 1의 화합물 및 5-HT 재흡수 억제제)의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

a) 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및

b) 화학식 1의 5-HT_{1D} 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하며, 활성 화합물 (즉, 화학식 1의 화합물 및 5-HT 재흡수 억제제)의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

a) 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및

b) 화학식 1의 5-HT_{1D} 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하며, 활성 화합물 (즉, 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 및 5-HT_{1D} 길항제)의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류, 바람직하게는 인간에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 상태의 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 제약상 허용가능한 산부가염에 관한 것이다. 화학식 1의 화합물의 제약상 허용가능한 산부가염의 예는 염산, p-톨루엔술포산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 살리실산, 옥살산, 브롬화수소산, 인산, 메탄술포산, 타르타르산, 말레이트, 디-p-톨루오릴 타르타르산 및 만델산의 염이다.

본 명세서에 사용된 용어 "할로"는 달리 언급하지 않는 한 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 칭한다.

본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 달리 언급하지 않는 한 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭일 수 있고, 직쇄 및 시클릭 잔기 뿐만 아니라 분지 및 시클릭 잔기를 포함할 수 있다.

본 명세서에 사용된 용어 "치료"는 치료가 적용되는 상태 또는 질환의 단독 증상, 또는 상기 상태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 진전을 후퇴, 완화, 억제하거나 예방하는 것을 칭한다. 상기에 언급된 "치료하는"과 같이 본 명세서의 용어 "치료"는 치료하는 행위를 칭한다.

화학식 1의 화합물은 광학 중심을 가질 수 있으므로, 상이한 거울상이성질체 배열이 나타날 수 있다. 본 발명에는 화학식 1의 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 뿐만 아니라 라세미체 및 이들의 다른 혼합물도 포함된다.

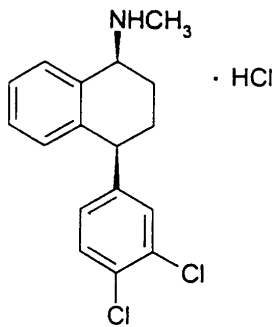
또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 모든 방사성표지된 형태에 관한 것이다. 화학식 1의 바람직한 방사성 표지된 화합물은 ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I 및 ¹²⁵I로부터 선택되는 방사성표지물이다. 이러한 방사성표지된 화합물은 동물과 인간 모두에 대한 신진대사 약리학 연구 및 결합 검정에서 연구 및 진단 수단으로서 유용하다.

본 명세서에 사용된 "세로토닌성 신경전달 변조"는 흥분되어 세로토닌이 시냅스전 세포에 의해 방출되어 시냅스를 가로질러 시냅스후 세포를 자극 또는 억제하는 신경원 과정의 증가 또는 향상, 또는 감소 또는 지연을 칭한다.

본 명세서에 사용된 "화학물질 의존성"은 약물에 대한 비정상적인 갈망 또는 갈구, 또는 중독을

의미한다. 이러한 약물은 일반적으로 감염된 개인에게 경구, 비경구, 비내 또는 흡입을 포함한 다양한 투여 방법으로 투여된다. 본 발명의 방법으로 치료가능한 화학물질 의존성의 예는 알콜, 니코틴, 코카인, 헤로인, 페놀바르비톨, 및 벤조디아제핀 [예, 발륨 (Valium:등록상표)]에 대한 의존성이다. 본 명세서에 사용된 "화학물질 의존성의 치료"는 이러한 의존성을 감소 또는 완화시키는 것을 의미한다.

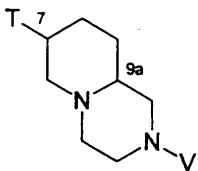
본 명세서에 사용된 세르트랄린, (1S-시스)-4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-N-메틸-1-나프탈렌아민의 화학식은 $C_{17}H_{17}NCl_2$ 이고, 하기 구조로 나타난다.



이의 합성은 화이자사에 양도된 미국 특허 제4,536,518호에 기재되어 있다. 세르트랄린 히드로클로라이드는 항우울제 및 식욕부진제로서 유용하고, 또한 우울증, 화학약물 의존증, 불안증, 강박 장애, 공포증, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애 및 조루의 치료에 유용하다.

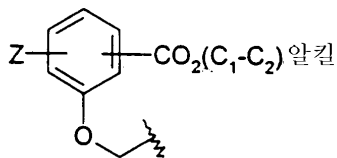
또한, 본 발명은 입체화학이 (7R,9aS)-트랜스 또는 (7S,9aS)-시스 중 하나인 화학식 G의 화합물에 관한 것이다.

화학식 G

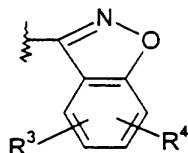


상기 식 중에서,

T는 $HOCH_2-$, $HC(=O)$, $H_3CO_2SOCH_2-$, $-CH_2NR^1R^2$, 직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_6)알콕시, 및

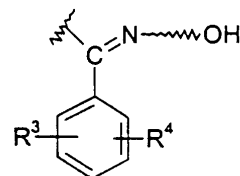


(여기서, Z는 화학식 I의 화합물의 기 정의에서와 같음)이고;



V는 수소, t-부톡시카르보닐, 화학식

(여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 클



로, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨) 및 화학식

(여기서, R^3 및

R^4 는 상기 정의된 바와 같고, 옥시미노 잔기는 신(syn), 안티(anti) 또는 신과 안티 이성질체의 혼합물일 수 있음)의 기로부터 선택된다.

이러한 화합물은 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다.

화학식 G의 특정 화합물의 예는 하기와 같다:

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-메톡시카르보닐페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-히드록시메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-3-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-퀴나졸리진디히드로클로라이드 및 그의 미네랄 비스-염;

(7R,9aS)-트랜스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-7-일]-메탄올;

(7S,9aS)-트랜스-3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤조산 메틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-페닐}-메탄올;

(7R,9aS)-트랜스-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-페닐}-메탄올 메탄 술포네이트;

(7S,9aS)-시스-7-(3-메톡시카르보닐-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-{2-[5-(3-히드록시메틸-페녹시메틸)-2-메틸-피페리딘-1-일]에틸}-메틸-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-페닐]-메탄올;

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-[4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-페닐]-메탄올;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-{1-[2-(벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노)-에틸]-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시}-벤조니트릴;

(7S,9aS)-{2-[5-(2-아미노메틸-페녹시메틸)-2-메틸-피페리딘-1-일]-에틸}-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아민;

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조니트릴;

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질아민;

(7S,9aS)-시스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일]-메탄올;

(7S,9aS)-시스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-카르복스알데히드;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-카르복스알데히드;

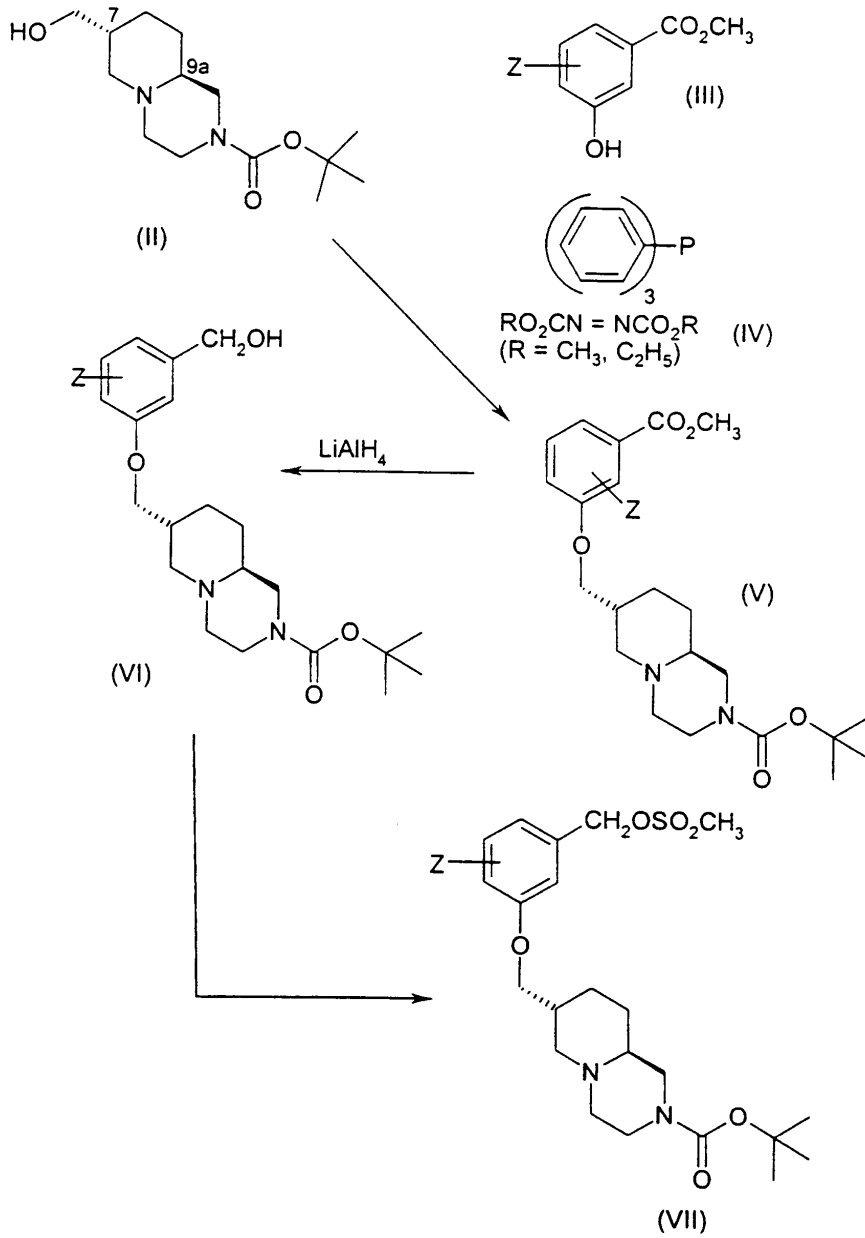
(7R,9aS)-트랜스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일]메탄올; 및

(7R,9aS)-트랜스-메탄술포산-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일-에스테르.

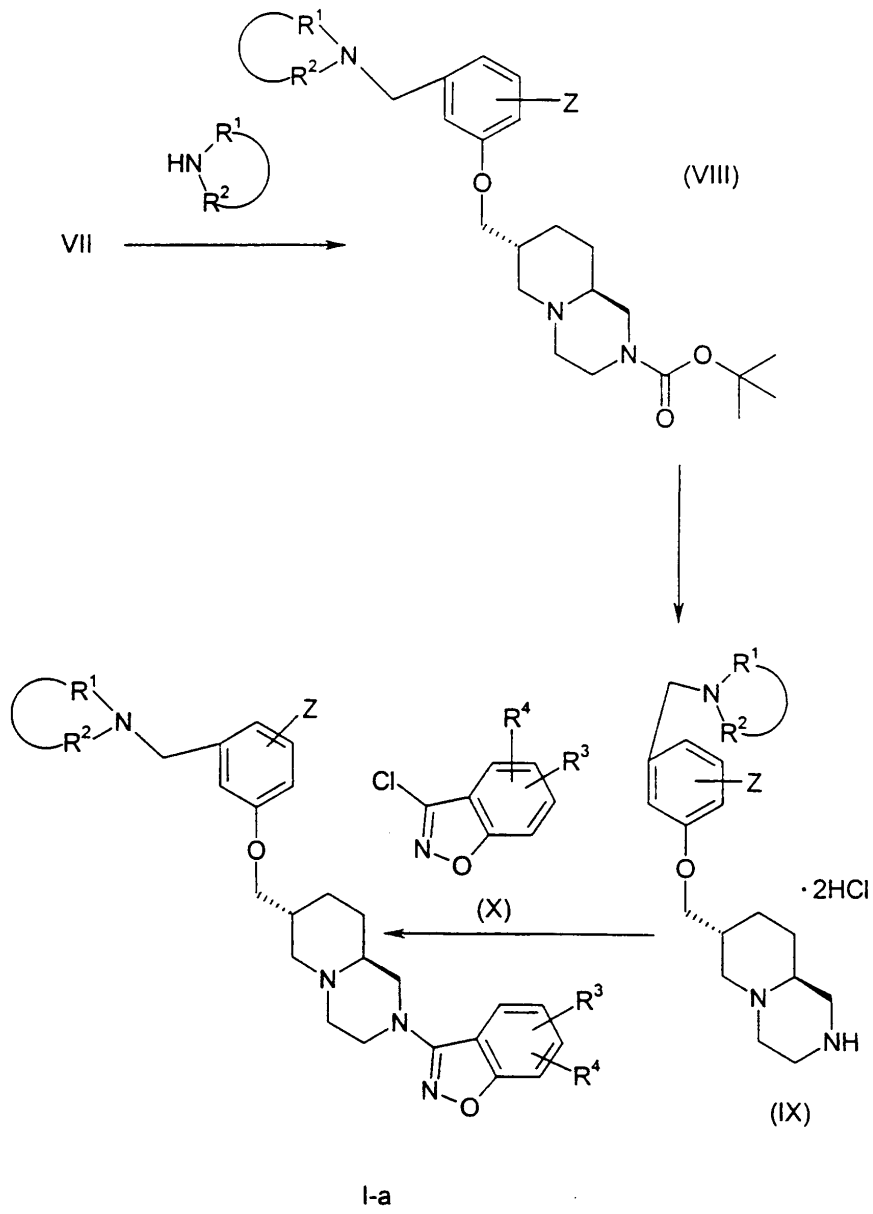
발명의 상세한 설명

화학식 I의 화합물은 하기 반응식 및 설명에 따라 제조할 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 반응식 중 하기 W, Z, T, V, R¹, R², R³ 및 R⁴ 및 화학식 I 및 G의 화학식은 상기 정의된 바와 같다.

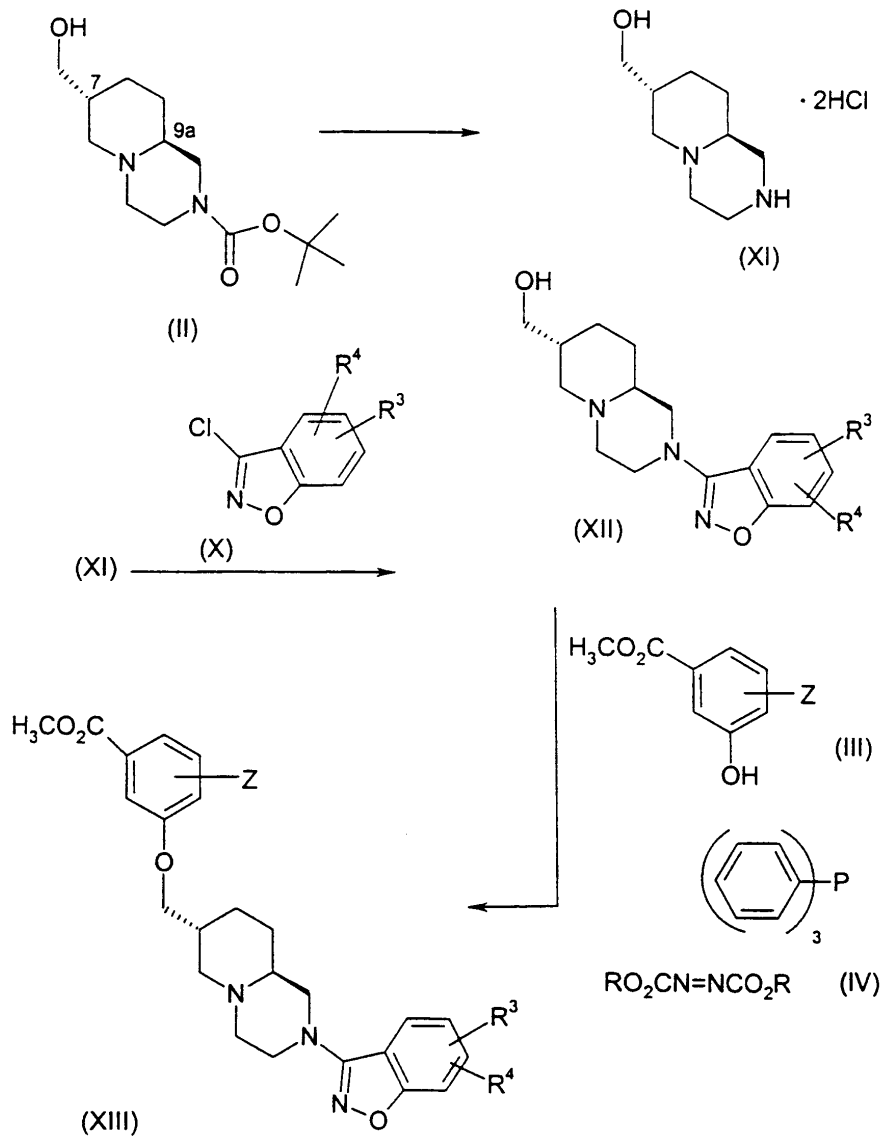
반응식 1a



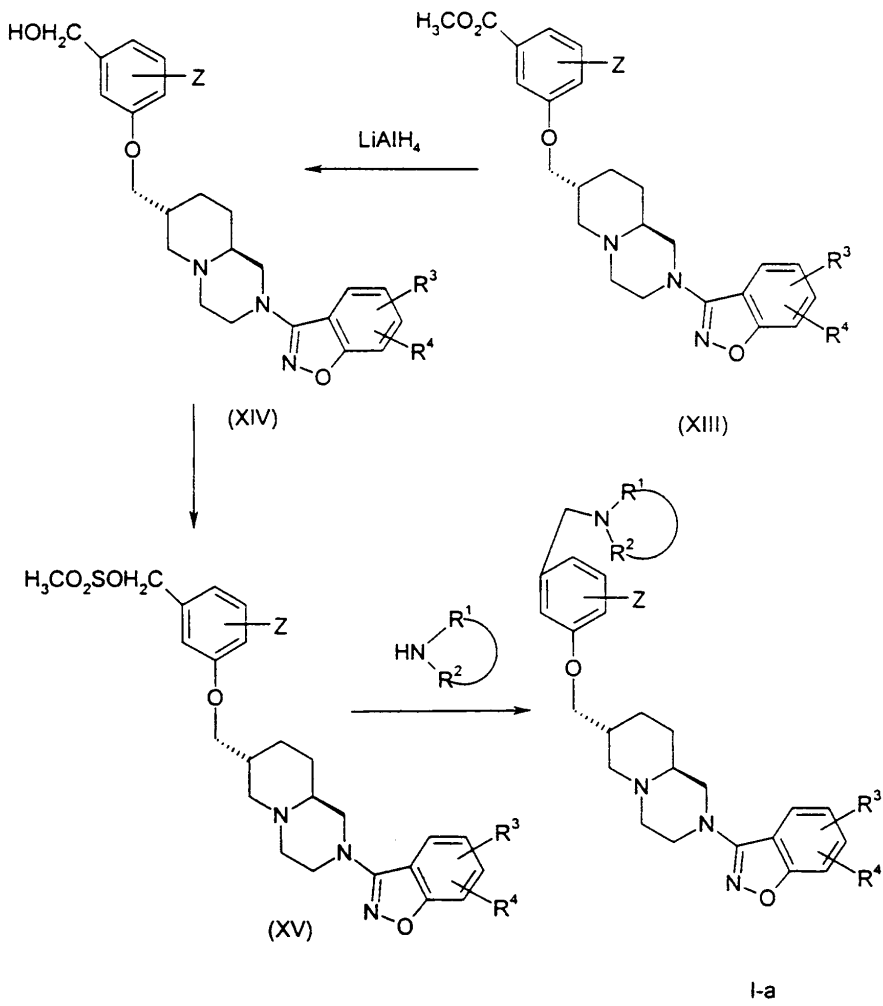
반응식 1b



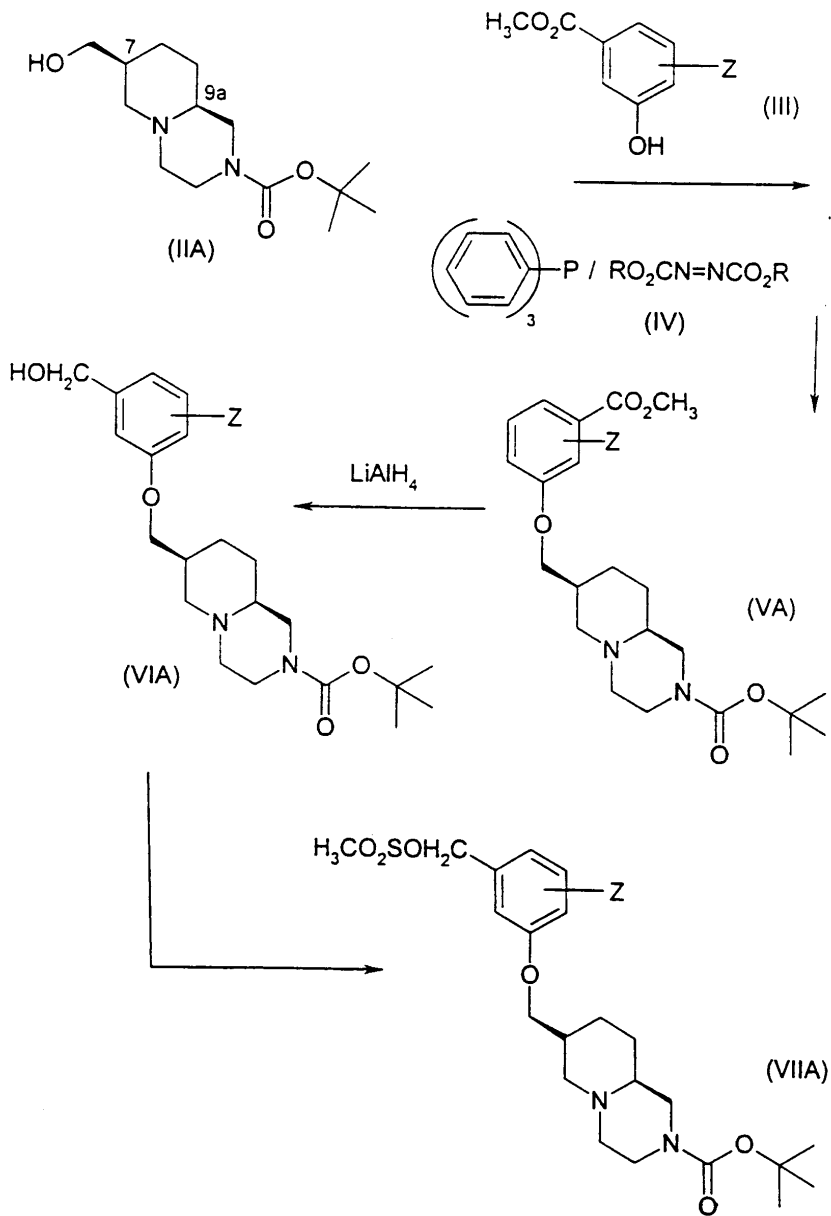
반응식 2a



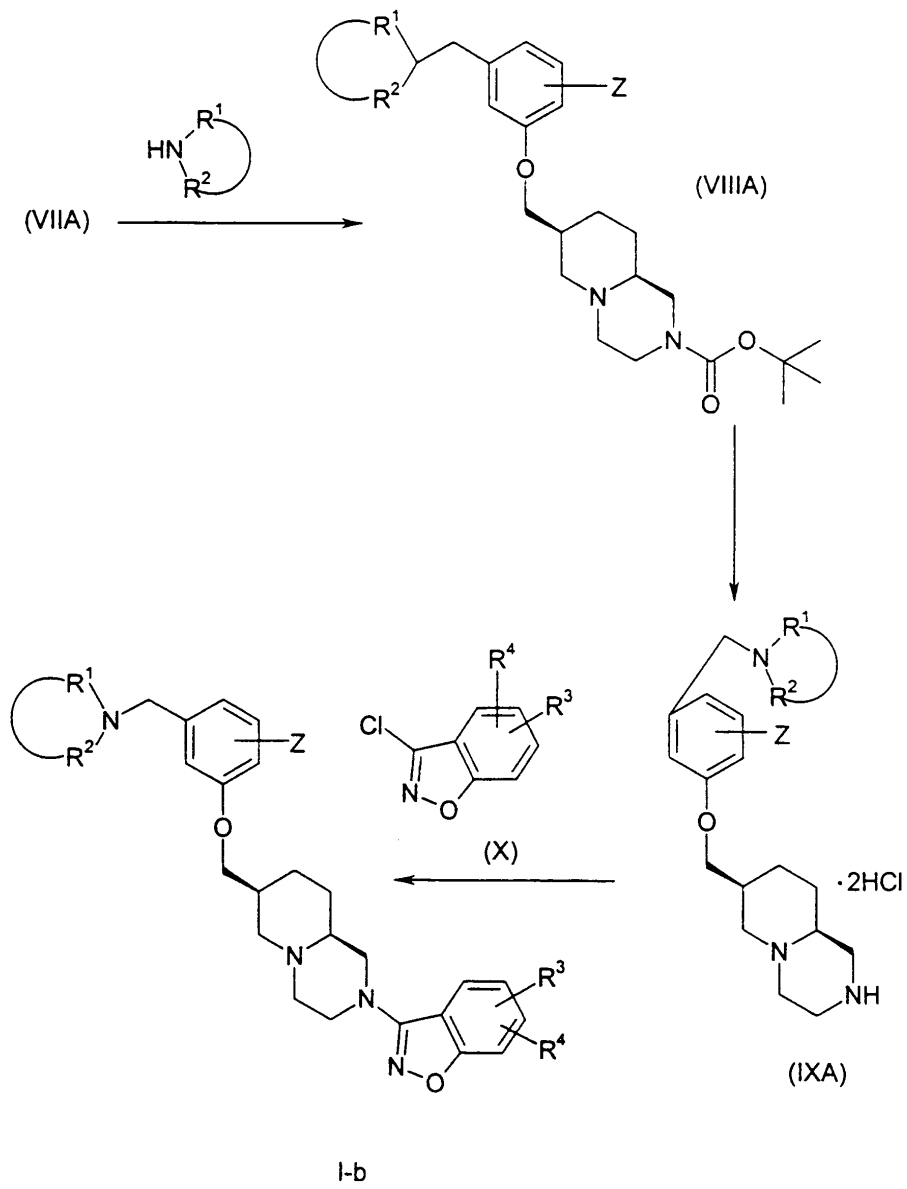
반응식 2b



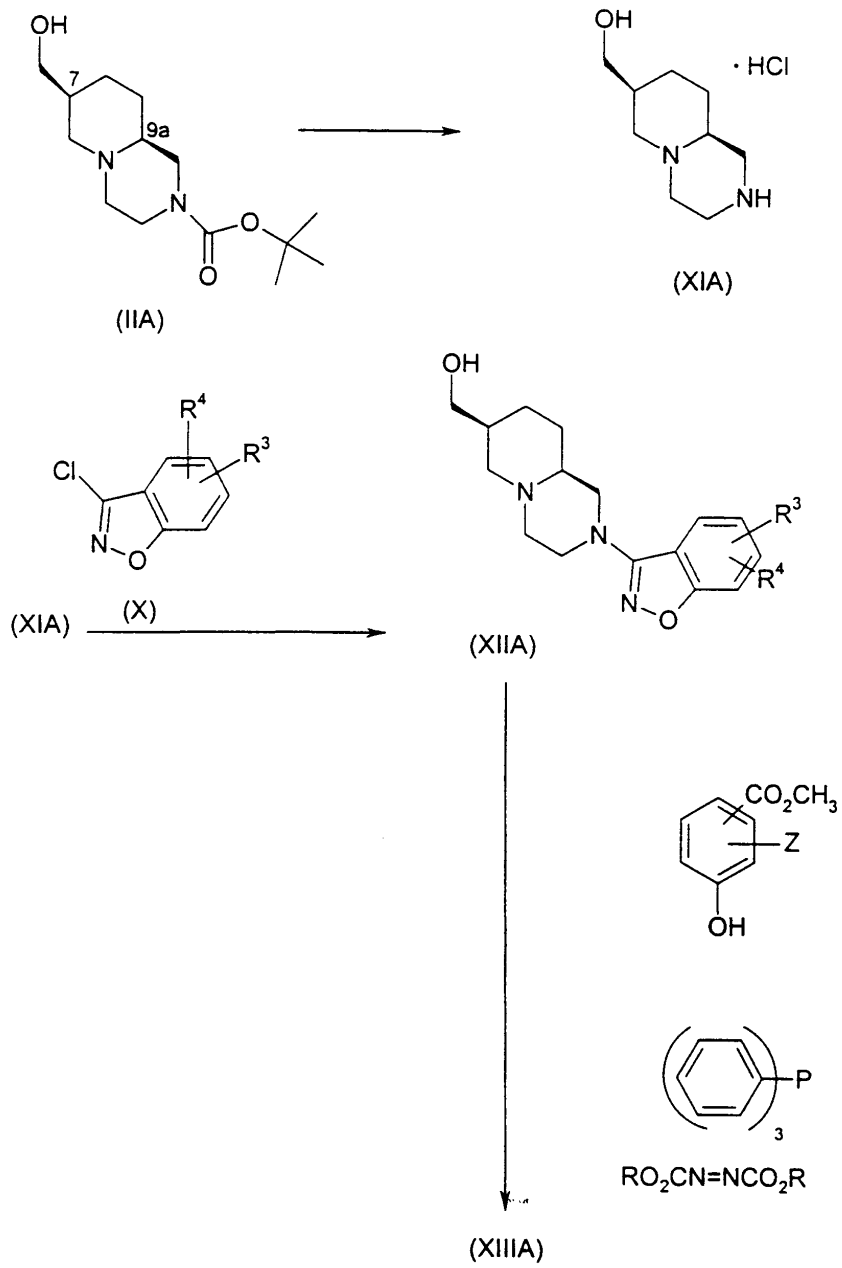
반응식 3a



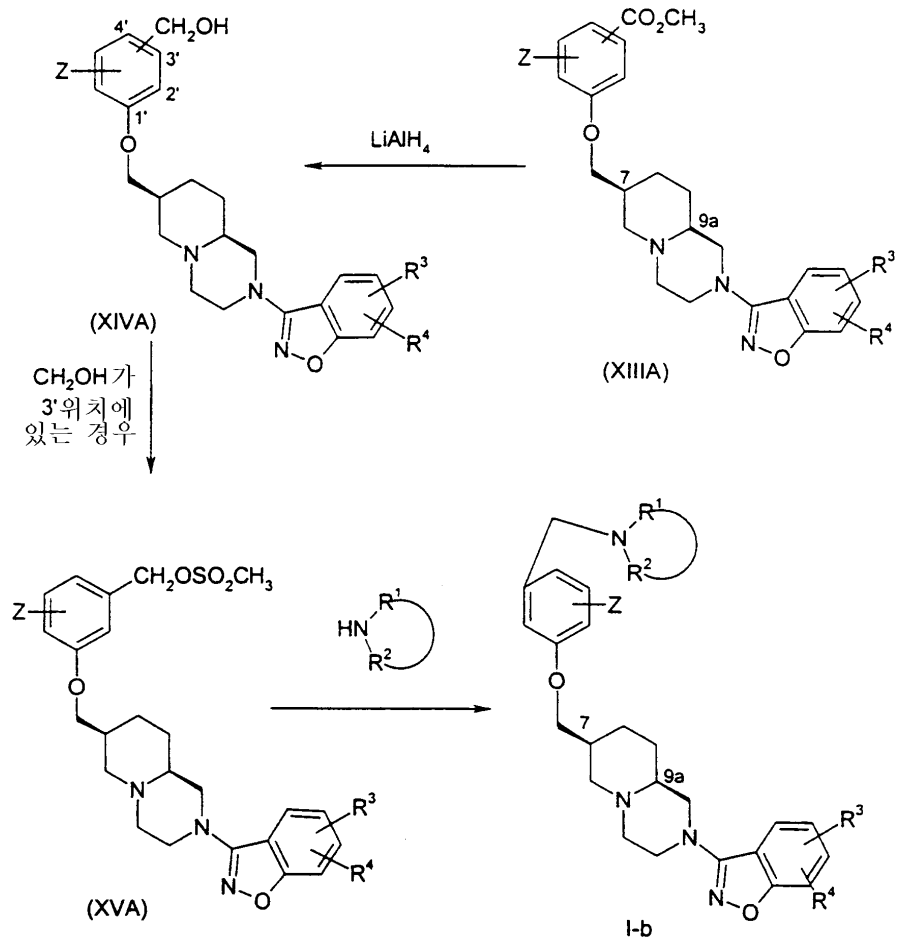
반응식 3b



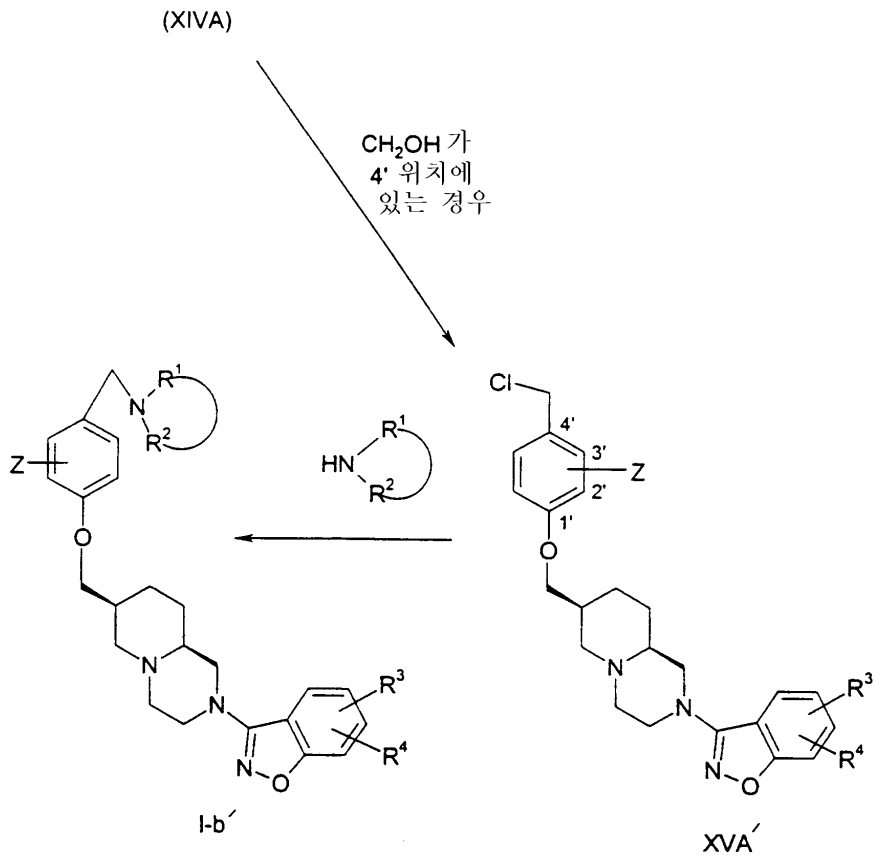
반응식 4a



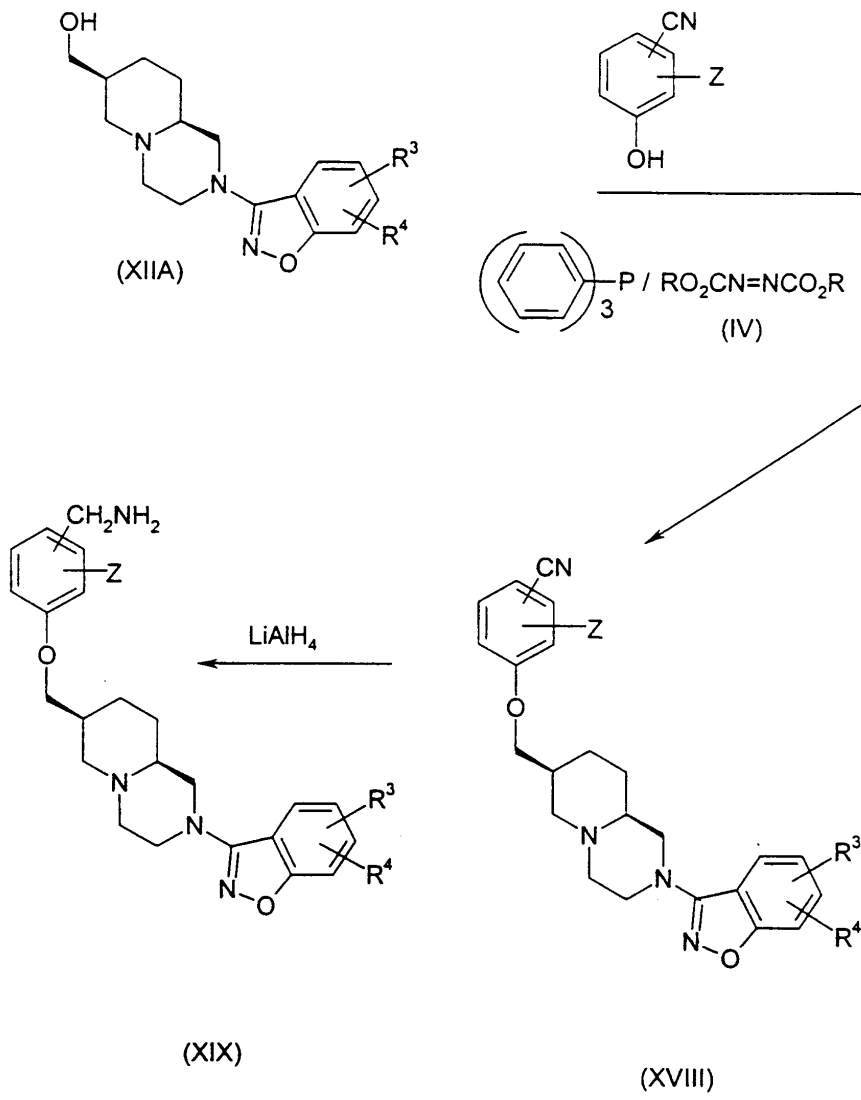
반응식 4b



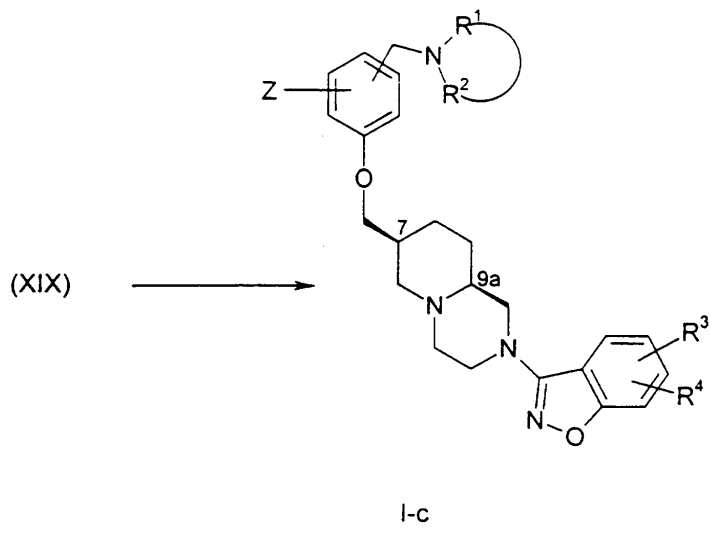
반응식 4c



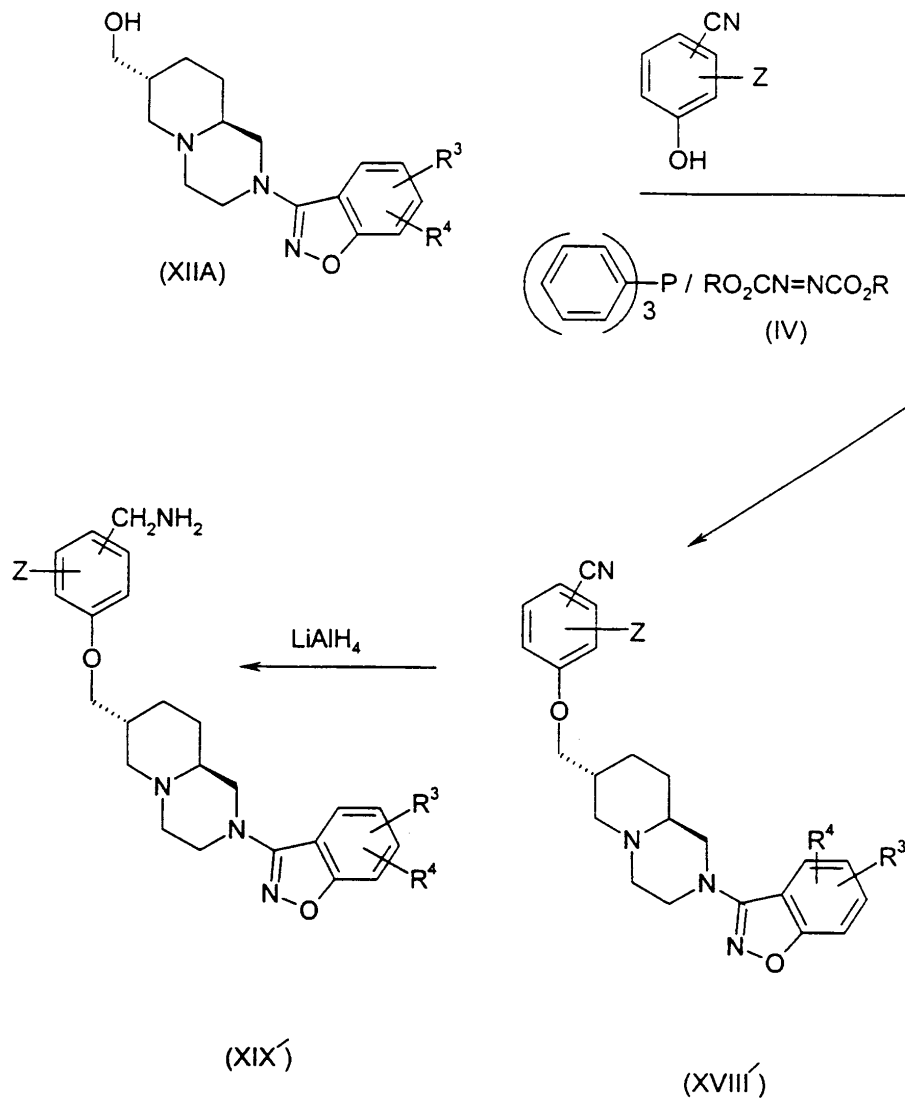
반응식 5A



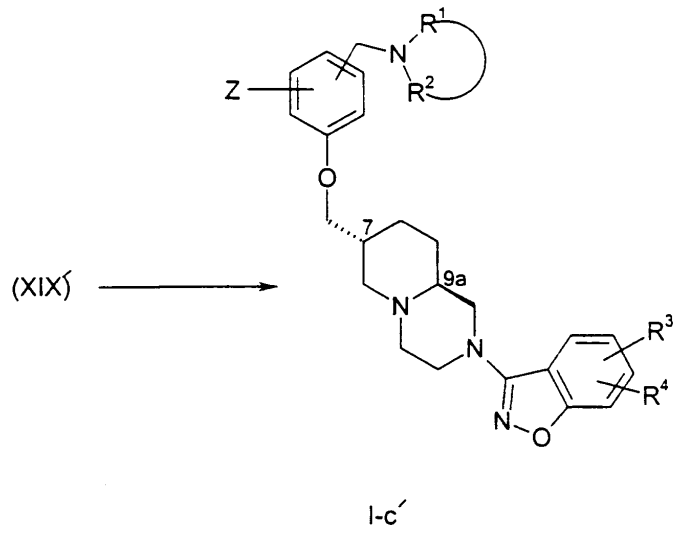
반응식 5B



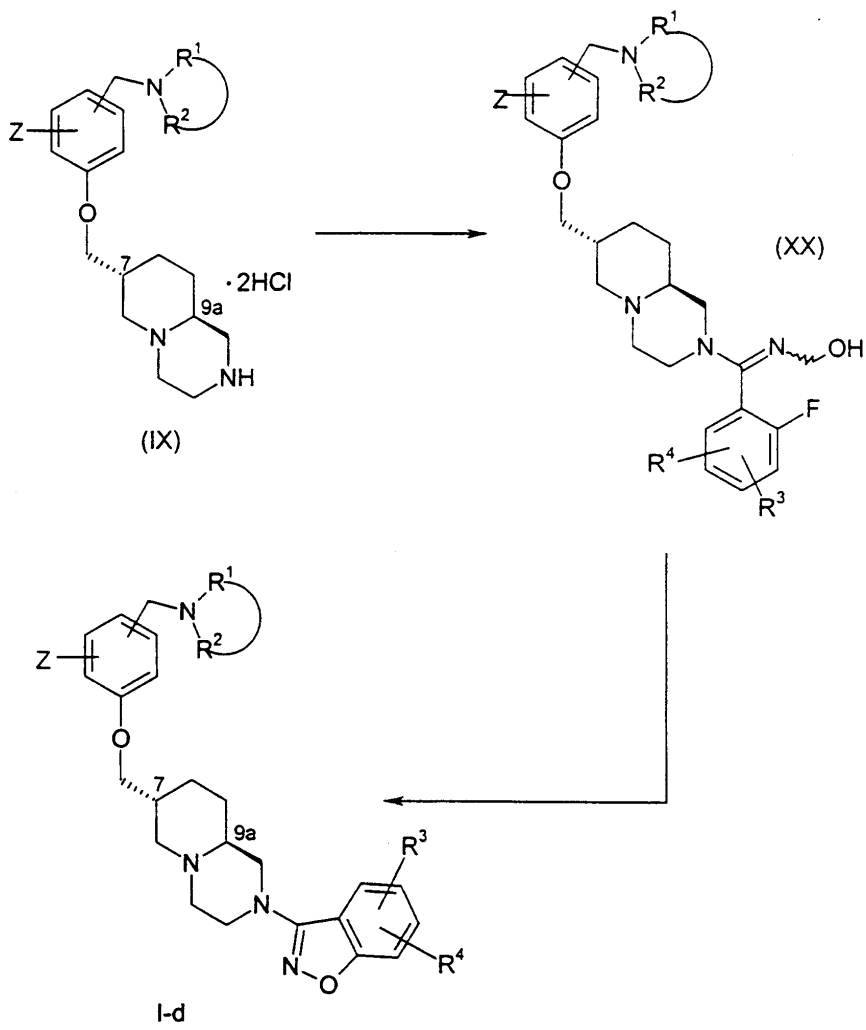
반응식 5a1



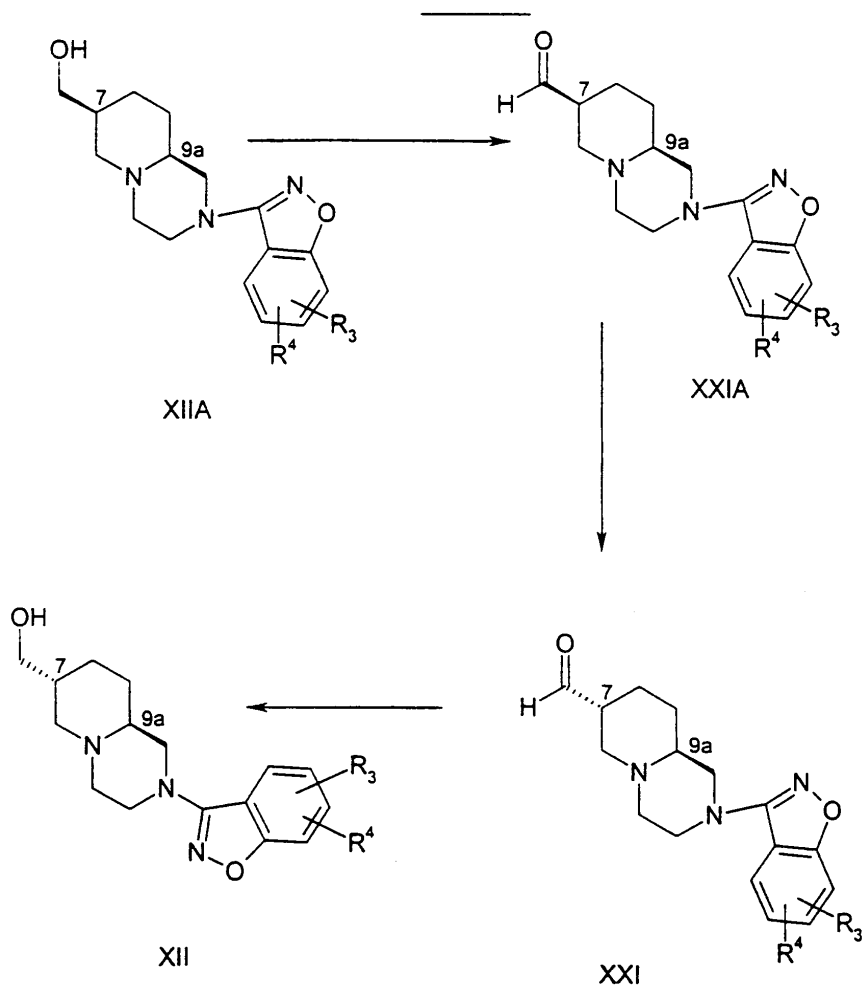
반응식 5a2



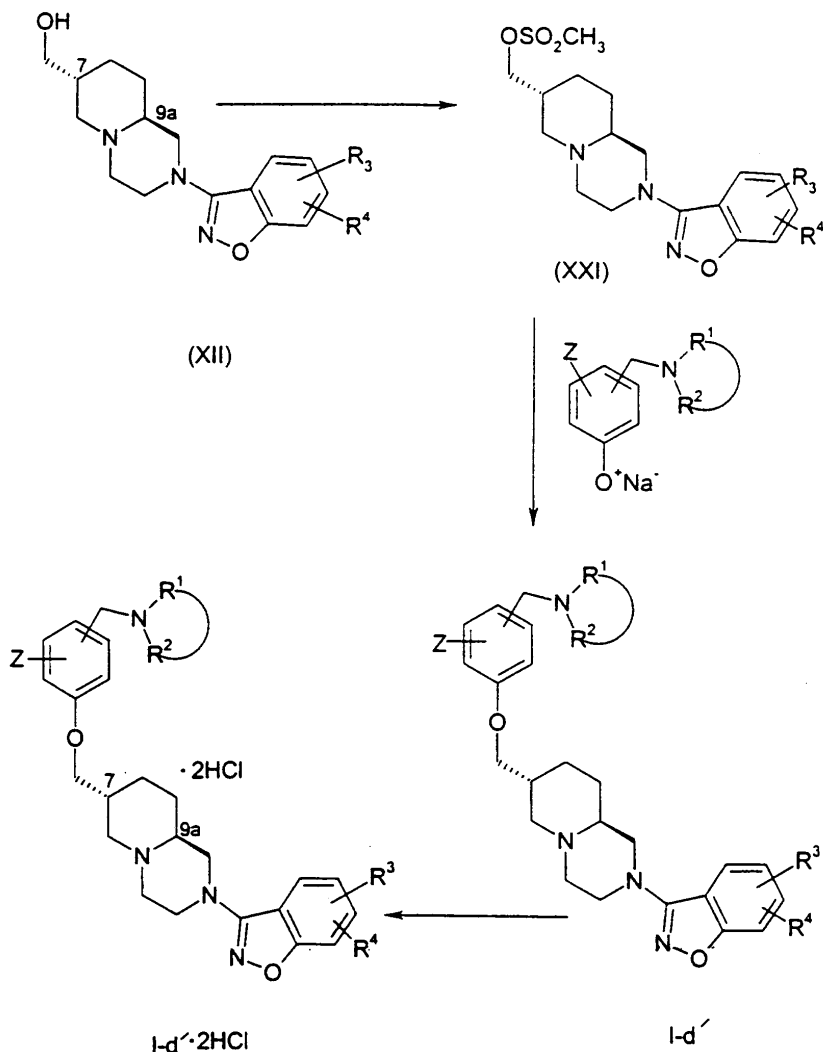
반응식 6



반응식 7a



반응식 7b



반응식 1 내지 7은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 설명한 것이다.

반응식 1은 (7R,9aS)-트랜스 입체화학을 갖는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 설명한다. 반응식 1에서, 미쯔노부 (Mitsunobu) 커플링 조건하 트리페닐포스핀 및 화학식 RO₂CN=NCO₂R (IV) (여기서, R은 메틸 또는 에틸임)의 존재하에서 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 결합시켜 화학식 V의 화합물을 형성한다 (문헌 [Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981)] 참조). 이 반응에 적합한 용매에는 테트라히드로푸란 (THF), 다른 에테르 및 할로카본 용매가 포함되고, THF가 바람직하다. 이 반응은 일반적으로 실온 내지 약 65 °C의 온도에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 수행한다. 약 50 °C의 온도에서 약 4 내지 18 시간 동안 수행하는 것이 바람직하다.

화학식 V의 화합물을 환원시켜 화학식 VI의 화합물을 수득한다. 환원은 디에틸 에테르 및 다른 디알킬 에테르로부터 선택되는 용매, 바람직하게는 디에틸 에테르 중 약 -5 °C 내지 대략 실온의 온도에서 약 0.5 내지 약 18 시간 동안 환원제로서 수소화 리튬 알루미늄을 사용하여 달성할 수 있다.

그 다음, 화학식 VI의 화합물을 트리에틸아민 (TEA)와 같은 3급 아민 염기의 존재하 메틸렌 클로라이드 또는 다른 할로카본 용매 중 약 -5 °C 내지 대략 실온의 온도에서 약 10 분 내지 약 2 시간 동안 메탄술폰 포닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 VII의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 1에 나타난 바와 같이, 얻어진 화학식 VII의 화합물과 화학식 HNR¹R² (여기서, R¹ 및 R²는 이와 결합된 질소와 함께 고리를 형성할 수 있음)의 화합물을 반응시켜 상응하는 화학식 VIII의 화합물을 수득한다. 통상적으로, 이 반응은 THF, N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 또는 아세토니트릴, 또는 상기 용매의 2 이상의 혼합물 중 대략 실온 내지 약 100 °C의 온도에서 1 내지 약 18 시간 동안 수행한다. 그 다음, 화학식 VIII의 화합물을 탈보호하여 상응하는 화학식 IX의 화합물의 염산 부가염을 제조한다. 이는 디에틸 에테르, 다른 디알킬 에테르 또는 할로카본 용매 중 대략 실온에서 무수 염산 (HCl)을 사용하여 달성할 수 있다. 또한, 이 반응은 용매 없이 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행할 수 있고, 이러한 경우 비

트리플루오로아세트산 부가염이 형성된다. 이 반응은 일반적으로 약 2 내지 약 18 시간 동안 수행한다.

이전 반응으로부터의 화학식 IX의 화합물을 적합한 화학식 X의 화합물 (여기서, R³ 및 R⁴는 화학식 I의 화합물의 기 정의와 같음), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데-7-센 (DBU)와 반응시켜 원하는 상응하는 화학식 I-a의 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응은 통상적으로 피리딘 중 약 50 °C 내지 약 110 °C의 온도에서 약 1 내지 약 48 시간 동안 수행한다.

반응식 2는 화학식 I-a의 화합물을 제조하는 별도의 방법을 설명한다. 반응식 2에서는, 화학식 IX의 화합물의 제조에 대해 상기 설명된 조건 및 반응물을 사용하여 화학식 II의 출발 물질을 탈보호하여, 얻어진 화학식 XI의 화합물의 이염산염 또는 디트리플루오로아세트산 부가염을 제조한다. 얻어진 화학식 XI의 화합물을 DBU와 같은 유기 염기의 존재하에서 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 XII의 화합물을 수득한다.

그 다음, 상기 반응으로 제조된 화학식 XII의 화합물을 트리페닐포스핀 및 화학식 RO₂CN=NCOR₂ (IV) (여기서, R은 메틸 또는 에틸임)의 존재하에서 화학식 V의 화합물의 제법에 대해 상기 설명된 반응 조건을 사용하여 3-히드록시벤조산 메틸 에스테르 (III)과 반응시켜 상응하는 화학식 XIII의 화합물을 제조한 후, 환원시켜, 상응하는 화학식 XIV의 화합물을 제조한다. 환원은 THF, 디에틸 에테르 및 다른 디알킬에테르로부터 선택되는 용매, 바람직하게는 THF 중 약 -5 °C 내지 대략 실온의 온도에서 약 0.5 내지 약 18 시간 동안 환원제로서 수소화 리튬 알루미늄을 사용하여 달성할 수 있다.

그 다음, 상기 나타난 반응식 1에서 설명한 바와 같이 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 전환시키는 것과 유사한 방식으로, 화학식 XIV의 화합물을 상응하는 화학식 XV의 화합물로 전환시킨다. 그 다음, 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 전환시키는데 대한 상기 설명된 방법을 사용하여, 화학식 I-a의 원하는 최종 생성물을 상응하는 화학식 XV의 화합물 및 적합한 화학식 HNR¹R² (여기서, R¹ 및 R²는 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성할 수 있음)의 화합물로부터 얻을 수 있다.

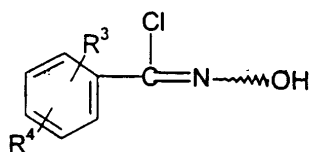
반응식 3은 (7S,9aS)-시스 입체화학을 갖는 화학식 I의 화합물의 제법을 설명한다. 이들 화합물은 반응식 3에 나타나 있고, 이후에는 화학식 I-b의 화합물이라 정의한다. 이 반응식에 나타난 반응은 화학식 II의 화합물을 화학식 I-a의 화합물로 전환시키는 상기 반응식 1에 설명된 것과 유사한 시약 및 조건을 사용하여 수행한다.

반응식 4는 화학식 I-b의 화합물의 제법을 설명한다. 반응식 4에 나타난 바와 같이, 아미노메틸 함유 측쇄가 3' 위치에서 폐색시기에 결합된 화학식 I-b의 화합물은 반응식 2에서와 유사한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 아미노메틸 측쇄가 4' 위치에서 폐색시기에 결합된 유사 화합물은 상이한 중간체를 통해 제조된다. 구체적으로, 이러한 화합물은 히드록시메틸기가 4' 위치에 있는 상응하는 화학식 XVI의 화합물을 반응식 1의 화학식 VII의 화합물의 형성에 대해 상기 설명된 것과 동일한 반응 조건하에서 메탄술폰닐 클로라이드와 반응시켜 상응하는 화학식 XVA'의 화합물을 형성함으로써 제조할 수 있다. 그 다음, 상응하는 화학식 XV의 화합물로부터 화학식 I-a의 화합물을 제조하는 상기 언급된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이 화합물을 상응하는 화학식 I-b'의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 5 및 5a에는 W가 CH₂NR¹R²인 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 설명한다. 화학식 XIIA의 출발 물질을 화학식 XIX의 화합물로 전환시키는 반응식 5에 설명된 일련의 반응은 일련의 반응 중 제1 단계, 즉 폐색시 치환기를 첨가하는 반응에서 치환된 페놀 반응물이 히드록시 치환된 벤조산 메틸 에스테르가 아닌 시아노 치환된 페놀이라는 점 외에는, 반응식 4에서 화학식 XIIA의 화합물을 화학식 XVI의 화합물로 전환시키는 것과 유사하다.

화학식 XIX의 화합물은 DBU와 같은 유기 염기 또는 탄산 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 화학식 X'-R¹-R²-X' (여기서, X'는 브로모, 클로로 또는 메탄술폰네이트이고, 점선은 R¹ 및 R²가 연결된 최종 생성물의 고리 구조 부분을 나타냄)의 화합물과 반응시키거나, 또는 화학식 R¹X' 및 R²X'의 화합물과 연속 반응시켜 원하는 화학식 I-c의 최종 생성물로 전환시킬 수 있다. X'-R¹-R²-X'와의 반응 (또는 화학식 R¹X' 및 R²X'의 화합물과의 연속 반응)은 일반적으로 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), THF 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 용매 중 대략 실온 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 40 °C 내지 약 100 °C의 온도에서 약 1 내지 48 시간 동안 수행한다. 반응식 5a에 나타난 반응은 반응식 5와 유사한 방식으로 수행할 수 있다.

반응식 6에는 7 및 9a 위치에서 화학식 I-a의 화합물과 동일한 입체화학을 갖고, 폐색시기 상의 아미노메틸 측쇄가 기의 임의의 위치 (즉, 오르토, 메타 또는 파라)에 결합될 수 있는 화학식 I의 화합물의 별도의 제조 방법을 나타낸다. 이들 화합물은 반응식 6에서와 같고, 하기에는 화학식 I-d의 화합물이라 칭한다. 반응식 6에서는, 적합한 화학식 IX의 화합물의 이염산염을 DBU와 같은 염기의 존재하에서 화학식



(즉, 적합하게 치환된 벤조히드록시미노일 클로라이드)의 산, 안티, 또는 시나 안티의 혼합물과 반응시켜 상응하는 화학식 XX의 화합물을 제조한다. 이 반응에 적합한 용매에는 클로로포름 및 메틸렌 클로라이드와 같은 클로로히드록아본이 포함된다. 적합한 반응 온도는 약 -78 °C 내지 약 50 °C이다. 이 반응은 약 20 °C 내지 약 40 °C의 온도에서 약 0.5 내지 약 24 시간 동안 수행하는 것이 바람직하다.

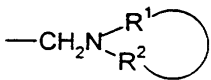
그 다음, 얻어진 화학식 XX의 화합물을 강한 친핵성 유기 염기 (예, n-부틸 리튬) 또는 수소화 나트륨과 반응시켜 원하는 화학식 1-d의 최종 생성물로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 통상적으로 톨루엔, DMF 또는 THF와 같은 용매 중 대략 실온 내지 약 110 °C의 온도에서 약 1 내지 48 시간 동안 수행한다. 바람직하게는, 용매는 톨루엔 및 THF의 혼합물이고, 반응은 약 80 °C 내지 약 100 °C의 온도에서 수행한다.

반응식 7은 화학식 1-a의 화합물 및 아미노메틸 측쇄가 페녹시기의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 결합된 유사 화합물의 제조에 사용할 수 있는 별도의 방법을 나타낸다. 이들 화합물은 반응식 7에 나타난 바와 같고, 여기에 "화학식 1-d의 화합물"이라 칭한다. 반응식 7에서, 화학식 XIIA의 화합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 과잉량을 함유하는 디클로로메탄 중에 (화학식 XIIA의 기재에 대해 몰당량으로) 용해하고, 이를 초기 온도 10 °C 미만에서 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중 피리딘-황 트리옥사이드 착물의 슬러리로 처리함으로써 산화하여 상응하는 화학식 XXIA의 (7S,9aS)-시스 알데히드를 제조한다. 그 다음, 반응 혼합물을 대략 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 얻어진 화학식 XXIA의 화합물을 C-7 탄소에서 에피머화하여, 화학식 XXIA의 화합물의 메탄올 용액을 고체 탄산 칼슘과 함께 대략 실온에서 약 18 시간 동안 교반함으로써 상응하는 화학식 XXI의 (7R,9aS)-트랜스 알데히드를 제조한다.

화학식 XXI의 알데히드를 환원하여 상응하는 화학식 XII의 알코올을 수득한다. 환원은 메탄올 중 나트륨 보로하이드라이드로 대략 실온에서 약 18 시간 동안 처리하여 달성할 수 있다.

화학식 XII의 화합물을 DBU와 같은 염기의 존재하 메틸렌 클로라이드 중 약 -5 °C 내지 대략 실온의 온도에서 약 10 분 내지 약 2 시간 동안 메탄술폰닐 클로라이드와 반응시킨다. 그 다음, 얻어진 화학식 XXI의 화합물을 페닐 잔기가 화학식 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ (여기서, R^1 및 R^2 는 상기 기재된 바와 같이 이에 결합된 질소 원자와 함께 고리를 형성할 수 있음)의 기로 치환된 나트륨 페놀레이트와 반응시켜 원하는 화학식 1-d'의 최종 생성물을 제조한다. 반응을 수행할 수 있는 용매의 예는 DMF 및 N-메틸피롤리돈 (NMP)이다. 바람직한 용매는 NMP이다. 반응 온도는 약 20 °C 내지 약 100 °C일 수 있고, 바람직하게는 약 70 °C 내지 약 100 °C이다. 일반적으로, 반응은 약 1 내지 24 시간 동안 수행한다. 반응식 7에 나타난 바와 같이, 얻어진 화학식 1-d'의 화합물을 당 업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 상응하는 이염산염으로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 이러한 화합물은 아세트산 중 12N 염산, 또는 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄의 혼합물 중 무수 염산으로 처리할 수 있다.

반응식 5 및 5a를 제외한 상기 모든 반응식 및 상응하는 설명에서 잔기는 $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 로 나타내고,



과 교대할 수 있다. 또한, 동일한 반응으로 W가 $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 가 아닌 알콕시인 화학식 I의 화합물이 형성되고, 이러한 경우 반응물 $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ 는 $\text{M}^+\text{O}^--(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬 (여기서, M^+ 는 나트륨 또는 리튬 양이온과 같은 적합한 일가 양이온임)으로 대체된다.

달리 언급하지 않는 한, 상기 각 반응식의 압력은 제한적이지 않다. 일반적으로, 반응은 약 1 내지 약 3 atm, 바람직하게는 주위 압력 (약 1 atm)에서 수행될 것이다.

본래 염기성인 화학식 I의 화합물은 여러 무기 및 유기산과 다양한 상이한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 동물 투여를 위해 제약상 허용가능해야 하므로, 실제로는 우선 화학식 I의 화합물을 반응 혼합물로 부터 제약상 허용가능한 염으로서 분리한 후 이를 알칼리성 시약으로 처리함으로써 유리 염기 화합물로 간단하게 다시 전환하고 이어서 유리 염기를 제약상 허용가능한 산 부가염으로 전환시키는 것이 종종 바람직하다. 본 발명의 염기 화합물의 산 부가염은 염기 화합물을 수성 용매 매질 중 또는 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 유기 용매 중에서 선택된 광산 또는 유기산의 실질적으로 동등량으로 처리함으로써 용이하게 제조된다. 용매를 신중히 증발시켜 원하는 고체 염을 얻는다.

본 발명의 염기 화합물의 제약상 허용가능한 산 부가염의 제조에 사용되는 산은 무독성 산 부가염, 즉 약리학상 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 술페이트 또는 비술페이트, 포스페이트 또는 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트 또는 산 시트레이트, 타르트레이트 또는 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토네이트)]염을 형성하는 것이다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 (이하에서는 일괄적으로 "활성 화합물"로도 언급함)은 정신치료제 및 세로토닌 1A (5-HT1A) 및(또는) 세로토닌 1D (5-HT1D) 수용체의 잠재적인 작용제 및(또는) 길항제이다. 활성 화합물은 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증 (예, 광장공포증, 사회공포증, 단순공포증), 외상후 스트레스 증후군, 회피적 성격 장애, 성기능 장애 (예, 조루), 섭식 장애 (예, 신경성 식욕부진, 신경성 대식), 비만증, 화학약물 의존증 (예, 알코올, 코카인, 헤로인, 페노바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독), 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애 (예, 치매, 건망 장애 및 나이-연관된 인지적 쇠퇴 (ARCD)), 파킨슨 질환 (예, 파킨슨 질환의 치매, 신경이완-유도된 파킨슨 증후군 및 지방성 운동이상증), 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서), 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애 (자율운동성 및 분비의 변화가 수반됨), 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암 (예, 소화포 폐암), 만성 발작성 편두통 및 두통 (맥관 장애와 연관됨)의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물의 다양한 세로토닌-1 수용체에 대한 친화력은 문헌에 기재된 바와 같이 표준 방사성 리간드 결합 분석을 이용하여 측정할 수 있다. 5-HT1A 친화력은 문헌 [Hoyer et al., Brain Res., 376, 85 (1986)]의 방법으로 측정할 수 있다. 5-HT1D 친화력은 문헌 [Heuring and Peroutka, J. Neurosci., 7, 894 (1987)]의 방법으로 측정할 수 있다.

5-HT1D 결합 부위에서 본 발명의 화합물의 시험관내 활성은 하기 방법으로 측정할 수 있다. 소의 꼬리 조직을 균질화시킨 후 20배 부피의 50 mM 트리스-히드로클로라이드 (트리스[히드록시메틸]아미노메탄 히

드로클로라이드)를 함유하는 pH 7.7의 완충액에 현탁시킨다. 균질화된 현탁액을 45,000 G에서 10분 동안 원심분리한다. 그런 다음, 상징액을 폐기하고, 얻어진 펠렛을 대략 20배 부피의 50 mM 트리스-히드로클로라이드 완충액 (pH 7.7)에 재현탁시킨다. 이 현탁액을 37°C에서 15분 동안 예비 인큐베이션한 후, 이 현탁액을 다시 45,000 G에서 10분 동안 원심분리하고 상징액을 폐기한다. 얻어진 펠렛 (대략 1 그램)을 0.01% 아스코르브산뿐만 아니라 10 mM 파르길린 및 4 mM 염화칼슘 (CaCl_2)을 함유하고, 최종 pH가 7.7인 15 mM 트리스-히드로클로라이드 완충액 150 ml에 재현탁시킨다. 이 현탁액을 사용하기 최소 30분 전에 얼음에 보관한다.

그런 다음, 억제제, 대조군 또는 비히클을 하기 방법에 따라 인큐베이션한다. 20% 디메틸설폭시드 (DMSO)/80% 증류수 용액 50 ml에 0.01% 아스코르브산 뿐만 아니라 10 mM 파르길린 및 4 mM 염화칼슘과 함께 100 nM 8-히드록시-DPAT (디프로필아미노테트라린) 및 100 nM 메스올레르긴을 함유하고, pH 7.7의 50 mM 트리스-히드로클로라이드 완충액 중 처리한 5-히드록시트립타민 (2 nM) 200 mL를 가한다. 이 혼합물에 소의 꼬리 조직 750 ml를 가하고, 얻어진 현탁액을 휘저어 균질 현탁액이 되도록 한다. 그런 다음, 이 현탁액을 25°C에서 30분 동안 셰이킹 수조 중에서 인큐베이션한다. 인큐베이션이 끝나면, 현탁액을 유리섬유 여과지 (예, Whatman GF/B-여과지)를 사용하여 여과한다. 그 다음, 펠렛을 pH 7.7의 50 mM 트리스-히드로클로라이드의 완충액 4 ml로 3회 세척한다. 그 다음, 이 펠렛을 5 ml의 신타레이션액 (아쿠아졸 2)이 들어 있는 신타레이션 바이알에 넣고 밤새 둔다. 억제 백분율을 이 화합물의 각 투여량에 대해 계산할 수 있다. 그 다음, IC_{50} 값을 억제 백분율 값에서 계산할 수 있다.

본 발명의 화합물의 5-HT_{1A} 결합 능력에 대한 활성은 하기 방법으로 측정할 수 있다. 쥐 뇌피질 조직을 균질화시키고, 1 그램의 샘플로 나누고 0.32 M 수크로스 용액을 10배 부피로 사용하여 희석시킨다. 그 다음, 이 현탁액을 900 G에서 10분 동안 원심분리하고 상징액을 분리해 내고, 70,000 G에서 15분 동안 재원심분리한다. 상징액을 폐기하고 이 펠렛을 pH 7.5의 15 mM 트리스-히드로클로라이드 10배 부피에 재현탁시킨다. 이 현탁액을 37°C에서 15분 동안 인큐베이션한다. 예비 인큐베이션이 끝나 후, 현탁액을 70,000 G에서 15분 동안 원심분리하고 상징액을 폐기한다. 얻어진 조직 펠렛을 4 mM 염화칼슘 및 0.01% 아스코르브산을 함유하는 pH 7.7의 50 mM 트리스-히드로클로라이드 완충액에 재현탁시킨다. 이 조직을 -70°C에서 다음 실험 때까지 보관한다. 이 조직은 사용하기 직전에 해동시키고, 10 mm 파르길린으로 희석시키고 얼음에 보관할 수 있다.

그런 다음, 조직을 하기 방법에 따라 인큐베이션한다. 50 μ l의 대조군, 억제제 또는 비히클 (1% DMSO 최종 농도)을 투여량을 변화시켜 제조한다. 이 용액에 4 mM 염화칼슘, 0.01% 아스코르브산 및 파르길린을 함유하는 pH 7.7의 50 mM 트리스-히드로클로라이드의 완충액 중에서 1.5 nM의 농도의 처리한 DPAT 200 ml를 가한다. 그 다음, 이 용액에 750 ml의 조직을 가하고, 얻어진 현탁액을 휘저어 균질하게 되도록 한다. 그런 다음, 얻어진 현탁액을 37°C에서 30분 동안 셰이킹 수조 중에서 인큐베이션한다. 그 다음, 이 용액을 여과하고, 154 mM의 염화나트륨을 함유하는 pH 7.5의 10 mM 트리스-히드로클로라이드 4 ml로 2회 세척한다. 억제 백분율을 이 화합물, 대조군 또는 비히클의 각 투여량에 대해 계산한다. IC_{50} 값을 이 억제 백분율 값으로부터 계산한다.

하기 실시예에 기재된 본 발명의 화학식 1의 화합물의 5-HT_{1A} 및 5-HT_{1D} 친화력을 상기 언급한 방법을 이용하여 분석하였다. 시험한 본 발명의 모든 화합물은 IC_{50} 값이 5-HT_{1D} 친화력에 대해서는 0.60 mM 미만이고, 5-HT_{1A} 친화력에 대해서는 1.0 mM 미만을 나타냈다.

5-HT_{1A} 및 5-HT_{1D} 수용체에서 본 발명의 화합물의 작용제 및 길항제 활성은 하기 방법에 따라 단독 포화 농도를 이용하여 측정할 수 있다. 수컷 하틀리 기니아 피그의 머리를 잘라서, 5-HT_{1A} 수용체는 해마에서 절개해내고, 반면에 5-HT_{1D} 수용체는 맥웰레인 (McIlwain) 조직 챔퍼 상에서 350 mM로 얇게 베어내서 적절한 절편으로부터 조직을 절개하여 얻는다. 각 조직을 1 mM EGTA를 함유하는 5 mM HEPES 완충액 (pH 7.5) 중에서 수동 유리-테플론(등록상표) 균질화기를 사용하여 균질화시키고, 4°C에서 35,000×g으로 10분 동안 원심분리한다. 최종 단백질 농도가 각 튜브당 단백질 20 mg (해마) 또는 5 mg (조직)이 되도록 이 펠렛을 1 mM EGTA를 함유하는 100 mM HEPES 완충액 (pH 7.5)에 재현탁시킨다. 각 튜브에 2.0 mM MgCl_2 , 0.5 mM ATP, 1.0 mM cAMP, 0.5 mM IBMX, 10 mM 포스포크레아틴, 0.31 mg/ml 크레아틴

포스포키나제, 100 mM GTP 및 0.5 내지 1 마이크로큐리의 [³²P]-ATP (30 Ci/mmol : NEG-003 - 뉴 잉글랜드 뉴클리어)를 가하여 반응물을 혼합한다. 조직을 실리코화된 마이크로퓨지 (microfuge) 튜브에 가하여 30°C에서 15분 동안 인큐베이션한다 (3개). 각 튜브에 20 ml의 조직, 10 ml의 약물 또는 완충액 (10× 최종 농도), 10 ml의 32 nM 작용제 또는 완충액 (10× 최종 농도), 20 ml 포르스폴린 (최종 농도 3 mM) 및 40 ml의 진행중인 반응 혼합물을 가한다. 40,000 dpm [³H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - 뉴 잉글랜드 뉴클리어)를 함유하는 2% SDS, 1.3 mM cAMP, 45 mM ATP 용액 100 ml를 가하여 인큐베이션을 종료하고, 칼럼에서 cAMP의 회수율을 측정한다. [³²P]-ATP와 [³²P]-cAMP의 분리는 문헌 [Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548]의 방법을 이용하여 달성한다. 방사성 활성은 액체신타레이션계수를 사용하여 정량화한다. 최대 억제는 5-HT_{1A} 수용체에 대해서는 10 mM (R)-8-OH-DPAT로 결정되고, 5-HT_{1D} 수용체에 대해서는 320 nM 5-HT로 결정된다. 그런 다음, 시험 화합물에 의한 억제 백분율을 5-HT_{1A} 수용체에 대해서는 (R)-8-OH-DPAT의 억제 효과와 관련하여, 5-HT_{1D} 수용체에 대해서는 5-HT의 억제 효과와 관련하여 계산한다. 포르스폴린 자극된 아데닐레이트 시클라제 활성의 작용제 유도된 억제의 역전을 32 nM 작용제 효과와 관련하여 계산한다.

본 발명의 화합물은 하기 방법에 따라 기니아 피그에서 5-HT_{1D} 작용제 유도된 저체온증의 길항작용에 대한 생체내 활성을 시험할 수 있다.

도착시에 250 내지 275 g의 중량이던 수컷 하틀리 기니아 피그 (Charles River 사제)를 시험시에 300 내지 600 g의 중량으로 살 찌워서 실험 대상으로 삼았다. 이 기니아 피그를 표준 실험 조건하에서 실험 전에 7일 이상 동안 오전 7시에서 오후 7시까지 빛을 쬐어 주어 사육한다. 먹이 및 물은 시험 때까지 충분히 공급할 수 있다.

본 발명의 화합물은 1 ml/kg의 부피로 용액제로 투여할 수 있다. 사용하는 비히클은 화합물의 용해도에

따라 다르다. 대개 시험 화합물은 피하로 5.6 mg/kg의 투여량으로 투여하는 [3-(1-메틸피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌-5-일]-(3-니트로피리딘-3-일)-아민 (1993년 6월 10일에 발행된 PCT 국제특허공개 제93/11106 호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있음)과 같은 5-HT_{1D} 작용제 투여 60분 전에 경구적으로 (p.o.), 또는 0분 전에 피하로 (s.c.) 투여한다. 초기 온도를 확인하기 전에, 각 기니아 피그를 목재 침이 들어 있는 0면 금속 격자 바닥이 있는 투명한 구두 박스에 넣고 30분 동안 주변 환경에 순응시킨다. 온도를 확인한 후에는 동물을 다시 같은 구두 박스에 넣는다. 각 온도를 측정하기 전에 각 동물을 30초 동안 한 손으로 확실하게 고정시킨다. 작은 동물용 프로브가 달려 있는 디지털 온도계를 사용하여 온도를 측정한다. 이 프로브는 끝이 예폭시로 된 반-유연한 나일론으로 제조된다. 온도 프로브를 직장 내로 6 cm정도 삽입하고, 30초 동안, 또는 안정한 기록을 얻을 때까지 둔다. 그 다음 온도를 기록한다.

경구내 차단 실험에서는, "전구약물" 기준 온도를 90분 전에 확인하고 시험 화합물을 60분 전에 투여한 후, 30분 전에 한 번 더 온도를 확인한다. 그 다음, 5-HT_{1D} 작용제를 0분에 투여하고, 온도를 30, 60, 120 및 240분 후에 확인한다.

피하 차단 실험에서는, 전구약물 기준 온도를 30분 전에 확인한다. 시험 화합물 및 5-HT_{1D} 작용제를 동시에 투여하고, 온도를 30, 60, 120 및 240분 후에 확인한다.

뉴만-쿨스 포스트 후크 (Newman-Keuls post hoc) 분석에서 반복 측정값이 있는 변형의 2 방향 분석을 이용하여 데이터를 분석한다.

본 발명의 활성 화합물은 항-편두통제로서 개에서 단리한 복재 정맥대를 수축시키는 데 있어서 수마트립탄과 유사한 효과를 갖는 정도를 시험함으로써 항-편두통제로 평가할 수 있다 [P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)]. 이 효과는 세로토닌 길항제로 알려진 메티오테핀에 의해 차단될 수 있다. 수마트립탄은 편두통의 치료에 유용한 것으로 알려져 있으며, 마취시킨 개에 경동맥 혈관 저항을 선택적으로 증가시킨다. 수마트립탄 효능의 약리학적 기초는 문헌 [W. Fenwick et al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)]에 논의되어 있다.

세로토닌 5-HT₁ 작용제 활성은, 문헌 [D. Hoyer et al., Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)]에서 5-HT_{1A} 수용체에 대해 수용체원으로 쥐 피질을 사용하고 방사성 리간드로 [³H]-8-OH-DPAT를 사용하고, 문헌 [R. E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]에서 5-HT_{1D} 수용체에 대해 수용체원으로 소의 꼬리를 사용하고 방사성 리간드로 [3H]세로토닌을 사용한 것으로 기재된 바와 같이 시험관내 수용체 결합 분석으로 측정할 수 있다. 시험한 활성 화합물은 모두 각각의 분석에서 IC₅₀ 값이 1 mM 미만을 나타냈다.

화학식 1의 화합물은 트리스클릭 항우울제와 같은 다양한 항우울제 (예, 아미트립틸린, 도티에핀, 독세핀, 트리티프라민, 부트리필린, 클로미프라민, 데시프라민, 이미프라민, 이프린돌, 로페프라민, 노르트리프틸린 또는 프로트리프틸린), 모노아민 산화효소 억제제 (예, 이소카르복사아지드, 페닐진 또는 트라닐시클로프라민) 또는 5-HT 재흡수 억제제 (예, 플루복사민, 세르트랄린, 플루옥세틴 또는 파록세틴) 등의 하나 이상의 치료제, 및(또는) 도파민 작용성 항파킨슨 질환 약물 (예, 레보도파, 바람직하게는 벤제르아지드 또는 카르비도파 등의 말단 데카르복실라제 억제제와 함께, 또는 브로모크립틴, 리수리드 또는 페르골리드 등의 도파민 작용제작용제)과 같은 항파킨슨 질환 약물과 함께 이롭게 사용할 수 있다. 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 그의 생리학적 허용 가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 다른 치료제와 함께 사용하는 용도를 포함함을 이해해야 할 것이다.

화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 5-HT 재흡수 억제제 (예, 플루복사민, 세르트랄린, 플루옥세틴 또는 파록세틴), 바람직하게는 세르트랄린, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 다형체와 함께 (화학식 1의 화합물과 5-HT 재흡수 억제제의 복합제제 (combination)을 본 발명에서는 "활성 화합물"이라 칭함) 정신치료에 유용하고, 예컨대 고혈압, 우울증 (예, 암 환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 기초증후군 증상의 우울증, 불임 여성의 우울증, 소아과 우울증, 주요 우울증, 단일 에피소드 우울증, 반복성 우울증, 소아 남용 유도된 우울증 및 분만후 우울증), 일반화된 불안증, 공포증 (예, 광장공포증, 사회공포증 및 단순공포증), 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애 (예, 신경성 식욕부진, 신경성 대식), 비만증, 화학약물 의존증 (예, 알콜, 코카인, 헤로인, 페노바르비탈, 니코틴 및 벤조디아제핀 중독), 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애 (예, 치매, 건망 장애, 및 나이-연관된 인지적 쇠퇴 (ARCD)), 파킨슨 질환 (예, 파킨슨 질환의 치매, 신경이완-유도된 파킨슨 증후군 및 지발성 운동이상증), 내분비 장애 (예, 과프로락틴혈증), 혈관경련 (특히 뇌성 맥관계에서), 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애 (자동운동성 및 분비의 변화가 수반됨), 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모백, 도벽, 남성 음위, 암 (예, 소세포 폐암), 만성 발작성 편두통 및 두통 (맥관 장애와 연관됨) 등의, 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료 또는 예방이 촉진되는 장애의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다.

세로토닌 (5-HT) 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린은 사람을 포함한 포유류의 우울증; 화학약물 의존증; 공황 장애, 일반화된 불안증, 광장공포증, 단순공포증, 사회공포증 및 외상후 스트레스 장애를 비롯한 불안 장애; 강박성 장애; 회피적 인격 장애 및 조루에 대해 양성의 활성을 나타내며, 이는 세로토닌의 시냅스성 재흡수를 차단하는 이 화합물의 능력에 어느 정도 기인한다.

미국 특허 제4,536,518호에는 세르트랄린의 합성, 제약 조성물 및 그의 우울증에 대한 용도를 기재하고 있으며, 이 문헌은 그 언급만으로도 본 발명에 전부 포함된다.

항우울제로서의 활성 복합제제의 활성 및 관련된 약리학적 특성은 문헌 [Koe, B. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226 (3), 686-700 (1983)]에 기재된 하기 방법 (1) 내지 (4)로 측정할 수 있다. 특히, 활성은 (1) 쥐가 수영 탱크에서 빠져나올 수 있는 능력에 영향을 미치는 능력 (포르슬트 쥐 "행태 절망 (behavior despair)" 시험), (2) 쥐에게 생체내에서 5-히드록시트립토판-유도된 행태적 증상을 증강시키는 능력, (3) 쥐 뇌에서 생체내 p-클로로아미페타민 히드로클로라이드의 세로토닌 결핍 활성을 길항하는 능력, 및 (4) 시냅스성 쥐 뇌 세포에 의한 세로토닌, 노레피네프린 및 도파

민의 재흡수를 생체내에서 차단하는 능력을 연구함으로써 측정할 수 있다. 생체내에서 쥐의 레세르핀 저체온증을 저지하는 활성 복합제제의 능력은 미국 특허 제4,029,731호에 기재된 방법에 따라 측정할 수 있다.

본 발명의 조성물은 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화할 수 있다. 따라서 본 발명의 활성 화합물은 경구적, 구강, 비강내, 비경구적 (예, 정맥내, 근육내 또는 피하), 또는 직장 투여용으로, 또는 흡입 또는 주입에 의한 투여에 적합한 형태로 제형화할 수 있다.

경구 투여에 있어서, 본 발명의 제약 조성물은 결합제 (예, 미리 겔라틴화된 옥수수 녹말, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로즈); 충전제 (예, 락토스, 미세결정성 셀룰로즈 또는 인산칼슘); 윤활제 (예, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제 (예, 감자 녹말 또는 나트륨 녹말 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예, 소듐 라우릴 술페이트)와 같은 제약상 허용가능한 부형제와 함께 통상적인 방식으로 제조된 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법으로 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는, 용액제, 시럽제 또는 현탁액제 등의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 기타 적절한 비히클과 재구성하여 사용하는 건조한 제품으로 존재할 수 있다. 이러한 액상 제제는 현탁제 (예, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로즈 또는 수소화된 식용 지방); 유화제 (예, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클 (예, 아몬드 오일, 유성 에스테르 또는 에틸 알콜); 및 보존제 (예, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)과 같은 제약상 허용가능한 첨가제와 함께 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

구강 투여에 있어서, 본 발명의 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 함당정제의 형태일 수 있다.

본 발명의 활성 화합물은 통상적인 카테터화 기술 또는 주입을 이용하는 방법을 비롯한 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화할 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가되어 있는 앰플 또는 다중 투여형 용기 등의 단위 투여형으로 존재할 수 있다. 본 발명의 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액제, 용액제 또는 유체 형태일 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 활성 성분은 사용 전에 적절한 비히클, 예컨대 멸균된 발열원이 없는 물과 함께 재구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

본 발명의 활성 화합물은 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적인 좌약 기재를 함유하는 좌제 또는 정제 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수도 있다.

비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여에 있어서, 본 발명의 활성 화합물은 환자가 펌프 분사 용기에서 짜거나 펌프질하는 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체를 사용하여 압축된 용기 또는 분무기에서 에어로졸 분사 형태로 용이하게 전달된다. 압축된 에어로졸의 경우, 투여 단위량은 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 압축된 용기 및 분무기는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 흡입기 또는 취입기 용도의 (예를 들면 겔라틴으로 제조된) 캡슐 및 카트리지는 본 발명의 화합물과, 락토스 또는 녹말과 같은 적절한 분말 기재의 분말 혼합물을 함유하여 제형화할 수 있다.

상기에 언급한 상태 (예, 우울증)의 치료하기 위해 평균적인 성인 사람에게 경구, 비경구 또는 구강 투여하기 위한 본 발명의 활성 화합물의 제시된 투여량은, 예를 들어 일일 1 내지 4회 투여할 수 있는 단위 투여량 당 활성 성분 0.1 내지 200 mg이다.

평균 성인 사람의 상기에 언급한 상태 (예, 편두통)를 치료하기 위한 에어로졸 제형은 각 계량된 투여량 또는 에어로졸의 "퍼프 (puff)"가 본 발명의 화합물을 20 mg 내지 1000 mg을 함유하도록 조절하는 것이 바람직하다. 에어로졸을 사용한 일일 총 투여량은 100 mg 내지 10 mg의 범위이다. 투여는 하루에 몇 번, 예컨대 2, 3, 4 또는 8회 투여할 수 있으며, 매회마다 1, 2 또는 3 단위 투여량을 투여할 수 있다.

임의의 상기 상태가 있는 피험자를 치료하기 위한 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린과 함께 사용하는 본 발명의 활성 화합물의 용도와 관련하여, 이들 화합물은 단독으로, 또는 제약상 허용가능한 담체와 함께 상기에서 기재한 임의의 경로로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 단일 및 다 투여량으로 행할 수 있음을 명심해야 한다. 더욱 특히, 본 발명의 활성 복합제제는 다양한 투여형, 즉, 다양한 제약상 허용가능한 불활성 담체와 혼합하여 정제, 캡슐제, 함당정제, 트로키제, 경질 캔디제, 산제, 분사제, 수성 현탁액제, 주사 가능한 용액제, 엘릭시르제, 시럽제 등의 형태로 투여할 수 있다. 이러한 담체는 고상 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 무독성 유기 용매 등을 포함한다. 또한, 이러한 경구용 제약 제제는 감미 및(또는) 향미의 목적으로 통상 사용되는 다양한 약제를 사용하여 적절하게 감미 및(또는) 향미할 수 있다. 일반적으로, 화학식 1의 화합물은 이러한 투여형에 총 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 90 중량%의 농도 수준, 즉 원하는 단위 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 존재하고, 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린은 이러한 투여형에 총 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 90 중량%의 농도 수준, 즉 원하는 단위 투여량에 제공하기에 충분한 양으로 존재한다.

상기에 언급한 상태를 치료하기 위하여 평균적인 성인 사람에게 경구, 비경구, 직장 또는 구강 투여하는 복합 제제 (본 발명의 활성 화합물 및 5-HT 재흡수 억제제를 함유하는 제제)에 있어서, 본 발명의 활성 화합물의 제안되는 일일 투여량은, 예컨대 일일 1 내지 4회 투여할 수 있는 단위 투여량 당 화학식 1의 활성 성분 약 0.01 mg 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 0.1 mg 내지 200 mg이다.

상기에 언급한 상태를 치료하기 위하여 평균적인 성인 사람에게 경구, 비경구 또는 구강 투여하는 복합 제제에 있어서, 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린의 제안되는 일일 투여량은, 예컨대 일일 1 내지 4회 투여할 수 있는 단위 투여량 당 5-HT 재흡수 억제제 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 약 200 mg이다.

상기에 언급한 상태를 치료하기 위하여 평균적인 성인 사람에게 경구, 비경구 또는 구강 투여하는 복합 제제에 있어서, 본 발명의 활성 화합물에 대한 세르트랄린의 바람직한 투여량 비는 약 0.0005 내지 약

20,000, 바람직하게는 약 0.25 내지 약 2,000이다.

평균적인 성인 사람에게 있어서 상기에 언급한 상태의 치료를 위한 에어로졸 복합 제제는 각각의 계량된 투여량 또는 에어로졸의 "퍼프"가 본 발명의 활성 화합물을 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 10 mg 함유하도록 조절하는 것이 바람직하다. 투여는 하루에 몇 회, 예컨대 2, 3, 4 또는 8 회 투여할 수 있으며, 매회마다 예컨대 1, 2 또는 3 단위 투여량을 투여할 수 있다.

평균적인 성인 사람에게 있어서 상기에 언급한 상태의 치료를 위한 에어로졸 제제는 각각의 계량된 투여량 또는 에어로졸의 "퍼프"가 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린을 약 0.01 mg 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 200 mg 함유하도록 조절하는 것이 바람직하다. 투여는 하루에 몇 회, 예컨대 2, 3, 4 또는 8회 투여할 수 있으며, 매회마다 예컨대 1, 2 또는 3 단위 투여량을 투여할 수 있다.

상기에서 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 함유하는 복합제제 중의 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린은 항우울제로서의 치료적 용도에 손쉽게 적용된다. 일반적으로, 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린 및 화학식 I의 화합물을 함유하는 이러한 항우울증 조성물은 정상적으로는 5-HT 재흡수 억제제, 바람직하게는 세르트랄린을 체중 1 kg 당 일일 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 10 mg 투여하고, 화학식 I의 화합물을 체중 1 kg 당 일일 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 10 mg 투여하지만, 치료할 대상의 상태 및 선택한 특정 투여 경로에 따라 변형이 반드시 필요할 것이다.

하기 실시예는 본 발명의 화합물의 제조 방법을 예시한다. 용점은 수정하지 않았다. NMR 데이터는 ppm으로 기록하였으며 샘플 용매 (특별한 언급이 없으면 중수소클로로포름임)에서 중수소 락(lock) 신호를 기준으로 한다. 특정 회전은 실온에서 나트륨 D 선 (589 nm)을 이용하여 측정하였다. 시판하는 시약은 추가의 정제 없이 사용하였다. THF는 테트라히드로푸란을 나타낸다. DMF는 N,N-디메틸포름아미드를 나타낸다. 크로마토그래피는 47-61 메쉬 실리카 겔을 사용하여 수행하고, 질소 가압 (플래쉬 크로마토그래피) 조건에서 실행한 칼럼 크로마토그래피를 나타낸다. 실온 또는 주변 온도는 20 내지 25°C를 나타낸다. 비수성 반응은 모두 편의상 질소 대기하에서 수행하여 수율을 최대화하였다. 감압하에서의 농축은 회전 증발기를 사용한 것을 의미한다.

실시예

<실시예 1>

(7S,9aS)-시스-1-(3-{1-[2-(벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노)-에틸]-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시}-벤질)-아제티딘-3-올 (부분입체이성질체)

단계 1

(7S,9aS)-시스-7-(3-메톡시카르보닐-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시예 5, 단계 1의 방법에서 상응하는 (7R,9aS)-트랜스 이성질체 대신 (7R,9aS)-시스-7-(히드록시메틸)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로-1H-피리도[1,2-a]피라진 [EP 제646116호, 1995년 5월 4일에 발행됨] (8.14 g, 30 mmol)을 반응물로 (적절한 규모의 기타 반응물/용매와 함께) 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (8.80 g, 73% 수율: 플래쉬 크로마토그래피: 실리카겔, 47-61 미크론 메쉬: 에틸 아세테이트/헥산 = 2:8 부피비로 용출).

MS m/z 405 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-시스-{2-[5-(3-히드록시메틸-페녹시메틸)-2-메틸-피페리딘-1-일]에틸}-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르

실시예 5, 단계 2에 기재된 일반적인 방법을 이용하되, 상응하는 (7R,9aS)-트랜스 이성질체 대신 상기 단계의 생성물 (8.80 g, 21.8 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 반응물/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 제조하였다 (7.39 g, 90% 수율).

MS m/z 377 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-(2-{5-[3-(3-히드록시-아제티딘-1-일-메틸)-페녹시메틸]-2-메틸-피페리딘-1-일]-에틸)-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르 (부분입체이성질체)

실시예 5, 단계 3의 일반적인 방법을 이용하되, 상응하는 (7R,9aS)-트랜스 이성질체 대신 상기 단계의 표제 화합물 (307 mg, 0.82 mmol) 및 (R,S)-3-히드록시-아제티딘 (175 mg, 2.4 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 시약/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 제조하였다 (224 mg, 63% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카 겔, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메탈렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 154.8, 139.0, 129.3, 120.7, 114.6, 113.7, 79.6, 68.7, 64.1, 63.5, 62.8, 61.0, 56.5, 54.8, 33.7, 28.4, 25.0, 24.7 ppm.

MS m/z 432 (M+1).

단계 4

(7S,9aS)-시스-1-(3-[6-메틸-1-(2-메틸아미노-에틸)-피페리딘-3-일메톡시]-벤질)-아제티딘-3-올 디히드로

클로라이드 (부분입체이성질체)

실시에 5, 단계 4의 일반적인 방법을 이용하되, 상응하는 (7R,9aS)-트랜스 이성질체 대신 상기 단계의 표제 화합물 (224 mg, 0.52 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 반응물/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색 점성 오일 (디히드로클로라이드 염)로 제조하였다 (100 mg, 48% 수율).

단계 5

(7S,9aS)-시스-1-(3-{1-[2-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노]-에틸}-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시)-벤질-아제티딘-3-올 (부분입체이성질체)

실시에 5, 단계 5의 일반적인 방법을 이용하되, 상응하는 (7R,9aS)-트랜스 이성질체 대신 상기 단계의 표제 화합물 (100 mg, 0.25 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 반응물/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일의 유리 염기 형태로 제조하였다 (39 mg, 35% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카겔, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.2, 159.4, 139.4, 129.5, 129.4, 122.2, 120.7, 116.3, 114.6, 113.6, 110.5, 68.7, 64.1, 63.6, 62.7, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 48.3, 33.7, 25.1, 24.8 ppm.

MS m/z 449 (M+1).

디히드로클로라이드는 실시에 5, 단계 5의 일반적인 방법을 이용하여 무정형 형태의 유리 염기에서 손쉽게 제조하였다.

〈실시에 2〉

(7R,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필-아민

단계 1

(7S,9aS)-시스-7-(3-시클로프로필아미노메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시에 1/단계 3의 일반적인 방법을 이용하되, 실시에 1/단계 2의 표제 화합물 (750 mg, 2.0 mmol) 및 시클로프로필아민 (414 μL, 6.0 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 시약/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 제조하였다 (431 mg, 52% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카겔, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96의 부피비로 용출).

MS m/z 416 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-시스-시클로프로필-[3-(옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-아민 디히드로클로라이드

상기 단계의 표제 화합물 (431 mg, 1.0 mmol) 및 적절한 규모의 반응물/용매를 사용하고 실시에 1/단계 4의 일반적인 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하고 무색 무정형 고상물 (디히드로클로라이드 염)으로 단리하였다 (357 mg, 88% 수율).

MS m/z 316 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필-아민

상기 단계의 표제 화합물 (200 mg, 0.52 mmol), 3-클로로-벤조[d]이속사졸 (98 mg, 0.64 mmol), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (256 μL, 1.69 mmol)을 반응물로, 피리딘 (250 μL)을 용매로 사용하고 실시에 1의 일반적인 방법을 이용하여 (적절한 규모의 반응물/용매와 함께), 표제 화합물을 무색 오일의 유리 염기 형태로 제조하였다 (60 mg, 27% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 부피비로 용출). 표제 화합물 생성물은 실시에 19의 표제 화합물 생성물과 모든 면에서 동일하였다.

〈실시에 3〉

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시에 1/단계 3의 일반적인 방법을 이용하되, 실시에 1/단계 2의 표제 화합물 (750 mg, 2 mmol) 및 2S-메톡시메틸피롤리딘 (알드리치 케미칼 컴퍼니사제; 740 μL, 6 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 시약/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 제조하였다 (449 mg, 47% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카 겔, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출).

MS m/z 474 (M+1);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 154.5, 141.2, 128.9, 121.1, 115.2, 112.7, 79.4, 76.4, 68.5, 62.9, 60.9, 59.6, 59.0, 56.4, 54.7, 54.6, 33.6, 28.4, 28.3, 24.9, 24.6, 22.7.

단계 2

(7S,9aS)-시스-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진 디히드로클로라이드

상기 단계의 표제 화합물 (449 mg, 0.95 mmol) 및 적절한 규모의 반응물/용매를 사용하고 실시예 1/단계 4의 일반적인 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하고 무색 무정형 고상물 (디히드로클로라이드 염)로 단리하였다 (428 mg, 정량 수율).

MS m/z 373 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2-메톡시메틸피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시예 1의 일반적인 방법을 이용하되, 상기 단계의 표제 화합물 (250 mg, 0.56 mmol), 3-클로로-벤조[d]이속사졸 (106 mg, 0.69 mmol), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (273 μL, 1.8 mmol)을 반응물로 사용하고 피리딘 (260 μL)을 용매로 사용하여 (적절한 규모의 반응물/용매와 함께), 표제 화합물을 무색 오일의 유리 염기 형태로 제조하였다 (107 mg, 37% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 5:95 부피비로 용출). 표제 화합물 생성물은 실시예 18의 표제 화합물 생성물과 모든 면에서 동일하였다.

<실시예 4>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시예 1/단계 3의 일반적인 방법을 이용하되, 실시예 1/단계 2의 표제 화합물 (750 mg, 2.0 mmol) 및 N-에틸 피페라진 (762 μL, 6.0 mmol)을 반응물로 사용하고 적절한 규모의 기타 시약/용매를 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 제조하였다 (430 mg, 46% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카 겔, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출).

MS m/z 473 (M+1);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 136.3, 133.9, 126.1, 120.3, 119.4, 82.0, 70.9, 69.4, 63.6, 58.0, 55.5, 54.1, 48.3, 44.1, 37.3, 36.0, 33.7, 26.0, 25.6, 18.0, 6.8.

단계 2

(7S,9aS)-시스-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진 디히드로클로라이드

상기 단계의 표제 화합물 (410 mg, 0.87 mmol) 및 적절한 규모의 반응물/용매를 사용하고 실시예 1/단계 4의 일반적인 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조하고 무색 무정형 고상물 (디히드로클로라이드 염)로 단리하였다 (정량 수율).

MS m/z 373 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시예 1의 일반적인 방법을 이용하되, 상기 단계의 표제 화합물 (250 mg, 0.56 mmol), 3-클로로-벤조[d]이속사졸 (106 mg, 0.69 mmol), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (275 μL, 1.8 mmol)을 반응물로 사용하고 피리딘 (260 μL)을 용매로 사용하여 (적절한 규모의 반응물/용매와 함께), 표제 화합물을 무색 오일의 유리 염기 형태로 제조하였다 (184 mg, 67% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카, 47-61 미크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 5:95 부피비로 용출). 표제 화합물 생성물은 실시예 21의 표제 화합물 생성물과 모든 면에서 동일하였다.

<실시예 5>

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-메톡시카르보닐페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

무수 테트라히드로푸란 (120 ml) 중의 (7R,9aS)-트랜스-7-(히드록시메틸)-2-(tert-부톡시카르보닐)-2,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로-1H-피리도[1,2-a]피라진 [EP 제646,116호, 1995년 5월 4일에 발행됨] (8.5

g, 31 mmol)의 용액에 메틸 3-히드록시벤조산 (7.18 g, 47 mmol), 트리페닐포스핀 (9.9 g, 38 mmol), 및 디에틸아조디카르복실레이트 (5.94 ml, 38 mmol)를 순서대로 가하였다. 교반시킨 반응 혼합물을 55°C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 10% 묽은 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 혼합물 (각각 400 ml)로 추출하였다. 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 100 ml씩으로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 다시 1 N 수산화 나트륨 수용액 200 ml와 10% 탄산수소 나트륨 수용액 200 ml를 사용하여 추출하고, 무수 황산 나트륨에서 건조하였다. 진공에서 용매를 제거하여 오일을 얻었다 (30 g). 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 에틸 아세테이트/헥산 = 6:4 부피비로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 무정형 고상물로 수득하였다 (9.36 g, 75% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 158.9, 154.6, 131.4, 129.4, 122.0, 119.9, 114.6, 79.7, 71.1, 62.2, 60.8, 58.7, 54.8, 52.1, 36.3, 28.7, 28.4, 26.9, 14.4 ppm;

MS m/z 405 (M+1).

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-히드록시메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

빙수조로 냉각시킨, 무수 에테르 (75 ml) 중의 단계 1의 표제 화합물 (9.36 g, 23 mmol) 용액에 디에틸 에테르 중의 리튬 알루미늄 히드라이드의 1.0 M 용액 (27.6 ml, 27.6 mmol)을 적가하였다. 그런 다음, 반응물을 40분 동안 주변 온도에서 교반하고, 2 N 수산화 나트륨 수용액 총 3 ml를 조심스럽게 적가하여 반응을 캔칭시켰다. 테트라히드로푸란 (100 ml)을 가하고, 반응물을 20분 동안 교반한 후 무수 황산 나트륨을 가하여 건조하였다. 셀라이트 층을 통과시켜 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (정량 수율).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 142.9, 129.5, 119.1, 113.5, 112.9, 79.7, 70.8, 67.9, 64.9, 62.1, 60.8, 58.6, 54.7, 36.2, 28.6, 28.4, 26.9, 25.6, 14.4 ppm;

MS m/z 377 (M+1).

단계 3

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

빙수조로 냉각시킨, 무수 메틸렌 클로라이드 (95 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (5.6 g, 14.9 mmol) 및 트리에틸아민 (2.60 ml, 18.6 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (1.27 ml, 16.3 mmol)을 한 번에 가하였다. 대략 5°C에서 20분 동안 교반한 후, 얇은 막 크로마토그래피 관찰 (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비 : 가열한 수성 과과망간산 칼륨 스프레이)은 출발 물질이 상응하는 메실레이트 [(7R,9aS)-트랜스-7-(3-메탄술폰닐옥시메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르]로 완전히 전환되었음을 나타냈다. 10% 탄산수소 나트륨 수용액 및 메틸렌 클로라이드 (각각 100 ml)를 가하고, 이 혼합물을 격렬하게 교반한 후 상분리하였다. 그런 다음, 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 50 ml씩으로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 용매를 진공에서 제거하여 메실레이트를 오일로 단리하였다. 샘플을 모두 아세토니트릴 (95 ml)에 용해시켰다. 피롤리딘 (3.88 ml, 44.7 mmol)을 가한 후, 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻어진 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 200 ml)의 혼합물로 추출하였다. 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 50 ml씩으로 3회 재추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 호박색 오일을 얻었다 (6.75 g). 총 샘플을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 초기에는 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출하였으나, 점차 메탄올의 함량을 증가시켜 최종적으로 2:8의 부피비로 용출함)하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (3.60 g, 56% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 154.6, 129.2, 121.4, 115.0, 113.4, 79.7, 70.9, 60.8, 60.5, 58.8, 54.8, 54.1, 50.7, 36.4, 28.8, 28.4, 26.9, 23.4 ppm.

단계 4

(7R,9aS)-트랜스-3-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-퀴나졸리진 디히드로클로라이드

단계 3의 표제 화합물 (3.60 g)을 클로로포름 (50 ml)에 용해시켰다. 무수 염화수소 기체로 포화된 디에틸 에테르 (60 ml)를 가하였다. 그런 다음, 이 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매 및 과잉의 염화수소를 증발시켜 표제 화합물을 디히드로클로라이드 염으로 수득하였다 (정량 수율).

단계 5

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 4의 표제 화합물 (디히드로클로라이드 염; 125 mg, 0.31 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (153 μl, 1.0 mmol), 및 3-클로로-5-플루오로-벤조[d]이속사졸 (66 mg, 0.39 mmol)을 피리딘 (150 μl)에 용해시켰다. 이 반응물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 10% 탄산수소 나트륨 수용액과 메틸렌 클로라이드 (각각 15 ml)를 잘 교반한 혼합물에 가하였다. 그런 다음, 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 15 ml씩으로 3회 재추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 유성 반고상 잔류물 (150 mg)을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 7.5:92.5 부피비로 용출)하여 정제하여, 표제 화합물 (유리 염기)을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (57 mg, 36% 수율). 샘플을 모두 에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드

(각각 1.0 ml)에 용해시키고, 무수 염화수소로 포화된 디에틸 에테르 용액 (3 ml)을 가하고, 마지막으로 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물의 디히드로클로라이드를 무정형 고상물로 수득하였다.

유리 염기 데이터 : ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.62, 160.91, 159.45, 158.45, 141.54, 129.55, 121.70, 118.44, 116.88, 115.28, 113.35, 111.73, 107.76, 71.26, 61.21, 60.55, 59.20, 54.68, 54.60, 54.12, 48.71, 36.88, 29.43, 27.37, 23.90 ppm;

MS m/z 465 (M+1).

<실시예 6>

(7R,9aS)-트랜스-1-[3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질]-아제티딘-3-올 (부분입체이성질체의 혼합물)

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-7-[3-(3-히드록시-아제티딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시예 5, 단계 3의 일반적인 방법을 이용하되, 2.25 g (6 mmol)의 상기 실시예 5/단계 2의 표제 화합물, 및 피롤리딘 대신 반응물로 (R,S)-3-히드록시아제티딘으로 대체하여, 표제 화합물을 무색 오일 (유리 염기)로 단리하였다 (1.48 g, 57% 수율; 플래쉬 크로마토그래피 정제: 실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 초기에는 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출하였으나 점차 메탄올의 함량을 증가시켜 최종적으로 2:8의 부피비로 용출함).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 154.6, 138.7, 129.4, 120.9, 114.5, 113.5, 88.5, 79.7, 70.9, 64.1, 63.4, 62.5, 60.8, 58.8, 54.8, 36.3, 28.8, 28.4, 26.9 ppm.

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-1-[3-(옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-아제티딘-3-올 디히드로클로라이드

총 1.48 g의 상기 단계의 표제 화합물 샘플의 클로로포름 (20 ml) 용액에 무수 염화수소로 포화된 디에틸 에테르 (25 ml)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 무정형 고상물로 수득하였다 (정량 수율).

MS m/z 332 (M+1).

단계 3

(7R,9aS)-트랜스-1-[3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질]-아제티딘-3-올 (부분입체이성질체의 혼합물)

상기 단계에서 제조한 표제 화합물 (디히드로클로라이드 염) (205 mg, 0.51 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (251 μl , 1.66 mmol), 및 3-클로로-5-플루오로-벤조[d]이속사졸 (110 mg, 0.64 mmol)을 무수 피리딘 (250 μl) 중에서 혼합하였다. 얻어진 용액을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 10% 탄산수소 나트륨 수용액과 메틸렌 클로라이드 (각각 20 ml)를 가하고, 이 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 그런 다음, 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 20 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 호박색 오일을 얻었다 (240 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:9 부피비로 용출)하여 표제 화합물 (유리 염기)을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (40 mg, 17% 수율).

MS m/z 467 (M+1).

<실시예 7>

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-모르폴린-4-일메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-모르폴린-4-일메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시예 5, 단계 3의 일반적인 방법을 이용하되, 실시예 1, 단계 2의 생성물 (600 mg, 1.59 mmol), 및 피롤리딘 대신 모르폴린 (419 μl , 4.77 mmol)을 반응물로 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일로 제조하였다 (354 mg, 50% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 부피비로 용출).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 154.5, 139.4, 129.1, 121.4, 115.1, 113.0, 79.6, 70.7, 66.9, 63.3, 60.7, 58.7, 54.7, 53.6, 36.3, 28.7, 28.4, 26.9 ppm.

MS m/z 446 (M+1).

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진 디히드로클로라이드

실시에 5, 단계 4의 일반적인 방법을 이용하되, 반응물로 상기 단계의 생성물 (350 mg)을 사용하여, 표제 화합물을 무정형 포말 (디히드로클로라이드 염)로 제조하였다 (정량 수율).

단계 3

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시에 5, 단계 5의 일반적인 방법을 이용하되, 상기 단계의 생성물 (디히드로클로라이드) (250 mg, 0.60 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 반응물/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 무색, 무정형 고상물로 제조하였다 (107 mg, 37% 수율; 플래쉬 크로마토그래피: 실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 부피비로 용출).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 160.3, 160.0, 140.3, 130.0, 122.3, 118.9, 118.6, 115.9, 113.8, 112.0, 111.9, 108.1, 107.8, 71.2, 68.7, 67.4, 63.8, 60.4, 59.0, 54.4, 53.9, 48.5, 36.6, 29.1, 27.0 ppm;

MS m/z 481 (M+1).

<실시에 8>

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일]메탄올

(옥타히드로-퀴나졸린-3-일)-메탄올 (5.42 g, 26.2 mmol), 1.8-디아조비스클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (12.9 ml, 85 mmol), 및 3-클로로-5-플루오로-벤조[d]이속사졸 (5.54 g, 32.3 mmol)을 피리딘 (16 ml)에 용해시킨 후, 110°C에서 18시간 동안 교반하면서 가열하였다. 10% 탄산수소 나트륨 수용액과 메틸렌 클로라이드 (각각 250 ml)를 가하고, 이 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 그런 다음, 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 100 ml씩으로 3회 재추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 무정형 고상물을 얻었다 (4.88 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무정형 고상물로 얻었다 (3.46 g, 43% 수율).

MS m/z 306 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-트랜스-3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤조산 메틸 에스테르

상기 단계의 표제 화합물 (3.46 g, 11 mmol), 메틸-3-히드록시벤조에이트 (2.58 g, 17 mmol), 디에틸아조 디카복실레이트 (2.08 ml, 13.2 mmol), 및 트리페닐포스핀 (3.46 g, 13.2 mmol)을 테트라히드로푸란 (50 ml) 중에서 혼합하였다. 이 용액을 50°C에서 18시간 동안 교반하면서 가열하였다. 10% 탄산수소 나트륨 수용액과 메틸렌 클로라이드 (각각 100 ml)를 가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 그런 다음, 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 50 ml씩으로 3회 재추출하였다. 모은 유기 추출액을 1 N 수산화 나트륨 수용액과 10% 탄산수소 나트륨 수용액으로 순차적으로 사용하여 추출하였다. 분리된 유기층을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 용매를 진공에서 제거하여 점착성의 고상물을 얻었다 (12.75 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (2.90 g, 60% 수율).

MS m/z 440 (M+1).

단계 3

(7R,9aS)-트랜스-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-페닐}-메탄올

잘 교반하고 빙수조로 냉각시킨, 디에틸에테르 (25 ml)/테트라히드로푸란 (30 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (2.90 g, 6.6 mmol)의 일부 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드의 1.0 M 디에틸 에테르 용액 (8.25 ml, 8.25 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 격렬하게 교반하고, 총 1 ml의 1 N 수산화 나트륨 수용액을 5 내지 10°C에서 조심스럽게 가하여 퀘칭하였다. 주변 온도에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 셀라이트를 통과시켜 여과한다. 용매를 진공에서 제거하여 오일을 얻었다 (3.6 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 (유리 염기 형태로) 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (1.83 g, 67% 수율).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 159.2, 142.6, 129.6, 119.2, 118.2, 117.9, 113.7, 112.9, 111.4, 111.3, 107.4, 107.1, 70.9, 65.2, 60.1, 58.6, 54.1, 53.6, 48.2, 36.3, 28.9, 26.9 ppm;

MS m/z 412 (M+1).

단계 4

(7R,9aS)-트랜스-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-페닐}-메탄올 메탄 솔레이트

메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중의 상기 단계의 표제 혼합물 (부분적으로 용해된) (440 mg, 1.07 mmol)과 트리에틸아민 (186 μ l, 1.34 mmol)의 잘 교반한 혼합물에 주변 온도에서 메탄술폰닐 클로라이드 (91 μ l, 1.18 mmol)를 가하였다. 20분 동안 교반한 후, 추가량의 트리에틸아민 (18.6 μ l, 0.13 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (9.1 μ l, 0.12 mmol)를 가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 추가의 20분 동안 교반하고, 10% 탄산수소 나트륨 수용액 (20 ml 메틸렌 클로라이드를 가하여)을 사용하여 캔칭시켰다. 반응 혼합물을 신선한 메틸렌 클로라이드 10 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 점성 오일로 수득하였다 (528 mg, 정량 수율). 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

MS m/z 490 (M+1).

단계 5

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진 (유리 염기)

아세트니트릴 (2 ml) 중의 상기 단계의 메실레이트 표제 화합물 (79 mg, 0.16 mmol)과 피롤리딘 (42 μ l, 0.48 mmol)으로 구성된 반응 혼합물을 55°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 이상 (biphase) 혼합물 (각각 20 ml)에서 추출하였다. 그런 다음, 유기층을 신선한 메틸렌 클로라이드 10 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 무색 무정형 고상물을 수득하였다 (100 mg). 가루로 만든 고상물을 헥산 15 ml씩을 사용하여 2회 연속적으로 걸죽하게 만들어 (걸죽하게 만든 후 각각 헥산 추출액을 피펫으로 조심스럽게 빨아 올림), 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (60 mg, 81% 수율). 이 생성물은 모든 면에서 실시예 5/단계 5의 무정형 유리 염기 표제 화합물 생성물과 동일하였다.

<실시예 9>

(7R,9aS)-트랜스-2-(4-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시예 5, 단계 5의 일반적인 방법을 이용하되, 실시예 5, 단계 4의 생성물 (337 mg, 0.84 mmol) 및 3-클로로-4-플루오로-벤조[d]이속사졸 (180 mg, 1.05 mmol)을 반응물로 사용하고 기타 시약/용매를 적절한 규모로 사용하여, 표제 화합물을 점성 오일로 얻었다 (90 mg, 23% 수율; 플래쉬 크로마토그래피; 실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 초기에는 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출하였으나, 점차 메탄올의 함량을 증가시켜 최종적으로 1:9의 부피비로 용출함).

MS m/z 465 (M+1).

<실시예 10>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르

무수 테트라히드로푸란 (68 ml) 중의 (7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (3.40 g, 11.83 mmol), 메틸-3-히드록시벤조에이트 (2.70 g, 17.75 mmol), 및 트리페닐포스핀 (3.70 g, 14.20 mmol)으로 구성된 잘 교반한 용액에 디에틸아조디카르복실레이트 (2.24 ml, 14.20 ml)를 가하였다. 얻어진 용액을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻어진 잔류물을 1 N 수산화 나트륨 수용액 (40 ml)/메틸렌 클로라이드 (50 ml)의 이상 혼합물에서 추출하였다. 수층을 각각 동량 부피의 신선한 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 농축하여 호박색 오일을 얻었다. 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 70-230 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:99 부피비로 용출)하여 일부 정제된 생성물을 얻었다 (3.3 g, 오염물: 히드라진 디에틸카르복실레이트 및 트리페닐포스핀 산화물). 다시 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 230-400 마이크론 메쉬, 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:99 부피비로 용출)하여 정제된 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (1.37 g, 27% 수율).

MS m/z 422 (M+1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 164.0, 161.1, 159.3, 131.4, 129.5, 129.3, 122.2(2), 121.8, 120.1, 116.2, 114.8, 110.5, 69.0, 60.4, 56.4, 54.2, 53.7, 52.2, 48.3, 33.7, 25.1, 24.7 ppm.

단계 2

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-페닐]-메탄올

잘 교반하고 빙수조로 냉각시킨, 무수 테트라히드로푸란 (질소 대기) 중의 단계 1의 표제 화합물 (1.33 g, 3.16 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 히드라이드의 1.0 M 용액 (3.80 ml, 3.80 mmol)을 10분에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응물을 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 빙수조로 냉각시키면서, 1 N 수산화 나트륨 수용액을 천천히 적가하여 (발열반응) 반응을 캔칭시켰다. 주변 온도에서 15분 동안 교반한 후, 고상 무수 황산 나트륨을 가하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 후, 여과액을 진공에서 농축시켜 무색 오일을 얻었다. 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 230-400 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 2:98 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (891 mg, 72% 수율).

MS m/z 394 (M+1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.6, 142.5, 129.6, 129.5, 122.2(2), 118.9, 116.2, 114.0, 112.9, 110.5, 68.8, 65.3, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 48.3, 33.7, 25.1, 24.8 ppm.

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 2의 표제 화합물 (300 mg, 0.76 mmol), 트리에틸아민 (0.118 ml, 0.91 mmol), 메탄술포닐 클로라이드 (0.063 ml, 0.81 mmol)를 반응물로 사용하고 메틸렌 클로라이드 (6.0 ml)를 용매로 사용하여 실시예 8, 단계 4의 방법으로, 단계 2 생성물의 상응하는 메실레이트를 계 내에서 제조하였다.

계 내에서 발생한 메실레이트 용액의 1/3 (부피) (대략 메실레이트 0.25 mmol) 및 피롤리딘 (0.064 ml, 0.76 mmol)을 아세토니트릴 (2 ml) 중에서 혼합하였다. 이 반응물을 3시간 동안 환류시키고 나서, 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드/포화 탄산수소 나트륨 수용액 (각각 60 ml)의 이상 혼합물로 추출하였다. 수층을 각각 동부피의 신선한 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축하여 고상 잔류물을 얻었다. 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메틸렌 클로라이드/메탄올/진한 수산화 암모늄 수용액 = 18:1:0.04 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (60 mg, 54% 수율).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.3, 141.0, 129.5, 129.1, 122.2, 121.1, 116.2, 115.0, 113.2, 110.5, 68.7, 65.8, 60.8, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 48.3, 33.8, 25.2, 24.8, 23.5 ppm.

<실시예 11>

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]피롤리딘-3,4-디올

잘 교반하고 빙수조에 냉각시킨, 디클로로메탄 (5 ml) 중의 실시예 10, 단계 2의 표제 화합물 (254 mg, 0.65 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (112 μl, 0.81 mmol)과 메탄술포닐 클로라이드 (55 μl, 0.71 mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 20분 동안 교반하였다. 얇은 막 크로마토그래피 관찰은 반응이 완결되었음 (메실레이트 형성)을 나타냈다. 메틸렌 클로라이드 (25 ml)를 가하고, 그 다음 혼합물을 묽은 (대략 10%) 탄산수소 나트륨 수용액 25 ml로 추출하였다. 수층을 각각 동부피의 신선한 메틸렌 클로라이드로 몇 차례 추출하였다. 모은 유기 추출액을 진공에서 농축시켜 실시예 10, 단계 2 생성물의 메실레이트를 무정형 포말로 얻었다. 메실레이트 샘플 모두와 트랜스-3,4-디히드록시 피롤리딘 (D-타르타르산에서 유도된 것, 200 mg, 1.93 mmol)을 아세토니트릴/N,N-디메틸포름아미드 (각각 5 ml 및 1.5 ml)에 용해시켰다. 그 다음, 이 용액을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 20 ml)로 추출하였다. 분리된 수층을 각각 동부피의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (420 mg). 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 9:91 부피비로 용출)하여 표제 화합물의 유리 염기 형태를 무색 무정형 포말로 얻었다 (110 mg, 35% 수율).

<실시예 12>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-메틸-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-d]피라진-7-일메톡시)-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르

테트라히드로푸란 (10 ml) 중의 (7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (500 mg, 1.7 mmol), 3-히드록시-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (432 mg, 2.6 mmol) 및 트리페닐포스핀 (525 mg, 2.0 mmol) 용액에 디에틸아조디카르복실레이트 (315 μl, 2.0 mmol)를 가하였다. 그 다음, 이 반응 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 20 ml) 이상 혼합물로 추출하였다. 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 10 ml씩으로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었다 (2.01 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메틸 아세테이트/헥산 = 2:8 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무정형 고상물로 수득하였다 (267 mg, 36% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 164.0, 161.2, 157.2, 132.6, 130.3, 129.4, 128.9, 122.2, 121.7, 116.2, 111.6, 110.5, 68.9, 60.5, 56.6, 54.2, 53.7, 52.0, 48.3, 33.8, 25.1, 24.8, 16.6 ppm.

MS m/z 436 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-4-메틸-페닐]-메탄올

실시예 10, 단계 2의 일반적인 방법을 이용하되, 상기 단계 1의 생성물 (267 mg, 0.61 mmol)을 사용하여

표제 화합물로 전환시키고, 무색 오일로 단리하였다 (239 mg, 58% 수율).

MS m/z 408 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-메틸-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시에 10, 단계 3의 일반적인 방법으로, 상기 단계 2의 생성물 (140 mg, 0.34 mmol)을 사용하여 표제 화합물로 전환시키고, 무색 무정형 고상물로 단리하였다 (22 mg, 14% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 162.0, 157.4, 130.2, 129.4, 125.5, 122.2, 120.7, 116.3, 111.9, 110.5, 68.7, 60.7, 60.5, 56.6, 54.3, 54.1, 53.7, 48.3, 33.9, 25.2, 24.8, 23.4, 16.1 ppm;

MS m/z 461 (M+1).

<실시에 13>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-메톡시-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

실시에 11의 일반적인 방법을 이용하되, (7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (500 mg, 1.7 mmol), 및 3-메톡시-5-히드록시 벤조산 메틸 에스테르 (475 mg, 2.6 mmol)을 반응물로 사용하여, 표제 화합물을 제조하고 무색 오일로 단리하였다 (363 mg, 47% 수율).

MS m/z = 452 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-5-메톡시-페닐]-메탄올

실시에 10, 단계 2의 일반적인 방법을 이용하되, 상기에 기재한 단계 1의 생성물 (363 mg, 0.8 mmol)을 사용하여 표제 화합물로 전환시키고, 무색 오일로 단리하였다 (247 mg, 73% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 161.0, 160.6, 143.5, 129.5, 122.3, 122.2, 116.2, 110.5, 105.2, 104.5, 100.2, 68.9, 65.2, 60.4, 56.4, 55.4, 54.2, 53.6, 48.2, 33.7, 30.3, 29.9, 25.1, 24.7 ppm.

MS m/z 424 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-메톡시-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시에 10, 단계 3의 일반적인 방법으로, 상기 기재한 단계 2의 생성물 (240 mg, 0.57 mmol)을 표제 화합물로 전환시키고, 무색 오일로 단리하였다 (209 mg, 70% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 160.7, 106.4, 141.7, 129.5, 122.2, 116.2, 110.4, 107.3, 106.7, 99.7, 68.8, 61.0, 60.4, 56.5, 55.3, 54.2, 53.7, 48.3, 33.8, 25.2, 24.8, 23.5 ppm;

MS m/z 477 (M+1).

<실시에 14>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로-3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-5-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-2-클로로벤조산 메틸 에스테르

실시에 10, 단계 1의 일반적인 방법을 이용하되, (7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (126 mg, 0.44 mmol) 및 2-클로로-5-히드록시-벤조산 메틸 에스테르 (115 mg, 0.62 mmol)를 반응물로 사용하여, 표제 화합물을 제조하고 무색 오일로 단리하였다 (690 mg, 20% 수율).

MS m/z 456 (M).

단계 2

(7S,9aS)-시스-[5-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-2-클로로-페닐]-메탄올

실시에 10, 단계 2의 일반적인 방법을 이용하되, 상기 기재한 단계 1의 생성물 (40 mg, 0.09 mmol)을 정량적인 수율로 표제 화합물로 전환시키고, 무색 오일로 단리하였다.

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로-3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

실시에 10, 단계 3의 일반적인 방법으로, 상기 기재한 단계 2의 생성물 (54 mg, 0.13 mmol)을 표제 화합물로 전환시키고, 무색 오일로 단리하였다 (6 mg, 10% 수율).

<실시에 15>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르

무수 테트라히드로푸란 (70 ml) 중의 (7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (3.49 g, 12.1 mmol), 메틸-4-히드록시벤조에이트 (알드리치 케미칼 컴퍼니사제; 2.80 g, 18.2 mmol), 트리페닐포스핀 (3.80 g, 14.6 mmol)으로 구성된 잘 교반한 용액에 디에틸아조카르복실레이트 (2.29 ml, 14.6 mmol)를 가하였다. 이 용액을 50°C에서 2시간 동안 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 1 N 수산화 나트륨 수용액 (40 ml)/메틸렌 클로라이드 (50 ml)의 이상 혼합물에서 추출하였다. 수층을 각각 동부피의 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 마그네슘에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 호박색 오일을 얻었다. 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 70-230 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 0.5:95.5 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (3.20 g, 63% 수율).

MS m/z 422 (M+1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 164.0, 163.1, 131.6, 129.5, 122.4, 122.2 (2), 116.2, 114.2, 110.5, 62.2, 60.4, 56.4, 54.2, 53.7, 51.8, 48.3, 33.7, 25.1, 24.7 ppm.

단계 2

(7S,9aS)-시스-[4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-페닐]-메탄올

빙수조로 냉각시킨, 무수 테트라히드로푸란 (질소 대기) 중의 단계 1의 표제 화합물 (1.50 mg, 3.56 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 히드라이드의 1.0 M 용액 총 4.30 ml (4.27 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 이 반응물을 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 주변 온도에서 1시간 교반하였다. 마지막으로, 1 N 수산화 나트륨 수용액 500 μl를 조심스럽게 가하여 반응을 퀸칭시켰다 (5°C). 고상 무수 황산 나트륨을 가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 무정형 고상물을 얻었다 (1.36 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 230-400 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 2:98 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (0.96 g, 68.6% 수율).

MS m/z 394 (M+1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 158.9, 133.0, 129.5, 128.6, 122.2 (2), 110.5, 114.7, 116.2, 68.9, 65.1, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 48.3, 33.7, 25.1, 24.7 ppm.

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

빙수조로 냉각시킨, 메틸렌 클로라이드 (22 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (1.00 g, 2.54 mmol) 및 트리에틸아민 (442 μl, 3.17 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 216 μl (2.80 mmol)을 가하였다. 5°C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가량의 트리에틸 아민 (442 μl) 및 메탄술포닐 클로라이드 (216 μl)를 가하였다. 반응 분취량의 TLC 관찰 (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:9 부피비로 용출, UV 검출)은 반응이 완결되지 않았음을 나타냈다. 그 후, 반응물을 주변 온도에서 교반시키고, 그 동안 트리에틸아민 (442 μl) 및 메탄술포닐 클로라이드 (216 μl)를 다시 가하였다. 주변 온도에서 교반한 지 1.5 시간 후에, TLC 관찰은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 그런 다음, 이 반응물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 메틸렌 클로라이드 (각각 20 ml)를 넣고 격렬하게 교반하였다. 수층을 동량의 신선한 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무정형 고상물로 수득하였으며 (1.85 g), 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

MS m/z 412 (M+1).

단계 4

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

아세트니트릴 (1.00 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (50 mg, 0.12 mmol), 및 피롤리딘 (32.8 μl, 0.38 mmol)으로 구성된 용액을 50°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 이상 혼합물로 추출하였다. 수층을 동부피의 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공에서 농축시켜 무정형 고

상물을 얻었다. 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 230-400 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 5:95 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (35 mg, 61.4% 수율).

MS m/z 447 (M+1).

실시에 10 내지 15의 일반적인 방법을 이용하되, 실시에 10, 단계 2의 표제 화합물을 반응물로 사용하고, 구체적인 최종 단계에 아민 반응물을 사용하여, 실시에 16 내지 28의 표제 화합물을 제조하였다.

<실시에 16>

(7S,9aS)-시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-페녹시메틸)-2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

최종 단계 아민 반응물: 아제티딘; 최종 단계 수율: 35% (무색 무정형 고상물);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.4, 139.9, 129.4, 129.2, 122.2, 120.7, 116.2, 114.4, 113.4, 110.5, 68.7, 64.0, 60.4, 56.5, 55.2, 54.2, 53.7, 48.3, 33.8, 25.2, 24.8, 17.7 ppm;

MS m/z 433 (M+1).

<실시에 17>

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필메틸-아민

최종 단계 아민 반응물: 시클로프로필메틸 아민; 최종 단계 수율: 23% (무색 오일);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.4, 142.0, 129.5, 129.3, 122.2, 120.3, 116.2, 114.2, 113.2, 110.5, 68.7, 60.4, 56.5, 54.5, 54.2, 53.8, 53.7, 48.3, 33.8, 25.2, 24.8, 11.2 ppm.

<실시에 18>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

최종 단계 아민 반응물: 2S-메톡시메틸-피롤리딘; 최종 단계 수율: 20% (무색 오일);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.2, 141.4, 129.5, 129.0, 122.2, 121.2, 116.2, 115.3, 112.8, 110.5, 68.7, 63.1, 60.4, 59.7, 59.1, 56.5, 54.7, 54.2, 53.7, 48.3, 33.8, 28.6, 25.2, 24.8, 22.8 ppm;

MS m/z 490 (M+1).

<실시에 19>

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필-아민

최종 단계 아민 반응물: 시클로프로필아민 (알드리치 케미칼 컴퍼니사제); 최종 단계 수율: 32% (무색 오일);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.4, 159.4, 142.2, 129.5, 129.3, 122.2, 120.3, 116.3, 114.4, 113.0, 110.5, 68.7, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 48.3, 33.8, 30.1, 25.2, 24.8, 6.6, 6.4 ppm.

<실시에 20>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

최종 단계 아민 반응물: 피롤리딘; 최종 단계 수율: 18% (무색 무정형 고상물);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.3, 141.0, 129.5, 129.1, 122.2, 121.1, 116.2, 115.0, 113.2, 110.5, 68.7, 60.8, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 48.3, 33.8, 25.2, 24.8, 23.5 ppm.

<실시에 21>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

최종 단계 아민 반응물: 1-에틸-피페라진; 최종 단계 수율: 17% (무색 무정형 고상물);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 161.1, 159.3, 139.8, 129.5, 129.1, 122.2, 121.4, 116.2, 115.4, 113.1, 110.5, 68.7, 63.1, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 53.1, 52.8, 52.3, 48.3, 33.8, 25.2, 24.8, 12.0 ppm;

MS m/z 490 (M+1).

<실시에 22>

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로헥실-아민

최종 단계 아민 반응물: 시클로헥실아민; 최종 단계 수율: 19% (무색 무정형 고상물);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 159.4, 142.6, 129.4, 129.3, 122.2, 120.3, 116.2, 114.3, 113.0, 110.5, 68.7, 60.4, 56.5, 56.2, 54.2, 53.7, 51.1, 48.3, 33.8, 33.6, 26.2, 25.2, 25.0, 24.8 ppm.

<실시예 23>

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3-올

최종 단계 아민 반응물: 히드록시피롤리딘 (R-(+)-1-벤질-3-피롤리딘)의 수소화로 유도됨, 알드리치 케미칼 컴퍼니사제); 최종 단계 수율: 38% (무색 오일);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 159.3, 140.3, 129.5, 129.2, 122.2, 121.0, 116.2, 115.0, 113.2, 110.5, 71.3, 68.7, 63.0, 60.4, 60.3, 56.5, 54.2, 53.7, 52.4, 48.3, 35.0, 33.8, 25.2, 24.8 ppm;

MS m/z 463 (M+1).

<실시예 24>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

최종 단계 아민 반응물: 2S,5S-디메틸피롤리딘 [P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, J. Amer. Chem. Soc., 116, 3231-3239 (1994)]; 최종 단계 수율: 19% (무색 오일);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 129.5, 129.0, 128.8, 122.2, 121.6, 120.8, 116.2, 115.9, 115.0, 112.6, 110.5, 68.7, 60.4, 59.8, 56.5, 55.2, 54.2, 53.7, 51.8, 48.3, 33.8, 31.2, 30.9, 25.2, 24.8, 20.5, 17.0 ppm;

MS m/z 475 (M+1).

<실시예 25>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

최종 단계 아민 반응물: 2R,5R-디메틸피롤리딘 [R. P. Short, R. M. Kennedy, S. Masamune, J. Org. Chem. 54, 1755-1756 (1989)]; 최종 단계 수율: 19% (무색 오일);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 159.3, 129.5, 129.1, 122.2, 121.0, 116.2,

115.2, 110.5, 68.7, 60.5, 56.5, 54.2, 53.7, 51.9, 48.3, 33.7, 30.8, 25.2, 24.8, 17.0 ppm;

MS m/z 475 (M+1).

<실시예 26>

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3,4-디올

최종 단계 아민 반응물: 시스-3,4-디히드록시피롤리딘 (알드리치 케미칼 컴퍼니사제); 최종 단계 수율: 33% (무색 오일);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 161.1, 159.3, 139.5, 129.6, 129.3, 122.3, 122.2,

121.1, 116.1, 115.2, 113.4, 110.5, 70.5, 68.7, 60.5, 60.3, 56.5, 54.2, 53.6, 50.6, 48.2, 33.7,

25.1, 24.7 ppm;

MS m/z 479 (M+1).

<실시예 27>

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3-올

최종 단계 아민 반응물: 히드록시피롤리딘 (S-(-)-1-벤질-3-피롤리딘)의 수소화로 유도됨, 알드리치 케미칼 컴퍼니사제); 최종 단계 수율: 64% (무색 오일);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 159.3, 140.4, 129.5, 129.2, 122.2, 121.0,

116.2, 115.1, 113.2, 110.5, 71.3, 68.7, 63.0, 60.4, 60.3, 56.5, 54.2, 53.7, 53.4, 52.4, 48.3,

35.0, 33.8, 25.2, 24.8 ppm;

MS m/z 463 (M+1).

<실시예 28>

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-이소부틸-아민

최종 단계 아민 반응물: 이소부틸 아민; 최종 단계 수율: 38% (무색 오일);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 159.4, 142.3, 129.5, 129.3, 122.2, 120.2, 116.2, 114.2, 113.1, 110.5, 68.7, 60.4, 57.5, 56.5, 54.2, 54.1, 53.7, 48.3, 33.8, 28.3, 25.2, 24.8, 20.7 ppm;

MS m/z 449 (M+1).

<실시에 29>

(7S,9aS)-시스-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-{2-[2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-에틸}-아민

단계 1

(7S,9aS)-시스-2-{1-[2-(벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노)-에틸]-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시}-벤조니트릴

테트라히드로푸란 (35 ml) 중의 (7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (1.34 g, 4.66 mmol), 2-시아노페놀 (834 mg, 7.0 mmol), 트리페닐포스핀 (1.46 g, 5.60 mmol), 및 디에틸아조디카복실레이트 (880 μl , 5.60 mmol)로 구성된 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 1 N 수산화 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 이상 혼합물 (각각 50 ml)에서 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 25 ml씩으로 2회 추출하고, 무수 황산 나트륨에서 건조한 후 진공에서 농축하여 오일 (4.57 g)을 얻었다. 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 97:3 부피비로 용출) 하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.34 g, 73% 수율).

TLC R_f (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 (부피비)); UV 검출: 0.64;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 161.0, 134.3, 133.6, 129.5, 122.3, 122.2, 120.6, 116.6, 116.2, 112.6, 110.4, 102.0, 69.8, 60.4, 56.2, 54.2, 53.7, 48.3, 33.5, 25.1, 24.6 ppm.

단계 2

(7S,9aS)-{2-[5-(2-아미노메틸)-페녹시메틸]-2-메틸-피페리딘-1-일]-에틸}-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아민

무수 테트라히드로푸란 (15 ml) 중의 단계 1의 표제 화합물 (1.34 g, 3.4 mmol)의 용액에, 테트라히드로푸란 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 1.0 M 용액을 총 부피 10.3 ml (10.3 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 처음에는 50°C에서 2.5시간 동안 교반한 후, 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 빙수조에서 냉각시키면서, 1 N 수산화 나트륨 수용액 800 μl 을 20분에 걸쳐서 조심스럽게 적가하여 반응을 켜치시켰다. 주변 온도에서 20분 동안 교반한 후, 고상의 무수 황산 나트륨을 가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (1.0 g, 75% 수율).

TLC R_f (실리카겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 12:88 부피비로 용출; UV 검출): 0.17;

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.2, 162.4, 158.3, 131.7, 131.1, 129.7, 129.5, 126.0, 123.8, 121.6, 117.1, 112.6, 111.1, 69.8, 61.9, 57.4, 55.5, 54.5, 42.8, 35.2, 31.0, 26.1, 25.8 ppm.

단계 3

(7S,9aS)-시스-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-{2-[2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-에틸}-아민

단계 2의 표제 화합물 (300 mg, 0.76 mmol), 탄산 나트륨 (243 mg, 2.3 mmol), 및 디-2-클로로에틸 에테르 (112 μl , 0.96 mmol)로 구성된 반응 혼합물을 65°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 10% 묽은 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 20 ml)의 이상 혼합물에서 추출하였다. 그런 다음, 수층을 메틸렌 클로라이드 20 ml씩으로 2회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 일차로 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 실리카겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 부피비로 용출)하였더니 일부만 정제되었다. 얻어진 고상의 반정제된 생성물 115 mg을 제2차 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (6 g 실리카겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 2:98 부피비로 용출)에서 처리하여 표제 화합물을 무정형 무색 고상물로 수득하였다 (40 mg, 11% 수율).

MS m/z 463 (M+1);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 162.0, 157.5, 130.6, 129.5, 128.2, 126.0, 122.2 (2), 120.2, 111.7, 110.5, 68.8, 67.1, 60.4, 56.6, 54.3, 53.7, 53.6, 48.3, 33.9, 25.2, 24.8 ppm.

〈실시예 30〉

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

N,N-디메틸포름아미드 (3.5 ml) 중의 실시예 26, 단계 2의 표제 화합물 (300 mg, 0.76 mmol)의 용액에 탄산 나트륨 (243 mg, 2.3 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 (100 μ l, 0.84 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 5%의 묽은 탄산 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 15 ml)의 이상 혼합물로 추출하였다. 그런 다음, 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 10 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (300 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:9 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (300 mg, 41% 수율).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.1, 157.5, 133.4, 131.7, 129.5, 122.3, 122.1,

121.2, 117.3, 116.1, 112.3, 110.4, 69.4, 60.3, 56.5, 54.2, 53.6, 52.2, 51.1, 48.2, 33.7, 25.0,

24.9, 23.1 ppm;

MS m/z 447 (M+1).

〈실시예 31〉

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조니트릴

(7S,9aS)-시스-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일)-메탄올 (1.33 g, 4.6 mmol)의 용액에 4-시아노페놀 (828 mg, 6.9 mmol), 트리페닐포스핀 (1.46 g, 5.6 mmol) 및 디에틸아조카르복실레이트 (947 μ l, 5.6 mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 30 ml)의 혼합물로 추출하였다. 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 10 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:99 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 호박색 오일로 수득하였다 (정량 수율).

MS m/z 389 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질아민

무수 테트라히드로푸란 (16 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (2.9 g, 4.6 mmol)의 용액에, 테트라히드로푸란 중의 리튬 알루미늄 히드라이드 1.0 M 용액 (13.8 ml, 13.8 mmol)을 몇 분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 반응물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 빙수조로 냉각시키면서, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1 ml)을 20분에 걸쳐 적가하여 반응을 퀸칭시켰다. 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 무수 황산 나트륨을 가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켜 점성 오일을 얻었다. 조-아민 생성물을 하기와 같이 히드로클로라이드 염을 형성시켜 추가로 정제하였다: 샘플을 모두 메탄올/에틸 아세테이트 (각각 10 ml)에 용해시켰다. 무수 염화수소로 포화된 에테르 용액 (20 ml)을 가하여 아민 비스-히드로클로라이드 염을 무색 무정형 침전물로 얻고, 이것을 여과하고 진공에서 건조하였다. 샘플을 모두 10% 탄산 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 50 ml) 혼합물에 용해시켜 유리 염기를 얻었다. 그런 다음, 수층을 각각 5 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (730 mg).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.2, 162.4, 160.8, 133.2, 133.0, 131.2, 130.9, 130.0,

129.6, 123.8, 117.1, 116.0, 111.1, 69.8, 61.9, 57.2, 55.4, 54.5, 44.7, 35.1, 26.0, 25.7 ppm;

MS m/z 393 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 중의 단계 2의 표제 화합물 (175 mg, 0.45 mmol)의 용액에, 탄산 나트륨 (142 mg, 1.33 mmol) 및 2-클로로에틸 에테르 (72 μ l, 0.50 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물/메틸렌 클로라이드 (각각 15 ml)의 이상 혼합물을 사용하여 추출하였다. 수층을 각각 10 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드를 사용하여 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (170 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 2:98 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다 (19 mg, 9% 수율).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.0, 158.6, 130.4, 129.5, 122.2, 116.0, 114.4, 110.5, 68.8, 67.02, 62.9, 60.4, 56.5, 54.2, 53.7, 53.5, 48.3, 33.7, 25.2, 24.8 ppm;
MS m/z 463 (M+1).

<실시예 32>

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

N,N-디메틸포름아미드 (2.5 ml) 중의 실시예 31, 단계 2의 표제 화합물 (200 mg, 0.51 mmol)의 용액에 탄산 나트륨 (162 mg, 1.53 mmol) 및 1,4-디브로모부탄 (67 μl , 0.56 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 5%의 묽은 탄산 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 15 ml) 이상 혼합물에서 추출하였다. 수층을 각각 10 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (220 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다 (22 mg, 10% 수율).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.0, 160.4, 135.0, 132.2, 129.5, 122.3, 122.2, 116.3, 115.3, 110.4, 68.9, 60.4, 57.8, 56.3, 54.2, 53.6, 52.6, 48.3, 33.5, 25.1, 24.7, 23.1 ppm;
MS m/z 447 (M+1).

<실시예 33>

(7R,9aS)-트랜스-2-(7-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-2,3-디플루오로-N'-히드록시-N-메틸-N-{2-[2-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-피페리딘-1-일]-에틸}-벤즈아미딘

반응물 2,3-디플루오로벤조히드록시이미노일 클로라이드를 하기와 같이 계 내에서 제조하였다 : 드라이아이스-아세톤 조에서 냉각시킨 클로로포름 (2.62 ml) 중의 2,3-디플루오로-벤즈알데히드 옥심 (400 mg, 2.55 mmol)의 잘 교반한 부분 용액을 통해 30분 동안 염소 기체를 계속해서 통과시켰다. 과잉의 염소를 10분 동안 질소로 퍼징하여 제거하였다. 그 다음, 트리에틸아민 총 254 μl (1.80 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 여과하여 이미노일 클로라이드 반응물의 클로로포름 용액을 (여과액으로) 얻었다. 클로로포름 (3.2 ml) 중의 실시예 5, 단계 4의 표제 화합물 (1.51 g, 3.76 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (1.13 ml, 7.52 mmol)의 주변 온도 용액에 상기에 언급한 2,4-디플루오로벤조히드록시이미노일 클로라이드 용액을 모두 적가하였다 (발열 반응). 20분 동안 교반한 후, 10%의 묽은 탄산수소 나트륨 수용액 20 ml를 가하여 반응을 퀸칭시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 각각 20 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 연속하여 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (1.5 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출)하여 표제 화합물의 두 가지 (신 및 안티)의 옥심 이성질체를 무정형 고상물로 수득하였다.

덜 극성인 이성질체 (246 mg, 14% 수율)의 TLC R_f (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출; UV 검출):0.39.

MS m/z 485 (M+1).

더 극성인 이성질체 (164 mg, 9% 수율)의 TLC R_f (동일한 TLC 조건): 0.33;

MS m/z 485 (M+1).

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-2-(7-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

테트라히드로푸란 중의 단계 1의 모든 생성물의 샘플 (혼합된 옥심 이성질체; 410 mg, 0.85 mmol)의 잘 교반시킨 일부 용액에, 수소화 나트륨 (광유 중 60% 분산물 38 mg, 수소화 나트륨 0.96 mmol)을 몇 분에 걸쳐서 몇 번으로 나누어 가하였다. 무수 톨루엔 (2.22 ml)을 가하고, 이 반응물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 주변 온도에서, 먼저 에탄올 (178 μl)을 가하고, 이어서 아세트산 (33 μl)을 가하였다. 20분 동안 교반한 후, 물을 가하고, 30% 수산화 암모늄 수용액을 적가하여 pH를 10으로 조절하였다. 그런 다음, 이 혼합물을 각각 20 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (470 mg). 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 처음에는 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출하였으나, 점차 메탄올의 농도를 증가시켜 최종적으로 12:88 부피비로 용출함)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (180 mg, 46% 수율).

MS m/z 465 (M+1).

<실시예 34>

(7R,9aS)-트랜스-2-(6-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-2,4-디플루오로-N'-히드록시-N-메틸-N-{2-[2-메틸-5-(3-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-에틸}-벤즈아미딘

실시에 33, 단계 1의 방법으로, 2,4-디플루오로-벤즈알데히드 옥심 (325 mg, 2.1 mmol)으로부터 반응을 2,4-디플루오로벤조히드록시이미노일 클로라이드를 2.2 ml의 클로로포름 중의 계 내에서 제조하였다 (트리에틸아민 (207 μ l, 1.5 mmol)을 사용함). 상기에서와 같이, 과잉의 염소는 질소 퍼징으로 제거하였다. 상기 실시예에서와 같이, 2,4-디플루오로벤조히드록시이미노일 클로라이드를 클로로포름 (2.6 ml) 중의 실시예5/단계 4의 표제 화합물 (1.22 g, 3.1 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (927 μ l, 6.2 mmol) 용액에 적가하였다. 상기 실시예에서와 같이 후처리하여 1.12 g의 오일을 얻었다. 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:9 부피비로 용출)하여 2개의 이성질체 옥심을 무정형 고상물로 수득하였다.

덜 극성인 이성질체 (126 mg, 12% 수율)의 TLC R_f (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 1:9 부피비로 용출): 0.38;

MS m/z 485 (M+1).

더 극성인 이성질체 (218 mg, 21% 수율)의 TLC R_f (동일한 TLC 조건): 0.29;

MS m/z 485 (M+1).

단계 2

(7S,9aS)-트랜스-2-(6-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1의 모든 생성물의 샘플 (혼합된 옥심 이성질체) [및 수소화 나트륨 (광유 중 60% 분산물 30 mg, 수소화 나트륨 0.76 mmol), 무수 테트라히드로푸란 (0.60 ml), 및 무수 톨루엔 (1.75)의 시약/용매]을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 33, 단계 2의 일반적인 방법으로 제조하였다 (103 mg, 33% 수율, 무색 오일; 최종 정제에서 플래쉬 크로마토그래피; 실리카 겔 47-61 마이크론 메쉬; 초기에는 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 6:94 부피비로 용출하였으나, 점차 메탄올의 농도를 증가시켜 최종적으로 1:9의 부피비로 용출함)

MS m/z 465 (M+1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 159.1, 129.2, 123.2, 123.0, 121.4, 114.9, 113.0,

111.5, 111.2, 97.9, 97.5, 70.9, 60.6, 60.1, 58.8, 54.2, 54.1, 53.7, 48.3, 36.4, 29.0, 26.9, 23.4

ppm.

<실시에 35>

(7R,9aS)-트랜스-2-(6,7-디플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-2,3,4-트리플루오로-N'-히드록시-N-메틸-N-{2-[2-메틸-5-(3-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-에틸}-벤즈아미딘

실시에 33 및 34의 단계 1의 일반적인 방법으로, 2,3,4-트리플루오로-벤즈알데히드 옥심 (89 mg, 0.51 mmol)을 출발 물질로 사용하여 2,3,4-트리플루오로벤조히드록시이미노일 클로라이드의 클로로포름 용액 (530 μ l)을 계 내에서 제조하였다. 실시예 33 및 34의 단계 2의 일반적인 방법에 따라, 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]-운데스-7-엔 (223 μ l, 1.5 mmol)의 존재하에, 샘플을 모두 클로로포름 (51 μ l) 중의 실시예 5/단계 4의 표제 화합물 (300 mg, 0.75 mmol)과 반응시켰다. 상기 두 실시예에 언급한 바와 같이 후처리하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 12:88의 부피비로 용출)하여 단일 옥심 이성질체를 오일로 수득하였다 (105 mg, 41% 수율).

TLC R_f (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 12:88 부피비로 용출; UV 검출): 0.66.

MS m/z 503 (M+1);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 148.0, 140.2, 138.1, 129.1, 125.4, 121.4, 120.0

(2), 115.0, 113.2, 112.1, 112.0, 70.9, 61.1, 60.6, 58.7, 55.0, 54.1, 53.2, 47.8, 36.3, 28.7, 26.9,

23.4 ppm.

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-2-(6,7-디플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1의 모든 생성물 샘플 [및 수소화 나트륨 (광유 중 60% 분산물 9.4 mg, 수소화 나트륨 0.24 mol), 무수 테트라히드로푸란 (0.5 ml), 및 무수 톨루엔 (0.6 ml)의 시약/용매]을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 34 및 35의 단계 2의 일반적인 방법으로 제조하였다 (24 mg, 25% 수율, 무색 무정형 고상물; 최종 정제에서 플래쉬 크로마토그래피; 실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출).

TLC R_f (실리카 겔 판; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92 부피비로 용출; UV 검출): 0.28;

MS m/z 483 (M+1).

<실시예 36>

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7S,9aS)-시스-7-히드록시메틸-2,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로-1H-피리도[1,2-a]피라진-비스-히드로클로라이드 [1995년 5월 4일에 발행된 F. J. Urban의 EP 제646116호 참조]

이소프로필 에테르 (750 ml) 중의 (7S,9aS)-시스-7-히드록시메틸-2-(tert-부톡시카르보닐)-2,3,4,6,7,8,9,9a-옥타히드로-1H-피리도[1,2-a]피라진 (150 g, 0.56 mol)의 잘 교반하고 빙수조에서 냉각시킨 슬러리에 이소프로필 에테르 (900 ml) 중의 무수 염산 (61 g)의 용액을 천천히, 계속해서 가하되, 온도는 10°C 이하로 유지한다. 이 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반한 후, 무색 고상물을 여과하고 진공에서 건조하여 표제 화합물 비스-히드로클로라이드 염을 수득하였다 (정량 수율).

단계 2

(7S,9aS)-시스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일]-메탄올

피리딘 (17 ml) 중의 단계 1의 (비스-히드로클로라이드 염) 생성물 (5.70 g, 27.6 mmol) 및 3-클로로-5-플루오로-벤조[d]이속사졸 (5.83 g, 33.9 mmol)의 교반시킨 슬러리에 1,8-디아자-비스클로[5.4.0]운데스-7-엔 (13.6 ml, 90 mmol)을 가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 주변 온도에서 반응 혼합물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 100 ml)의 이상 혼합물과 격렬하게 혼합시켰다. 분리된 수층을 각각 50 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 다시 동부피의 물로 추출하고, 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다. 샘플을 모두 에틸 아세테이트:헥산의 1:4 혼합물을 50 ml씩 사용하여 연속하여 3회 처리하고, 상징액은 피펫으로 조심스럽게 제거한다. 마지막으로, 소량의 잔류 용매는 진공에서 제거하여 표제 화합물을 점성의 호박색 오일로 수득하였다 (3.13 g, 37% 수율).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160, 118.2, 117.9, 111.4, 111.3, 107.1, 67.9, 60.1, 58.3,

54.1, 53.7, 48.3, 34.3, 27.0, 26.4 ppm;

MS m/z 306 (M+1).

단계 3

(7S,9aS)-시스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-카르복스알데히드

메틸렌 클로라이드 (50 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (2.0 g, 6.5 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.62 ml, 26 mmol)의 잘 교반하고 빙수조로 냉각시킨 용액에, 디메틸술폭시드 (1.20 ml) 중의 피리딘-황트리옥시드 착물 (3.1 g, 1.95 mmol)의 슬러리를 온도가 10°C 이하로 유지되도록 하는 속도로 몇 번에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 물 (100 ml)을 가하고, 이 이상 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 분리된 수층을 각각 50 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 추출액 (4개)을 한 데 모으고, 이어서 각각 40 ml의 1 N 염산 수용액으로 3회 추출하였다. 분리된 산성의 수층을 3 N 수산화 나트륨 수용액을 가하여 pH를 10으로 올려 무색의 미세한 고상물이 침전되면 이것을 여과하여 단리하였다. 여과된 케이크를 모두 메틸렌 클로라이드 (350 ml)에 용해시키고, 얻어진 용액을 무수 황산 나트륨에서 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하여 오일을 얻었다 (1.8 g). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 3:97 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (750 mg, 38% 수율).

MS m/z 304 (M+1).

얇은 막 크로마토그래피 (TLC) R_f (아날테크 유니플레이트 (Analtech Uniplates)사제: 실리카겔 GF, 250 마이크론 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 4:96 부피비로 용출; UV 검출): 0.46.

단계 4

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-카르복스알데히드

메탄올 (15 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (750 mg, 2.47 mmol)의 용액에 고상 탄산 칼륨 (83 mg, 0.6 mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다 (따라서, 단계 3의 표제 화합물을 사용하여 7S를 7R로 위치 이성질화하는 효과가 있음). 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물/메틸렌 클로라이드 이상 혼합물 (각각 50 ml)에서 추출하였다. 분리된 수층을 각각 35 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다.

모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무정형 고상물로 수득하였으며 (602 mg, 80% 수율), 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

MS m/z 304 (M+1);

TLC R_f (상기 단계에 기재한 바와 동일한 조건): 0.25.

단계 5

(7R,9aS)-트랜스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리돌[1,2-a]피라진-7-일]-메탄올

잘 교반한 메탄올 (15 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (602 mg, 1.98 mmol)의 주변 온도 용액에 고상의 붕소수소화 나트륨 (75 mg, 1.98 mmol)을 5분에 걸쳐서 몇 번으로 나누어 가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 주변 온도에서 교반하고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 물/메틸렌 클로라이드 (각각 30 ml) 이상 혼합물에서 추출하였다. 분리된 수층을 각각 35 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조한 후 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였으며 (260 mg, 43% 수율), 이것은 실시예 8, 단계 1의 표제 화합물과 모든 면에서 동일하였다.

단계 6

(7R,9aS)-트랜스-메탄술폰산-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리돌[1,2-a]피라진-7-일-에스테르

잘 교반한, 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 생성물 (250 mg, 0.82 mmol) 및 트리에틸아민 (143 μ l, 1.03 mmol)의 빙수조에서 냉각시킨 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (70 μ l, 0.90 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 5°C에서 10분 동안 교반하였다. 빙수 냉각조를 치우고, 반응 혼합물이 가온되도록 10분 동안 둔 후, 10% 탄산수소 나트륨/메틸렌 클로라이드 (각각 30 ml)의 이상 혼합물과 격렬하게 혼합시켜 캔칭시켰다. 그런 다음 분리된 수층을 각각 15 ml의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무정형 고상물로 수득하였다 (300 mg, 95% 수율).

MS m/z 384 (M+1).

단계 7

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

N-메틸피롤리디논 (1.0 ml) 중의 3-(1-피롤리딘-1-일메틸)-페놀 [Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 20, 6, 571-574 (1985)] (139 mg, 0.78 mmol)의 용액에 수소화 나트륨 (광유 중 60% 분산물 38 mg, 수소화 나트륨 0.95 mmol)을 몇 분에 걸쳐 몇 번으로 나누어 가하였다. 주변 온도에서 10분 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 65°C에서 15분 동안 가열하였다. 무수 N-메틸피롤리디논 (2.5 ml) 중의 상기 단계의 (메실레이트) 표제 화합물 생성물 (300 mg, 0.78 mmol)의 용액을 가하고, 교반한 반응 혼합물을 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 주변 온도에서, 물 (50 ml)을 가하여 격렬하게 혼합하여 반응을 캔칭시켰다. 분리된 수층을 각각 5 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출액을 각각 30 ml의 물로 2회 추출하고 무수 황산 나트륨에서 건조하였다. 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (627 mg). 샘플을 모두 5 ml씩의 헥산으로 3회 연속 처리하되, 처리 후에는 상정액을 피펫으로 제거하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였으며 (312 mg, 86% 수율), 이것은 실시예 5, 단계 5의 (유리 염기) 표제 화합물과 모든 면에서 동일하였다.

<실시예 37>

(7R,9aS)-트랜스-3-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질}-3-아자-비시클로[3.2.2]노난

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-7-{3-(3-아자-비시클로[3.2.2]논-3-일메틸)-페녹시메틸}-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

빙수조에서 냉각시키고 교반한, 무수 메틸렌 클로라이드 중의 실시예 5, 단계 2의 표제 화합물 (600 mg, 1.6 mmol) 및 트리에틸아민 (278 μ l, 1.99 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (135 μ l, 1.75 mmol)를 가하고, 얻어진 반응 혼합물을 5 내지 20분 동안 교반한 후, 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 20 ml)를 가하여 캔칭시켰다. 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 20 ml 씩으로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출물을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시킨 후 잔류물을 아세토니트릴 (10 ml)에 용해시켰다. 3-아자비시클로[3.2.2]-노난 (알드리치 케미칼 컴퍼니사제, 597 mg, 4.78 mmol)을 가하고 이 반응 용액을 18시간 동안 50°C에서 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 혼합물 (각각 25 ml)로 추출하였다. 분리된 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 20 ml씩으로 3회 재추출하였다. 모은 유기 추출물을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다 (940 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 미크론 메쉬; 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 96:4 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 얻었다 (320 mg, 42% 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 154.5, 142.0, 128.9, 120.8, 114.3, 112.6, 79.6, 70.6, 62.7, 62.5, 60.7, 58.7, 54.7, 36.2, 30.4, 28.6, 28.3, 26.8, 25.8, 14.4 ppm;

MS m/z 484 (M+1)

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-3{옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시}-벤질}-3-아자-비시클로[3.2.2]나논 비스-히드로클로라이드

상기 단계의 표제 화합물 (320 mg, 0.66 mmol)을 5 ml의 클로로포름에 용해시켰다. 무수 염산의 디에틸 에테르 (포화된 것) 용액 (6 ml)을 가하고, 얻어진 용액을 18 시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 용

매를 제거하여 표제 화합물 (비스-히드로클로라이드 염)을 무색 무정형 포말로 얻었다 (정량 수율).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 160.5, 132.1, 131.4, 125.5, 118.7, 117.7, 70.4, 62.3, 60.5, 57.3, 51.0, 46.3, 42.0, 35.5, 29.5, 27.0(2), 25.4, 22.5 ppm

단계 3

(7R,9aS)-트랜스-3-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질}-3-아자-비시클로[3.2.2]나논

무수 피리딘(400 μl) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (410 mg, 0.91 mmol), 3-클로로-5-플루오로-1,2-벤조[d]이속사졸 (201 mg, 1.17 mmol), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (442 μl, 2.92 mmol)으로 구성된 반응 혼합물을 18시간 동안 90°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 혼합물 (각각 20 ml)과 잘 혼합하였다. 분리된 수층을 메틸렌 클로라이드 15 ml씩으로 3회 재추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축하여 오일을 얻었다 (415 mg). 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 3:97의 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로 얻었다 (69 mg, 15% 수율).

MS m/z 519(M+1).

<실시예 38>

(7R,9aS)-트랜스-2-{5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일}-7-[3-시스-옥타히드로-이소인돌-2-일메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-7-[3-옥타히드로-이소인돌-2-일메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르

무수 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중의 실시예 5, 단계 2의 표제 화합물 (600 mg, 1.6 mmol) 및 트리메틸아민 (279 μl, 2.0 mmol)의 빙수조에서 냉각 및 교반한 용액에 메탄 술폰일 클로라이드 (135 μl, 1.75 mmol)를 가하였다. 얻어진 반응 용액을 20분 동안 주변 온도에서 교반한 후, 10% 탄산 나트륨 수용액 (20 ml)을 가하여 (강렬하게 교반하면서) 반응을 캔칭시켰다. 분리된 수층을 신선한 메틸렌 클로라이드 25 ml씩으로 3회 반복하여 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축하여 얻은 잔류물을 아세토니트릴 (10 ml)에 용해시켰다. 시스-옥타히드로이소인돌 [Dunet, et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 906-909 (1956)] (550 mg, 4.4 mmol)을 가하고 반응 용액을 18시간 동안 55°C에서 가열하였다. 강렬하게 교반하면서 10% 탄산수소 나트륨 수용액 및 메틸렌 클로라이드 (각각 25 ml)을 가하여 반응을 캔칭시켰다. 분리된 수층을 동부피의 신선한 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축하여 오일을 얻었다 (870 mg). 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 7:93 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 오일로 얻었다(290 mg, 38% 수율).

MS m/z 484 (M+1).

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-7-[3-시스-옥타히드로-이소인돌-2-일메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-비스-히드로클로라이드

클로로포름 (6 ml) 중의 상기 단계의 표제 화합물 (260 mg)의 용액에 무수 염산의 디에틸 에테르 (포화용액, 6 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매/과잉 염산을 진공에서 제거하여 표제 화합물을 담갈색 무정형 포말로 얻었다 (정량 수율).

MS m/z 384 (M+1, 유리 염기).

단계 3

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-시스-옥타히드로-이소인돌-2-일메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

비스-히드로클로라이드 샘플을 모두 50% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌클로라이드 이상 혼합물 (각각 20 ml)에 용해시키고 분리된 유기층의 용매를 진공에서 제거 및 건조하여, 전단계의 표제 화합물의 유리 염기를 형성시켰다. 무수 피리딘 (250 μl) 중의 생성된 유리 염기 (253 mg, 0.55 mmol), 3-클로로-5-플루오로-벤조[d]이속사졸 (123 mg, 0.72 mmol), 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (271 μl, 1.79 mmol)의 반응 용액을 18시간 동안 90°C에서 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 10% 탄산수소 나트륨 수용액/메틸렌 클로라이드 (각각 40 ml) 이상 혼합물에 용해시켰다. 분리된 유기층을 신선한 메틸렌 클로라이드 20 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축하여 오일을 얻었다 (370 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 8:92의 부피비로 용출)한 후 에틸 아세테이트 4 ml에서 펄핑하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로 얻었다 (74 mg, 26% 수율).

MS m/z 519 (M+1).

<실시예 39>

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-피롤리딘-1일메틸]-페녹시메틸]-옥타히드로피리도[1,2-a]피라진

단계 1

(7R,9aS)-트랜스-(2,5-디플루오로-페닐)-[7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-일]-메탄올 옥심

실시에 34 및 35의 단계 1의 방법을 이용하되, 출발 물질로 2,5-디플루오로벤즈알데히드 옥심 (79 mg, 0.50 mmol), 염기로 트리에틸아민 (49 μ l, 0.35 mmol), 그리고 반응물로 염소 기체를 사용하여, 2,5-디플루오로벤조히드록시이미노일 클로라이드의 클로로포름 용액 (529 μ l)을 계 내에서 제조한 후, 실시에 34 및 35, 단계 2의 방법으로 실시에 5의 단계 4의 표제 화합물 (300 mg, 0.75 mmol)과 반응시켰다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 (223 μ l, 1.5 mmol) 및 클로로포름 (635 μ l)을 각각 염기와 반응 용매로 사용하였고, 반응은 주변 온도에서 18시간 동안 수행하였다. 반응 혼합물의 후처리는 실시에 33, 34 및 35에 기재된 바와 같이 수행하였으며, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 처음에는 메탄올/메틸렌 클로라이드 8:92의 부피비로 용출하고, 과정 동안 용출 용매 극성을 증가시켜 최종적으로 메탄올/메틸렌 클로라이드/진한 수산화 암모늄 수용액 = 20:79:1 부피비의 혼합물로 용출함)하여 표제 화합물 (신-, 안티-옥심 혼합물)을 무색 오일로 얻었다 (90 mg, 37% 수율).

MS m/z 485 (M+1).

단계 2

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진

단계 1의 전체 샘플 생성물(90 mg, 0.19 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (150 μ l)에서 교반하였다. 수소화 나트륨 (60% 수소화 나트륨 광유 분산물 17.8 mg; 수소화 나트륨 44 mmol), 톨루엔 (475 μ l), 및 무수 디메틸포름아미드 (500 μ l)를 가하고 반응 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 85°C에서 최종 4시간 동안 가열 반응의 시작시에, 그리고 2시간 반응 후에 수소화 나트륨 (60% 수소화 나트륨 광유 분산물 8.9 mg; 수소화 나트륨 각각 22 mmol)를 각각 두 번 추가로 가하였다. 에탄올 (39 μ l) 및 아세트산 (7.3 μ l)을 교반하면서 냉각된 혼합물에 가하였다. 그로부터 5분 후에 물(4 ml)을 조심스럽게 가하고 얻어진 혼합물을 메틸렌 클로라이드 10 ml씩으로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축하여 오일을 얻었다 (200 mg). 샘플을 모두 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 47-61 마이크로 메쉬; 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1:9의 부피비로 용출)하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 얻었으며 (50 mg, 58% 수율), 이것은 실시에 5의 단계 5의 표제 화합물과 모든 면에서 동일하였다.

<제조예 1>

3-클로로-벤조[d]이속사졸

이 반응물은 문헌 [H. Boshagen, Chem. Berichte, 100, 3326-3330 (1967)]에 기재된 방법으로 제조한다.

<제조예 2>

3-클로로-5-플루오로벤조[d]이속사졸

단계 1

5-플루오로-2-히드록시-벤조산 에틸 에스테르 [Buu-Hoi. et al., J. Org. Chem. 19, 1617-1619 (1954)]

무수 에탄올 (500 ml) 중의 5-플루오로살리실산 (50 g)의 용액에 진한 황산 (10 ml)을 조심해서 가하였다. 이 용액을 90°C에서 72시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 몇 번으로 나누어 가하여 정성의 잔류물을 염기성 (최종 pH = 9)으로 만들었다. 그런 다음, 이 용액을 각각 200 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 모든 유기 추출액을 무수 황산 나트륨에서 건조하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 정성의 무색 오일로 수득하였다 (정량 수율).

단계 2

5-플루오로-2,N-디히드록시-벤즈아미드 [A. Ostaszynski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim., 8, 591-597 (1960)]

물 (180 ml) 중의 히드록실아민 히드로클로라이드 (31.3 g, 0.45 mol)의 잘 교반한 용액에, 물 (360 ml) 중의 수산화 나트륨 (41.5 g, 1.04 mol)의 용액을 가하였다. 얻어진 용액에, 1,4-디옥산 (180 ml) 중의 단계 1의 표제 화합물 (55.4 g, 0.30 mol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 1,4-디옥산 용매를 진공에서 제거하고, 남아 있는 수용액은 진한 염산을 가하여 산성화 (pH 2로)시켰다. 얻어진 침전물을 여과하고, 여과된 케이크를 공기 중에서 건조하여 표제 화합물을 무색 무정형 고상물로 수득하였다 (정량 수율).

단계 3

3-히드록시-5-플루오로-벤조[d]이속사졸

테트라히드로푸란 (1.6 L) 중의 단계 2의 표제 화합물 (96 g, 0.56 mol)의 격렬하게 환류시킨 용액에 1,1'-카르보닐 디이미다졸 (183 g, 1.13 mol)의 테트라히드로푸란 (3.2 L)의 용액을 4시간에 걸쳐 천천히 흘려서 가하였다. 이 용액을 교반하면서 대기압에서 증류하여 용매를 제거하였다. 얻어진 오일성 잔류물을 빙수조에서 냉각시켰다. 물 (650 ml)를 천천히 가하고 (상당한 기체 발생), 이어서 진한 염산을 서서히 가하여 pH 2로 만들었다. 그런 다음, 이 혼합물을 18시간 동안 교반하여 과립상의 무색 고상물을 얻었다. 이것을 여과하고, 여과된 케이크를 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물을 무색 고상물로 수득하였다 (73 g, 85% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 델타 7.29-7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 1H) ppm.

단계 4

3-클로로-5-플루오로-벤조[d]이속사졸

단계 3의 표제 화합물 (1.68 g, 11 mmol)과 포스포스 옥시클로라이드 (2.46 ml, 26 mmol)의 혼합물에 피리딘 (979 μ l)을 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (15 ml)에 조심스럽게 가하였다. 5분 동안 교반한 후, 고상 침전물이 생기면 이것을 여과하였다. 여과된 케이크를 물 (5 ml)로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물을 갈색의 무정형 고상물로 수득하였다 (973 mg, 52% 수율).

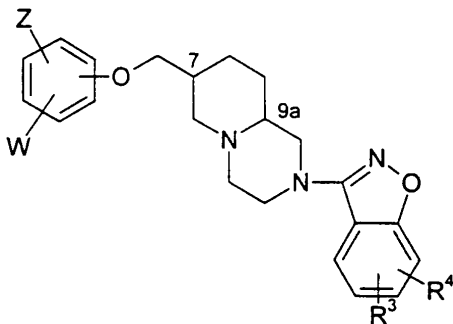
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (m, 2H), 7.72 (m, 1H).

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염.

<화학식 1>



상기 식 중에서,

R^3 , R^4 및 Z는 독립적으로 수소, 할로 (예, 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도), 임의로는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되는 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, 임의로는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되는 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)알콕시, 및 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)알콕시- $(\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬 (여기서, 알킬 잔기 각각은 임의로는 1 내지 3개의 불소 원자로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

W는 $-\text{CH}_2\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 (여기서, 알킬 잔기는 직쇄 또는 분지쇄임)이거나, 또는 W는 $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 이고;

여기서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 및 직쇄 또는 분지쇄 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알킬로부터 선택되거나;

R^1 및 R^2 는 이에 결합된 질소와 함께 NR^1R^2 의 질소 외에 임의로는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 포화 또는 불포화된 비방향족 4원 내지 7원 모노시클릭 또는 7원 내지 10원 비시클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로원자는 독립적으로 산소, 질소 및 황으로부터 선택되고, 고리 탄소 원자 중 1 내지 3개 또는 고리 질소 원자 중 1개는 임의로 및 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬, 직쇄 또는 분지쇄 ($\text{C}_1\text{-C}_4$)알콕시, 직쇄 또는 분지쇄 ($\text{C}_1\text{-C}_3$)알킬- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 시클로알킬, 히드록시, 아미노, 시아노, 할로, 아릴-(직쇄 또는 분지쇄 ($\text{C}_1\text{-C}_3$)알킬) 또는 헤테로아릴-(직쇄 또는 분지쇄 ($\text{C}_1\text{-C}_3$)알킬) (여기서, 상기 아릴은 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 헤테로아릴은 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피라지닐, 산놀리닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택됨)으로 치환되고,

단, NR^1R^2 로 형성된 임의의 고리 중에는: (a) 1개를 넘는 고리 산소 원자가 있을 수 없고; (b) 임의의 고리 질소 원자에 직접 결합된 히드록시, 알콕시, 알콕시메틸, 시아노, 아미노 또는 알킬아미노 잔기가 있을 수 없고; (c) 다른 고리 탄소에 이중 결합된 고리 탄소 및 방향족 고리계의 일부는 고리 산소 원자 또는 고리 질소 원자에 결합될 수 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, 7R,9aS-트랜스 또는 7S,9aS -시스의 순수한 입체화학 배열을 갖는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

(7R,9aS)-트랜스-1-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질}-아제티딘-3-올;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-모르폴린-4-일메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-1-(3-{1-[2-(벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노)-에틸]-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시}-벤

질)-아제티딘-3-올;

(7R,9aS)-트랜스-2-(4-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]피롤리딘-3,4-디올;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-메틸-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-메톡시-5-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로-3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-페녹시메틸)-2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필메틸-아민;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로프로필-아민;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-시클로헥실-아민;

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3-올;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2,5-디메틸-[피롤리딘-1-일메틸]-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진];

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-[3-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일메틸)-페녹시메틸]-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3,4-디올;

(7S,9aS)-시스-1-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-피롤리딘-3-올;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질]-이소부틸-아민;

(7S,9aS)-시스-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-{2-[2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-피페리딘-1-일]-에틸}-아민;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(2-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R,9aS)-트랜스-2-(7-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R,9aS)-트랜스-2-(6-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R,9aS)-트랜스-2-(6,7-디플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7R,9aS)-트랜스-3-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤질}-3-아자-비시클로[3.3.2]노난; 및

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-7-[3-시스-옥타히드로-이소인돌-2-일메틸]-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

치료 유효량의 제1항의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약물 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료용 제약 조성물.

청구항 5

치료 유효량의 제1항의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태의 치료용 제약 조성물.

청구항 6

치료 유효량의 제1항의 화합물을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약물 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 7

치료 유효량의 제1항의 화합물을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 8

세로토닌 수용체 길항 또는 작용 유효량의 제1항의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약물 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태 치료를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

세로토닌 수용체 길항 또는 작용 유효량의 제1항의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 10

세로토닌 1A 수용체 길항 또는 작용 유효량, 또는 세로토닌 1D 수용체 길항 유효량의 제1항의 화합물을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약물 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 11

세로토닌 1A 수용체 길항 또는 작용 유효량, 또는 세로토닌 1D 수용체 길항 유효량의 제1항의 화합물을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료될 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 12

a) 제약상 허용가능한 담체;

b) 제1항의 화합물; 및

c) 5-HT 재흡수 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 상태 또는 질환의 치료용 제약 조성물.

청구항 13

- a) 제1항의 화합물; 및
- b) 5-HT 재흡수 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 치료 또는 예방이 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 5-HT 재흡수 억제제가 세르트랄린 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 5-HT 재흡수 억제제가 세르트랄린 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 방법.

청구항 16

- a) 제1항의 화합물; 및
- b) 5-HT 재흡수 억제제 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약품 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 17

- a) 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및
- b) 제1항의 5-HT_{1D} 길항 화합물을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료 또는 예방할 수 있는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 18

- a) 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및
- b) 제1항의 5-HT_{1D} 길항 화합물을 치료가 필요한 포유류에게 투여하는 것을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약품 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 19

- a) 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및
- b) 제1항의 5-HT_{1D} 길항 화합물을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 세로토닌성 신경전달을 변조함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 상태의 치료용 제약 조성물.

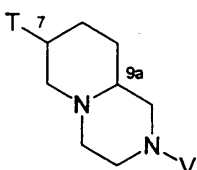
청구항 20

- a) 5-HT_{1A} 작용제 또는 길항제 또는 그의 제약상 허용가능한 염; 및
- b) 제1항의 5-HT_{1D} 길항 화합물을 포함하며, 활성 화합물의 양은 질환 또는 상태의 치료에 유효한 배합이 되도록 한, 포유류에 있어 고혈압, 우울증, 일반화된 불안증, 공포증, 외상후 스트레스 증후군, 회피적 인격 장애, 조루, 섭식 장애, 비만증, 화학약품 의존증, 송이두통, 편두통, 통증, 알츠하이머 질환, 강박성 장애, 공황 장애, 기억 장애, 파킨슨 질환, 내분비 장애, 혈관경련, 소뇌성 운동실조증, 위장관 장애, 정신분열증의 음성 증후군, 월경전 증후군, 섬유근통 증후군, 긴장성 실금, 투렛 증후군, 발모벽, 도벽, 남성 음위, 암, 만성 발작성 편두통 및 두통으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 치료용 제약 조성물.

청구항 21

화학식 G의 화합물.

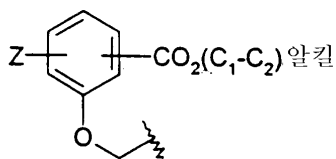
〈화학식 G〉



상기 식 중에서,]

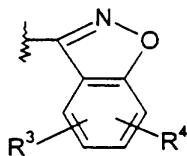
9a 위치에서의 입체화학은 (7R,9aS)-트랜스 또는 (7S,9aS)-시스 중 하나이고,

T는 HOCH₂-, HC(=O), H₃CO₂SOCH₂-, -CH₂NR¹R², 직쇄 또는 분지쇄 (C₁-C₆)알콕시, 및



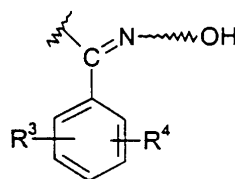
되고;

(여기서, Z는 화학식 1의 화합물의 기 정의에서와 같음)으로부터 선택



V는 수소, t-부톡시카르보닐, 화학식

(여기서, R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 클



로, 플루오로, 메틸 및 메톡시로부터 선택됨) 및 화학식

(여기서, R³ 및 R⁴

는 상기 정의된 바와 같고, 옥시미노 잔기는 신(syn), 안티(anti) 또는 신과 안티 이성질체의 혼합물일 수 있음)의 기로부터 선택된다.

청구항 22

제21항에 있어서,

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-메톡시카르보닐페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-히드록시메틸페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-3-(3-피롤리딘-1-일메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-퀴나졸리진디히드로클로라이드 및 그의 미네랄 비스-염;

(7R,9aS)-트랜스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도-[1,2-a]피라진-7-일]-메탄올;

(7S,9aS)-트랜스-3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-벤조산 메틸 에스테르;

(7R,9aS)-트랜스-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-페닐}-메탄올;

(7R,9aS)-트랜스-{3-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시]-페닐}-메탄올 메탄 술포네이트;

(7S,9aS)-시스-7-(3-메톡시카르보닐-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-{2-[5-(3-히드록시메틸-페녹시메틸)-2-메틸-피페리딘-1-일]에틸}-메틸-카르방산 tert-부틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-[3-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-페닐]-메탄올;

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조산 메틸 에스테르;

(7S,9aS)-시스-[4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-페닐]-메탄올;

(7S,9aS)-시스-2-벤조[d]이속사졸-3-일-7-(4-클로로메틸-페녹시메틸)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진;

(7S,9aS)-시스-2-{1-[2-(벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아미노)-에틸]-6-메틸-피페리딘-3-일메톡시}-벤조니트릴;

(7S,9aS)-{2-[5-(2-아미노메틸-페녹시메틸)-2-메틸-피페리딘-1-일]-에틸}-벤조[d]이속사졸-3-일-메틸-아민;

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤조니트릴;

(7S,9aS)-시스-4-(2-벤조[d]이속사졸-3-일-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일메톡시)-벤질아민;

(7S,9aS)-시스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일]-메탄올;

(7S,9aS)-시스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-카르복스알데히드;

(7R,9aS)-트랜스-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-카르복스알데히드;

(7R,9aS)-트랜스-[2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일]메탄올;
및

(7R,9aS)-트랜스-메탄술폰산-2-(5-플루오로-벤조[d]이속사졸-3-일)-옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-7-일-에스테르로부터 선택되는 화합물.