(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월25일
(11) 등록번호 10-1422725
(24) 등록일자 2014년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0106962
(22) 출원일자 2011년10월19일
심사청구일자 2011년10월19일
(65) 공개번호 10-2013-0042847
(43) 공개일자 2013년04월29일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100016366 A

(73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(72) 발명자
이규양
대전 유성구 어은로 57, 132동 605호 (어은동, 한빛아파트)
임채조
대전광역시 유성구 테크노중앙로 32, 한화A 1007-1404 (관평동, 대덕테크노벨리)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 **신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 프탈라지논 유도체 및 그의 MCH 수용체-1 관련 질환에 대한 치료학적 용도에 관한 것이다. 본 발명에 의한 신규한 프탈라지논 유도체는 MCH(멜라닌 농축 호르몬) 수용체에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH가 MCH 수용체에 결합함으로써 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

(72) 발명자

서지희

대전 유성구 어은로 57, 116동 802호 (어은동, 한빛아파트)

김수희

대전광역시 유성구 신성남로95번길 8, 203호 (신성동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2010K000742
부처명	교육과학기술부
연구사업명	21세기프론티어연구개발사업
연구과제명	MCH 수용체 조절에 의한 비만치료제 후보물질 창출
기 여 율	1/2
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2010.04.01 ~ 2011.03.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

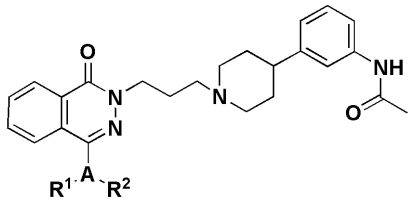
과제고유번호	KK-1003-D0
부처명	산업기술연구회
연구사업명	기관고유사업
연구과제명	대사증후군 치료제 개발 연구
기 여 율	1/2
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2010.01.01 ~ 2010.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

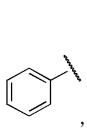
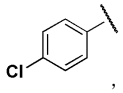
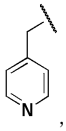
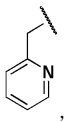
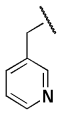
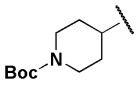
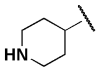
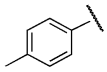
하기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

A는 탄소(C), 질소(N), 산소(O), 황(S) 및 설폰(SO_2)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고,

이때, 상기 A가 O, S 또는 SO_2인 경우, R^2는 부재이고;

상기 A가 N인 경우, R^1 및 R^2는 함께 비치환 또는 클로로, 플루오로, 브로모, 옥소, 카르복시, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 아미노 및 t-부톡시카보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되는 피롤리딘, 몰폴린, 싸이오몰포린, 피페리딘 또는 피페라진을 형성할 수 있다).

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 유도체는:

(1) 4-벤질-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(2) 4-(4-클로로벤질)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(3) 4-[2-(피리딘-4-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(4) 4-[2-(피리딘-2-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(5) 4-[2-(피리딘-3-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(6) 4-(4-클로로페녹시)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(7) 4-[[1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]옥시]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(8) 4-[피페리딘-4-일옥시]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(9) 4-[(4-클로로페닐)싸이오]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(10) 4-페닐설포닐-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(11) 4-[(4-메틸페닐)설포닐]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(12) 4-[(4-클로로페닐)설포닐]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(13) 4-[(4-클로로페닐)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(14) 4-[(피리딘-4-일)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(15) 4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(16) 4-사이클로헥실아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(17) 4-[메틸(페닐)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(18) 4-다이에틸아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(19) 4-다이프로필아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(20) 4-다이아이소부틸아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(21) 4-(피롤리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(22) 4-(몰포린-4-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(23) 4-(싸이오몰포린-4-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(24) 4-(피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(25) 4-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(26) 4-(3-메틸피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(27) 4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(28) 4-(4-클로로피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(29) 4-[4-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(30) 4-(피페라진-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(31) 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(32) 4-[4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(33) 4-[4-카르복시피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(34) 4-[3-(에톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(35) 4-[3-카르복시피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

(36) 4-[[4-(t-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논; 및

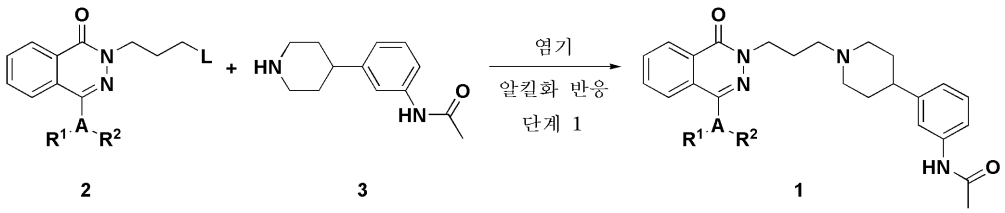
(37) 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 유기용매 및 염기 하에서 화학식 3으로 표시되는 피페리딘 화합물과 알킬화 반응을 시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제1항의 신규한 프탈라지논 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



2 3 1

(상기 반응식 1에서 A, R^1 및 R^2는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기로써, 메실레이트, 토실레이트 또는 할로겐이다).

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 MCH(Melanin Concentrating Hormone) 수용체-1 길항제인 것을 특징으로 하는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 또는 제3항의 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 MCH(Melanin Concentrating Hormone) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 또는 제3항의 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 MCH(Melanin Concentrating Hormone) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 9

삭제

명 세 서

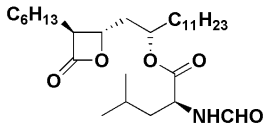
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

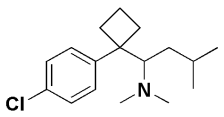
배 경 기 술

[0002] 최근 현대화에 따른 유전적, 환경적, 정신적 요인 등에 의해 인체 내 에너지밸런스 변화와 더불어 생활습관 변화와 산업화 등으로 인해 비만인구가 급속하게 증가하는 추세이다. 이러한 비만과 과체중은 심장질환, 뇌졸중, 타입-2형 당뇨병, 호흡기 질환, 특정 암 같은 합병증의 위험이 크므로 인해 심각한 사회적 문제로 대두 되고 있다.

[0003] 비만과 관련해서 췌장 및 소화기계에서 분비되는 리파아제를 억제하는 제니컬(Xenical™)과 세로토닌 재흡수를 억제하는 리덕틸(Reductil™) 등의 비만 치료제가 현재 시판되고 있으나 항 비만 효과가 낮고 부작용이 높은 단점으로 사용이 제한되는 문제점이 있다(Trisha Gura, Science 2003, 299, 849-852).

[0004] 

제니컬



리덕틸

[0005] 비만은 복잡한 여러 신경계와 에너지 대사작용을 통해 발병이 되며, 다양한 호르몬 및 펩티드들이 이를 조절하는데 관여되고 있다. 최근 비만 치료제의 개발은 이러한 체중조절에 관련된 새로운 펩티드를 규명하고 이들 작용기전을 이용하여 새로운 비만치료제를 개발하는데 초점을 두고 있다. 식욕조절에 관련된 주요 신경펩타이드 타겟들 중, MCH 수용체-1 길항제(melanin concentrating hormone receptor-1 antagonist)가 식욕 및 에너지 조절 기능에 중요한 역할을 한다고 알려지면서, 비만 치료의 유망한 타겟으로 연구가 진행중에 있다.

[0006] MCH(melanin concentrating hormone)는 19개의 아미노산으로 구성된 환상 펩티드이며 모든 포유 동물에 동일하다. 주로 뇌의 외측 시상하부와 불확핵(zona incerta)에서 주로 발현되며, MCH 뉴런은 뇌의 다른 지역에도 널리 분포되어 있는데 주로 음식섭취와 에너지 밸런스를 조절한다고 알려져 있다. MCH는 고아(orphan) G-단백질 연결 수용체의 SLC-1(somatostatin-like receptor, GPR 24)로 알려져있는 수용체에 결합하고 활성화 시킨다고 알려져 있다. 이 MCH는 두 가지 종류로 알려져 있다. 하나는 7TM GPCR(seven transmembrane G-protein-coupled receptor)의 하나인 MCH R-1으로서, 설치류와 사람에 동시에 존재한다. 다른 하나는 MCH-R2로서 사람에게만 존재한다. 이는 설치류에는 발견되지 않아 음석섭취와 에너지 밸런스에 관한 MCH-R2의 역할은 연구하는 동물 모델이 없어 연구에 어려움이 있다.

[0007] 동물모델을 대상으로 MCH의 기능을 연구한 결과, 금식 시킨 쥐에서 MCH mRNA가 표준형 쥐 및 렙틴 결핍인 ob/ob 쥐 보다는 3배 더 증가했다. 그리고 MCH를 쥐(rat)의 뇌심실을 통해(icv) 직접 주입하면 과식증 및 중간 정도의 비만을 야기 한다(D. Qu., et al., Nature, 380(6571), 243-7, 1996] 참조). MCH 유전자를 과발현하는 형질전환(transgenic) 쥐는 비만 및 과식증 유발과 인슐린 내성이며 유발된 비만을 다이어트 시키기 쉽다. MCH-R1유전자를 생성하지 않는 형질전환된 쥐는 안정시 대사율이 비교적 증가하기 때문에 말랐고 저탐식증을 나타낸다. MCH-R1 유전자가 녹아웃(knockout)된 쥐는 고지방 식이-유발된 비만에 내성이 있으며, 야생의 상응하는 마우스보다 가볍다([A. L. Handlon and H. Zhou, J. Med. Chem. 49, 4017-22, 2006] 참조).

[0008] 한편, MCH 효과를 매개하는 GPCR(G-protein coupled receptor) 중의 하나인 MCH 수용체-1 길항제가 음식물 섭취를 조절할 뿐만 아니라 우울증 또는 불안증을 치료하는데 유용할 것이라는 연구결과([B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조), 및 MCH 수용체-1 길항제를 처리한 동물이 상당량의 체중감소를 나타내며 식욕감퇴 효과 이외에도 불안제거 효과와 항우울 효과를 제공한다는 연구 결과도 보고되었다(문헌 [B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조). 또한, MCH 수용체-1 길항제는 비만, 우울증, 불안증 치료 이외에도 당뇨병, 대사장애에도 효과가 있음이 밝혀졌다(문헌 [D. S. Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386, 2001] 참조).

[0009] MCH 수용체-1 길항제와 관련해서, 다국적 제약회사가 경구 투여, CNS 침투, 그리고 in vivo 체중감소 효과를 보여주는 다양한 골격을 가진 치료후보 물질 개발을 하고 있는 중에 있으나, 여러 가지 PK 프로파일 문제, hERG 결합 문제들로 인해 본격적인 임상연구는 이루어 지지 않고 있는 실정이다.

[0010]

[0011] 이에, 본 발명자들은 MCH 수용체에 길항 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 노력하던 중, 특정 구조의 프탈라지논 유도체가 MCH 수용체의 길항제로 작용함으로써, 비만과 같은 MCH 관련 질환의 예방 및 치료제로 사용

될 수 있다는 것을 밝히고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) 1. Trisha Gura, Science 2003, 299, 849-852

(비특허문헌 0002) 2. D. Qu., et al., Nature, 380(6571), 243-7, 1996

(비특허문헌 0003) 3. A. L. Handlon and H. Zhou, J. Med. Chem. 49, 4017-22, 2006

(비특허문헌 0004) 4. B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002

(비특허문헌 0005) 5. D. S. Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386, 2001

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 신규한 프탈지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 프탈라지논 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 길항제를 제공하는 것이다.

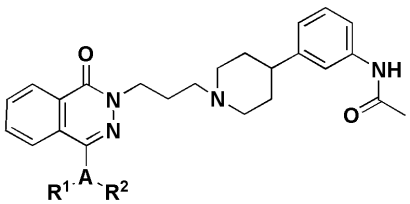
[0016] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 관련 질환의 예방 또는 예방용 건강식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0019] [화학식 1]

[0020] 

[0021] (상기 화학식 1의 A, R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0022] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0023] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 길항제를 제공한다.

[0024] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0025] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

을 유효성분으로 함유하는 MCH 관련 질환의 예방 또는 예방용 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

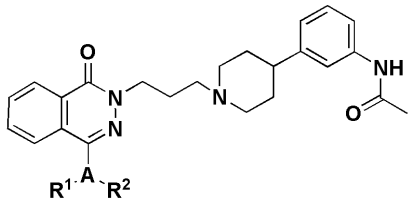
[0026] 본 발명에 의한 신규한 프탈라지논 유도체는 MCH(멜라닌 농축 호르몬) 수용체에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH가 MCH 수용체에 결합함으로써 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0028] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈지논 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 1

[0029] 

[0030] 상기 화학식 1에서,

[0031] A는 탄소(C), 질소(N), 산소(O), 황(S) 및 설폰(SO_2)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종이고;

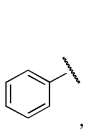
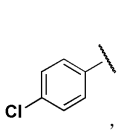
[0032] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬; 비치환이거나 할로겐, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 아릴; 비치환이거나 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬; 비치환이거나 할로겐, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 헤테로아릴 C_1-C_4 직쇄 알킬이고, 이때, 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하고;

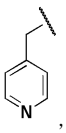
[0033] 이때, 상기 A가 O, S 또는 SO_2인 경우, R^2는 부재이고; 및

[0034] R^1 및 R^2는 함께 비치환 또는 할로겐, 옥소(=O), 카르복실, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬옥시카보닐, 아미노 및 t-부틸옥시카보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상으로 치환된 C_5-C_7의 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 이때, 상기 헤테로시클로알킬은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함한다.

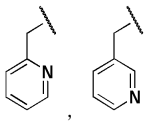
[0035] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

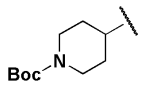
[0036] A는 탄소(C), 질소(N), 산소(O), 황(S) 및 설폰(SO_2)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종이고;

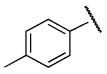
[0037] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸,  , 

, 

,







로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고, 이때, 상기 A가 O, S 또는 SO_2인 경우, R^2는 부재이고; 및

[0038] R^1 및 R^2는 함께 비치환 또는 클로로, 플루오로, 브로모, 옥소, 카르복시, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 아미노, t-부톡시카보닐아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상으로 치환된 피롤리딘, 몰폴린, 싸이오몰포린, 피페리딘 또는 피페라진을 형성한다.

[0039] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다.

[0040] (1) 4-벤질-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0041] (2) 4-(4-클로로벤질)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0042] (3) 4-[2-(피리딘-4-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0043] (4) 4-[2-(피리딘-2-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0044] (5) 4-[2-(피리딘-3-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0045] (6) 4-(4-클로로페녹시)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0046] (7) 4-[[1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]옥시]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0047] (8) 4-[피페리딘-4-일옥시]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0048] (9) 4-[(4-클로로페닐)싸이오]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0049] (10) 4-페닐설포닐-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0050] (11) 4-[(4-메틸페닐)설포닐]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0051] (12) 4-[(4-클로로페닐)설포닐]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0052] (13) 4-[(4-클로로페닐)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0053] (14) 4-[(피리딘-4-일)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0054] (15) 4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0055] (16) 4-사이클로헥실아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0056] (17) 4-[메틸(페닐)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0057] (18) 4-다이에틸아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0058] (19) 4-다이프로필아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0059] (20) 4-다이아이소부틸아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0060] (21) 4-(피롤리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0061] (22) 4-(몰포린-4-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0062] (23) 4-(싸이오몰포린-4-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0063] (24) 4-(피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0064] (25) 4-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0065] (26) 4-(3-메틸피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0066] (27) 4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0067] (28) 4-(4-클로로피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0068] (29) 4-[4-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0069] (30) 4-(피페라진-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0070] (31) 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0071] (32) 4-[4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0072] (33) 4-[4-카르복시피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0073] (34) 4-[3-(에톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

[0074] (35) 4-[3-카르복시피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논;

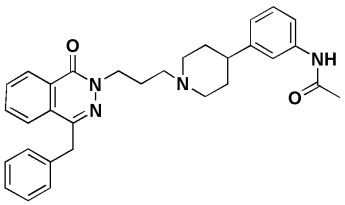
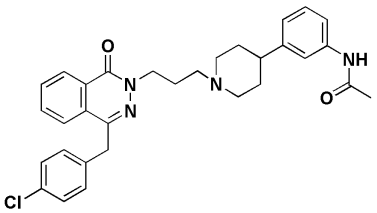
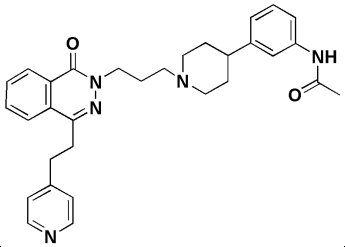
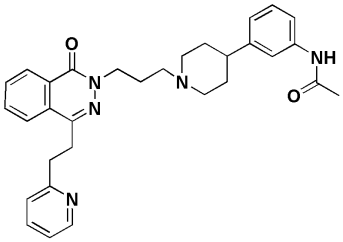
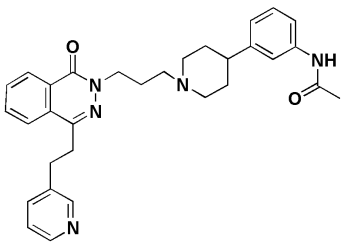
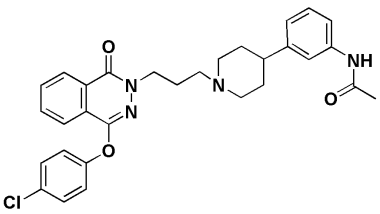
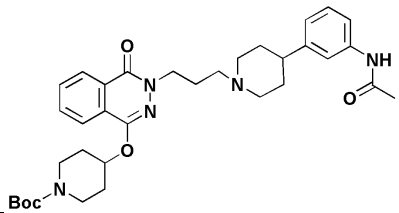
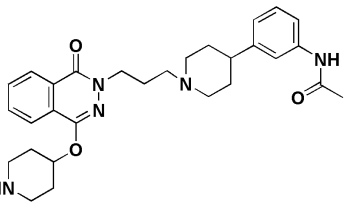
[0075] (36) 4-[[4-(t-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논; 및

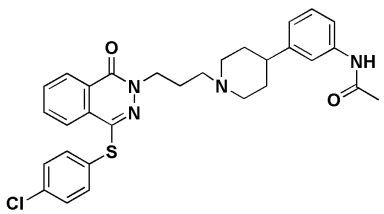
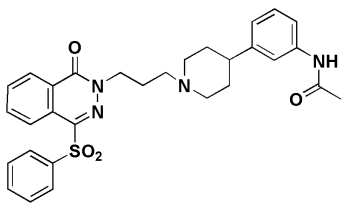
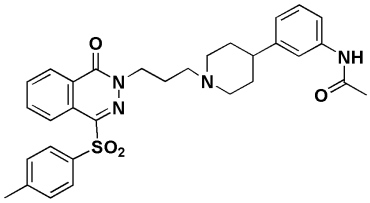
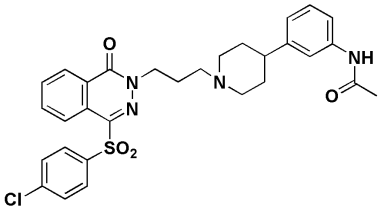
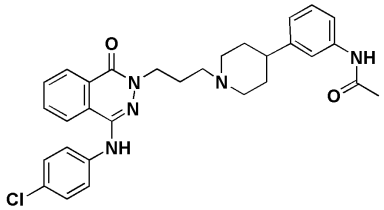
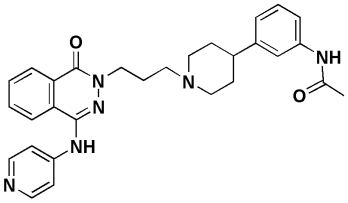
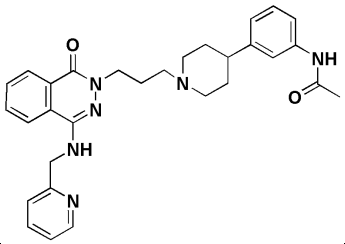
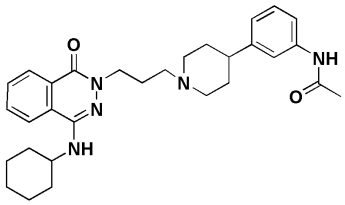
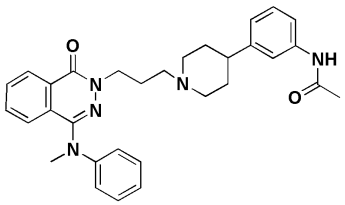
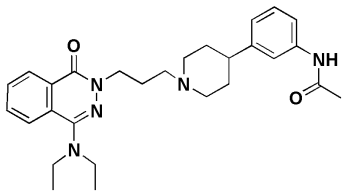
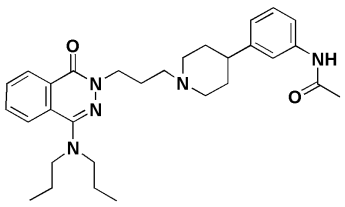
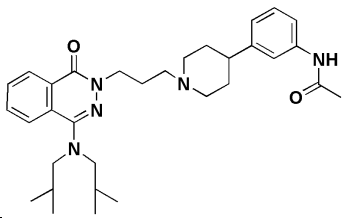
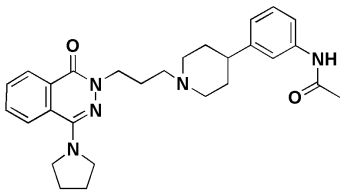
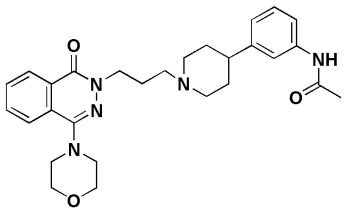
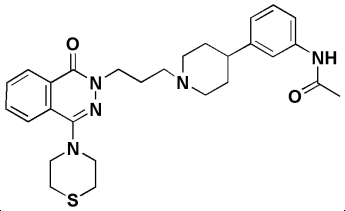
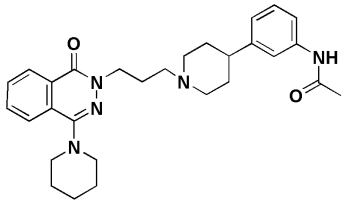
[0076] (37) 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논.

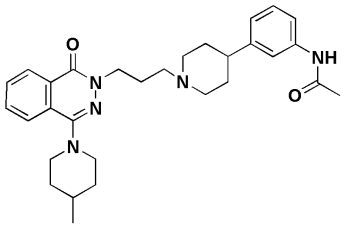
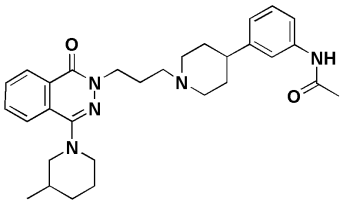
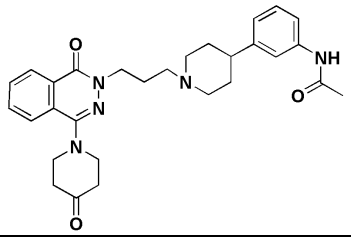
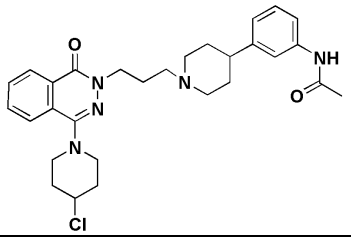
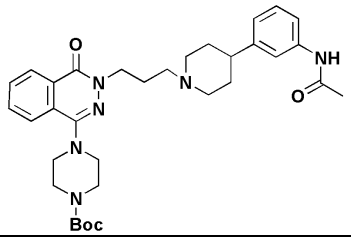
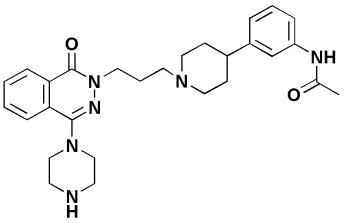
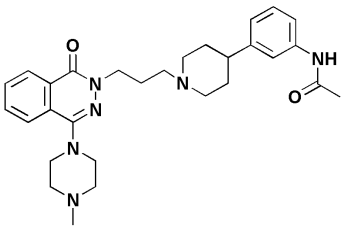
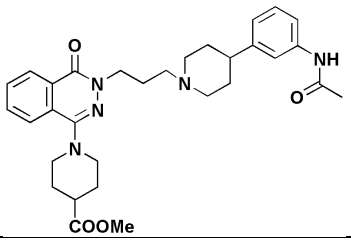
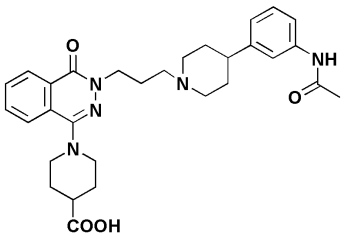
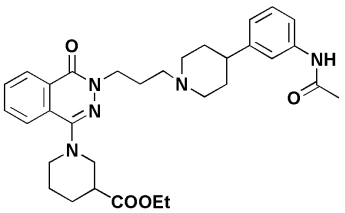
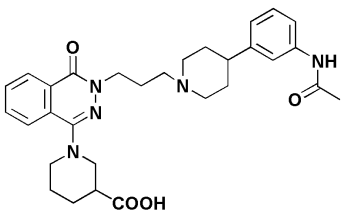
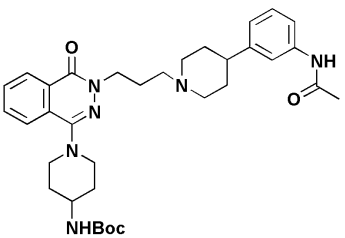
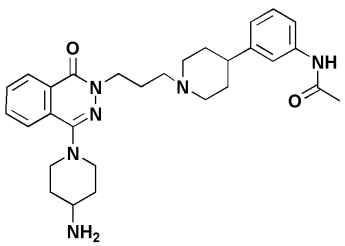
[0077] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체의 바람직한 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0078]

실시예	구조식	실시예	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37			

[0079] 본 발명의 화학식 1의 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와

같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0080] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

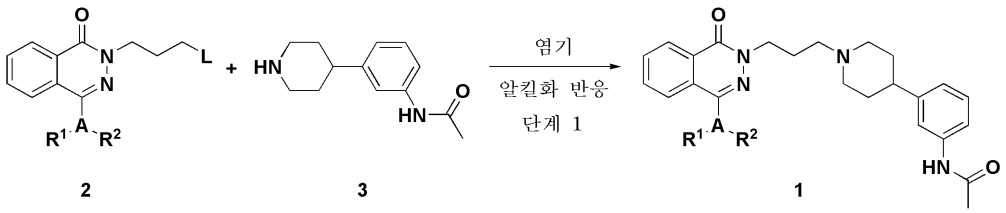
[0081] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0082] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 프탈라지논 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0083] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0084] 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물을 유기용매 및 염기 하에서 화학식 3으로 표시되는 피페리딘 화합물과 알킬화 반응을 시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함한다:

[0085] [반응식 1]



2 3 1

[0086]

[0087] (상기 반응식 1에서 A, R^1 및 R^2는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기로써, 메실레이트, 토실레이트 또는 할로겐이다).

[0088] 구체적으로, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 유기용매 및 염기 하에서 화학식 3으로 표시되는 피페리딘 화합물과 알킬화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0089] 이때, 사용가능한 용매는 테트라하이드로퓨란; 다이옥산; 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄 등을 포함하는 에테르용매; 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올을 포함하는 저급 알코올; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세토나이트릴; 물(H2O) 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

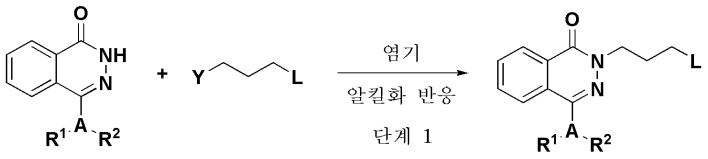
[0090] 또한, 상기 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기; 또는 소듐하이드록사이드, 소듐카보네이트, 포타슘카보네이트, 세슘카보네이트, 소듐하이드라이드 등의 무기염기를 당량 또는 과량으로 사용할 수 있다.

[0091] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 과정을 수행하고 추가적으로 컬럼크로마토그래피를 수행하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0092] **제법 1**

[0093] 본 발명의 반응식 1에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 유기용매 및 염기 하에서 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 알킬화 반응을 수행함으로써 얻을 수 있다:

[0094] [반응식 2]



[0095] 4 5 2

[0096] (상기 반응식 2에서 A, R^1 및 R^2는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기로써, 메실레이트, 토실레이트 또는 할로겐이며; Y는 할로겐이다).

[0097] 이때, 사용가능한 용매는 테트라하이드로퓨란; 다이옥산; 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄 등을 포함하는 에테르용매; 디메틸포름아미드(DMF); 디메틸설폭사이드(DMSO); 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0098] 또한, 상기 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기; 또는 소듐하이드록사이드, 소듐카보네이트, 포타슘카보네이트, 세슘카보네이트, 소듐하이드라이드 등의 무기염기를 당량 또는 과량으로 사용할 수 있다.

[0099] 구체적으로, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 디메틸포름아미드(DMF)에 녹인 후, 소듐하이드라이드(NaH)를 첨가하고, 화학식 5로 표시되는 화합물을 첨가한 후, 상온에서 2 내지 4시간 동안 알킬화반응을 수행한다.

[0100] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 과정을 수행하고 추가적으로 컬럼크로마토그래피를 수행하여 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

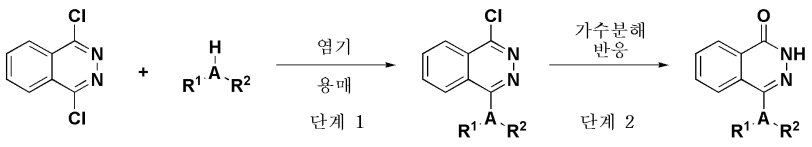
[0101] **제법 2**

[0102] 본 발명의 상기 반응식 2에 있어서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물은 하기와 같은 방법으로 제조될 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

[0103] 본 발명에 따른 반응식 2에 포함되는 화학식 4에서 A가 N, O, S 또는 SO_2인 경우, 4-a로 표시되는 유도체의 제조방법은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 화학식 6으로 표시되는 화합물과 화학식 7로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0104] 화학식 8로 표시되는 화합물을 가수분해반응을 수행하여 화학식 4-a로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0105] [반응식 3]



[0106] 6 7 8 4-a

[0107] (상기 반응식 3에서 A는 N, O, S 또는 SO_2이고, R^1 및 R^2은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0108] 본 발명에 따른 제법에 있어서,

[0109] 상기 단계 1은 화학식 6으로 표시되는 화합물과 화학식 7로 표시되는 화합물을 염기 및 유기용매 하에서 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0110] 이때 사용가능한 유기용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0111] 또한, 상기 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로-[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 등의 유기염기 또는 NaH, NaOH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 등의 무기염기를 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0112] 구체적으로, 화학식 7로 표시되는 화합물을 테트라하이드로퓨란 용매에 녹인 후, 화학식 6으로 표시되는 화합물 첨가하고, 0 ℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 반응시켜 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0113]

[0114] 또한, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 염기 또는 산을 첨가하여 가수분해 반응시켜 화학식 4-a로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0115] 이때, 사용가능한 유기용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 같은 알코올계 용매, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드, 아세토나이트릴, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0116] 또한, 염기로 NaOH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 등의 무기염기를 사용하거나, 산으로 아세트산, 염산, 황산, 메탄설폰산의 산으로부터 선택하여 사용할 수 있는데 무기염기를 사용하는 것이 바람직하다.

[0117] 상기 염기 또는 산은 당량 또는 과량 사용할 수 있다.

[0118] 구체적으로, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물을 에탄올에 녹인후, 염기를 1 내지 10 당량을 첨가한 후, 1 내지 5시간 동안 가열환류시켜 화학식 4-a로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0119] 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 길항제를 제공한다.

[0120] 본 발명에 따른 프탈라지논 유도체는 MCH 수용체-1 결합 억제 활성을 측정한 결과, MCH 수용체-1에 대한 길항작용을 하는 효과가 매우 우수하므로 MCH 수용체-1 길항제로 유용하게 사용될 수 있다(실험예 1 참조).

[0121] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0122] 상기 MCH 수용체-1 관련 질환으로는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증을 포함할 수 있다.

[0123] MCH 효과를 매개하는 GPCR(G-protein coupled receptor) 중의 하나인 MCH 수용체-1 길항제는 우울증 또는 불안증을 치료효과([B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조), 체중감소를 나타내며 식욕감퇴 효과(문헌 [B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조)뿐만 아니라, 당뇨병, 대사장애에도 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(문헌 [D. S. Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386, 2001] 참조).

[0124] 이에, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체는 MCH 수용체-1 결합 억제 활성을 측정한 결과, 본 발명에 따른 실시예 1, 2, 6, 10, 12, 13, 16, 23, 24의 화합물이 IC_{50} 값이 50 nM 이하 농도에서 MCH 수용체-1에 대하여 길항작용을 하는 것으로 확인되었으며, 특히, 본 발명의 실시예 23의 화합물은 IC_{50} 값이 5 nM로 매우 우수한 MCH 수용체-1에 대한 길항작용을 하는 효과를 나타내는 것을 알 수 있다(실험예 1 참조).

[0125] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체는 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH가 MCH 수용체-1에 결합함으로써 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

[0126] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0127] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0128] 상기 화학식 1로 표시되는 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0129] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0130] 상기 화학식 1의 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 200 ㎎/㎏/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0131] 나아가, 상기 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[0132] 상기 MCH 수용체-1 관련 질환으로는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증을 포함할 수 있다.

[0133] 본 발명에 따른 조성물은 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용하므로써 MCH가 MCH 수용체에 결합함으로써 유발되는 MCH 수용체-1 관련 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 상기 프탈라지논 유도체를 식품, 음료 등의 건강보조식품에 첨가할 수 있다.

[0134] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0135] 본 발명의 프탈라지논 유도체는 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0136] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

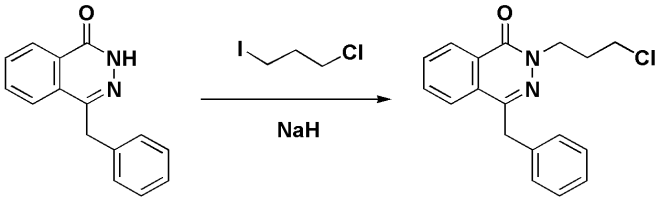
[0137] 상기 외에 본 발명의 프탈라지논 유도체는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 프탈라지논 유도체는 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0138] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 프탈라지논 유도체를 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0139] 이하 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0140] 단, 하기의 제조예 및 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 제조예 및 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0141] **<제조예 1> 4-벤질-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

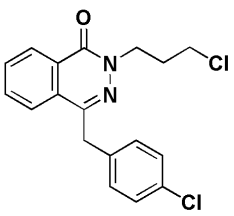
[0142] 

[0143] 4-벤질-2H-프탈라진-1-온(160 mg, 0.68 mmol)을 DMF(5 ml)에 녹인 후, 소듐 하이드라이드(33 mg, 0.82 mmol)를 첨가한후 30분 교반한뒤, 3-요오드-1-클로로 프로판(0.11 ml, 1.02 mmol)을 첨가한후 2시간 30분 추가교반하였다. 반응이 완결된후 에틸 아세테이트(10 ml)로 두 번 추출하고, 포화염화나트륨 용액(10 ml)로 세척하였다. 무수황산마그네슘($MgSO_4$)으로 건조시킨후 감압 농축시키고 여액을 실리카겔 컬럼 크로마토그라피(헥산:에틸아세테이트=3:1)로 정제하여 노란색 오일(200 mg, 0.64 mmol, 94%)의 목적화합물을 얻었다.

[0144] Rf=0.39(EA:Hx=1:3)

[0145] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-7.46(m, 1H), 7.68-7.73(m, 3H), 7.22-7.30(m, 5H), 4.42(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.30(s, 2H), 3.65(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.33-2.42(m, 2H).

[0146] **<제조예 2> 4-(4-클로로벤질)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

[0147] 

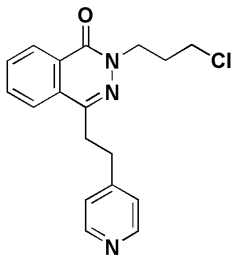
[0148] 4-(4-클로로벤질)-2H-프탈라진-1-온(220 mg, 0.81 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여 노란색 오일

(280 mg, 0.81 mmol, 99%)의 표제화합물을 얻었다.

[0149] Rf=0.37(EA:Hx=1:3)

[0150] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.47(m, 1H), 7.67-7.74(m, 3H), 7.20-7.29(m, 4H), 4.41(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.27(s, 2H), 3.64(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.32-2.41(m, 2H)

[0151] **<제조예 3> 2-(3-클로로프로필)-4-[(2-피리딘-4-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

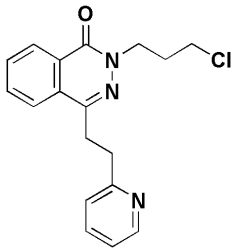
[0152] 

[0153] 4-[(2-피리딘-4-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온(150 mg, 0.60 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(141 mg, 0.43 mmol, 72%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0154] Rf=0.60(10% MeOH in MC)

[0155] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52(d, J=5.7 Hz, 2H), 8.48(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.75-7.85(m, 3H), 7.20(d, J=5.7 Hz, 2H), 4.35(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.58(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.28-3.33(m, 2H), 3.14-3.19(m, 2H), 2.22-2.31(m, 2H)

[0156] **<제조예 4> 2-(3-클로로프로필)-4-[(2-피리딘-2-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

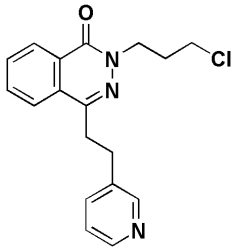
[0157] 

[0158] 4-[(2-피리딘-2-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온(160 mg, 0.64 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(178 mg, 0.54 mmol, 85%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0159] Rf=0.41(10% MeOH in MC)*2

[0160] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54-8.56(m, 1H), 8.44-8.47(m, 1H), 7.89-7.91(m, 1H), 7.72-7.83(m, 2H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.23(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 4.34(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.56(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.56(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.43-3.48(m, 2H), 3.28-3.33(m, 2H), 2.21-2.30(m, 2H)

[0161] **<제조예 5> 2-(3-클로로프로필)-4-[(2-피리딘-3-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

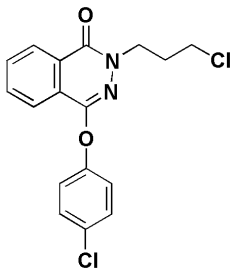
[0162] 

[0163] 4-[(2-피리딘-3-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온(100 mg, 0.40 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(92 mg, 0.28 mmol, 71%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0164] Rf=0.36(3% MeOH in MC)

[0165] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53(s, 1H), 8.46-8.48(m, 2H), 7.74-7.82(m, 3H), 7.64-7.70(m, 1H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.43-7.49(m, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 4.35(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.57(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.27-3.32(m, 2H), 3.16-3.20(m, 2H), 2.22-2.31(m, 2H)

[0166] **<제조예 6> 2-(3-클로로프로필)-4-(4-클로로페녹시)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

[0167] 

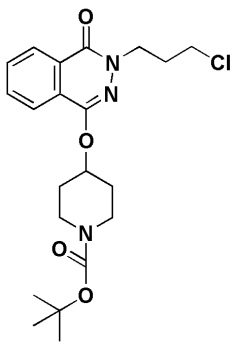
[0168] 4-(4-클로로페녹시)-2H-프탈라진-1-온(198 mg, 0.73 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(92 mg, 0.28 mmol, 71%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0169] Rf=0.26(EA:Hx=1:3)

[0170] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.47(m, 1H), 8.08-8.12(m, 1H), 7.82-7.91(m, 2H), 7.36-7

[0171] 42(m, 2H), 7.15-7.21(m, 2H), 4.18(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.52(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.14-2.23(m, 2H)

[0172] **<제조예 7> 2-(3-클로로프로필)-4-[[1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]옥시]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

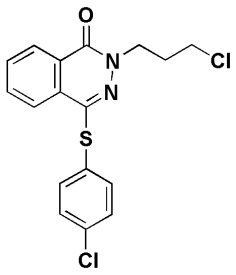
[0173] 

[0174] 4-[[1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]옥시]-2H-프탈라진-1-온(240 mg, 0.70 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(290 mg, 0.69 mmol, 99%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0175] Rf=0.38(EA:Hx=1:3)

[0176] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.42(m, 1H), 7.97-8.00(m, 1H), 7.78-7.81(m, 2H), 5.14-5.18(m, 1H), 4.28(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.72-3.80(m, 2H), 3.63(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.37-3.46(m, 2H), 2.26-2.35(m, 2H), 2.02-2.08(m, 2H), 1.83-1.90(m, 2H), 1.49(s, 9H)

[0177] **<제조예 8> 2-(3-클로로프로필)-4-[(4-클로로페닐)싸이오]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

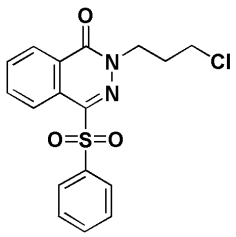
[0178] 

[0179] 4-[(4-클로로페닐)싸이오]-2H-프탈라진-1-온(99 mg, 0.34 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(120 mg, 0.33 mmol, 96%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0180] Rf=0.46(EA:Hx=1:3)*1.5

[0181] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.47(m, 1H), 7.9-8.02(m, 1H), 7.77-7.85(m, 2H), 7.41-7.44(m, 2H), 7.32-7.36(m, 2H), 4.29(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.49(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.17-2.26(m, 2H)

[0182] **<제조예 9> 2-(3-클로로프로필)-4-페닐설포닐-2H-프탈라진-1-온의 제조**

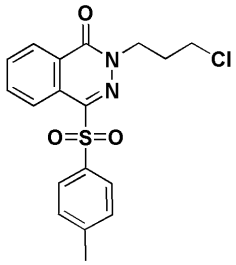
[0183] 

[0184] 4-페닐설포닐-2H-프탈라진-1-온(352 mg, 1.23 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(432 mg, 1.19 mmol, 97%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0185] Rf=0.25(EA:Hx=1:3)*1.5

[0186] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.46(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.05-8.07(m, 2H), 7.83-7.96(m, 2H), 7.70-7.75(m, 1H), 7.59-7.64(m, 2H), 4.22(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.37(t, J=6.2 Hz, 2H), 2.05-2.13(m, 2H)

[0187] **<제조예 10> 2-(3-클로로프로필)-4-[(4-메틸페닐)설포닐]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

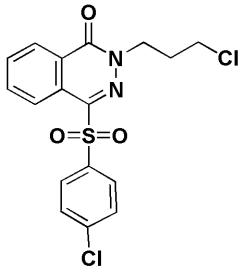
[0188] 

[0189] 4-[(4-메틸페닐)설포닐]-2H-프탈라진-1-온(274 mg, 0.91 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(315 mg, 0.84 mmol, 92%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0190] Rf=0.24(EA:Hx=1:3)

[0191] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72-8.75(m, 1H), 8.44-8.46(m, 1H), 7.93(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.82-7.90 m, 2H), 7.41(d, J=7.8 Hz, 2H), 4.24(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.38(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.07-2.15(m, 2H)

[0192] **<제조예 11> 2-(3-클로로프로필)-4-[(4-클로로페닐)설포닐]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

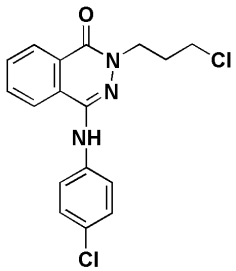
[0193] 

[0194] 4-[(4-클로로페닐)설포닐]-2H-프탈라진-1-온(444 mg, 1.38 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(407 mg, 1.02 mmol, 74%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0195] Rf=0.29(EA:Hx=1:3)

[0196] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70-8.72(m, 1H), 8.45-8.48(m, 1H), 7.84-8.01(m, 4H), 7.57-7.62(m, 2H), 4.23(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.40(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.07-2.16(m, 2H)

[0197] **<제조예 12> 2-(3-클로로프로필)-4-[(4-클로로페닐)아미노]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

[0198] 

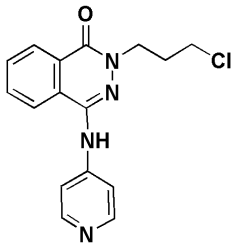
[0199] 4-[(4-클로로페닐)아미노]-2H-프탈라진-1-온(207 mg, 0.76 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(189 mg, 0.54 mmol, 71%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0200] Rf=0.41(EA:Hx=1:1)

[0201] ^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84(s, 1H), 8.28-8.34(m, 1H), 7.85-7.98(m, 2H), 7.68(d, J=9.0 Hz, 2H),

7.30(d, J=9.0 Hz, 2H), 4.15(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.69(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.15-2.21(m, 2H)

[0202] **<제조예 13> 2-(3-클로로프로필)-4-[(피리딘-4-일)아미노]-2H-프탈라진-1-온의 제조**



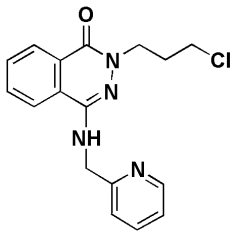
[0203]

[0204] 4-[(피리딘-4-일)아미노]-2H-프탈라진-1-온(120 mg, 0.50 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(92 mg, 0.29 mmol, 58%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0205] Rf=0.46(10% MeOH in MC)*2

[0206] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53-8.56(m, 1H), 8.46(d, J=5.8 Hz, 2H), 7.77-7.88(m, 3H), 7.32-7.34(m, 2H), 6.73(s, 1H), 4.40(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.67(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.36-2.42(m, 2H)

[0207] **<제조예 14> 2-(3-클로로프로필)-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-2H-프탈라진-1-온의 제조**



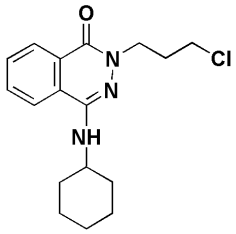
[0208]

[0209] 4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-2H-프탈라진-1-온(65 mg, 0.26 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(72 mg, 0.022 mmol, 85%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0210] Rf=0.44(5% MeOH in MC)*1.5

[0211] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60(d, J=4.5 Hz, 1H), 8.43-8.46(m, 1H), 7.67-7.84(m, 4H), 7.39(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 6.21-6.23(m, 1H), 4.66(d, J=4.5 Hz, 2H), 4.26(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.58(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.23-2.32(m, 2H)

[0212] **<제조예 15> 2-(3-클로로프로필)-4-사이클로헥실아미노-2H-프탈라진-1-온의 제조**



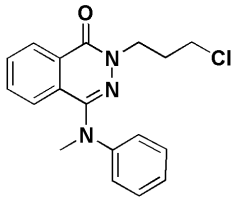
[0213]

[0214] 4-사이클로헥실아미노-2H-프탈라진-1-온(220 mg, 0.90 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(251 mg, 0.79 mmol, 87%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0215] Rf=0.47(EA:Hx=1:1)

[0216] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45-8.48(m, 1H), 7.71-7.76(m, 2H), 7.58-7.60(m, 1H), 4.27(t, J=6.4 Hz, 3H), 3.76-3.80(m, 1H), 3.66(t, J=6.4 Hz, 2H), 2.28-2.36(m, 2H), 2.13-2.17(m, 2H), 1.77-1.82(m, 2H), 1.65-1.73(m, 2H), 1.39-1.48(m, 2H), 1.20-1.32(m, 2H)

[0217] **<제조예 16> 2-(3-클로로프로필)-4-[메틸(페닐)아미노]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

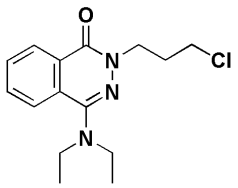
[0218] 

[0219] 4-[메틸(페닐)아미노]-2H-프탈라진-1-온(334mg, 1.32mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여 약간 녹색오일(300mg, 0.91mmol, 46%)의 표제화합물을 얻었다.

[0220] Rf=0.31(EA:Hx=1:2)

[0221] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.32-2.41(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.65(t, 2H), 4.38(t, 2H), 6.88(d, J =8.4 Hz, 2H), 6.90-6.99(m, 1H), 7.22-7.27(m, 2H), 7.43(d, J =7.6 Hz, 1H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.63-7.68(m, 1H), 8.44(d, J =7.9 Hz, 1H)

[0222] **<제조예 17> 2-(3-클로로프로필)-4-다이에틸아미노-2H-프탈라진-1-온의 제조**

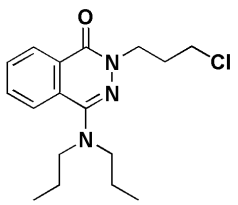
[0223] 

[0224] 4-다이에틸아미노-2H-프탈라진-1-온(105 mg, 0.48 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(113 mg, 0.39 mmol, 80%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0225] Rf=0.36(EA:Hx=1:3)

[0226] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.44(m, 1H), 7.91-7.93(m, 1H), 7.71-7.79(m, 2H), 4.32(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.21-.3028(m, 4H), 2.28-2.37(m, 4H), 1.15(t, J=7.1 Hz, 6H)

[0227] **<제조예 18> 2-(3-클로로프로필)-4-다이프로필아미노-2H-프탈라진-1-온의 제조**

[0228] 

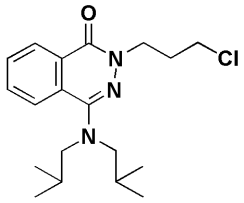
[0229] 4-다이프로필아미노-2H-프탈라진-1-온(190 mg, 0.77 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(232 mg, 0.072 mmol, 93%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0230] Rf=0.64(EA:Hx=1:3)*2

[0231] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.90(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.64-7.74(m, 2H), 4.26(t, J=6.5

Hz, 2H), 3.55-3.60(m, 2H), 3.10(t, J=7.4 Hz, 4H), 2.22-2.31(m, 2H), 1.49-1.61(m, 4H), 0.84(td, J=7.4, 1.7 Hz, 6H)

[0232] **<제조예 19> 2-(3-클로로프로필)-4-다이아이소부틸아미노-2H-프탈라진-1-온의 제조**



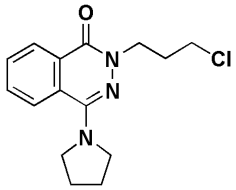
[0233]

[0234] 4-다이아이소부틸아미노-2H-프탈라진-1-온(90 mg, 0.33 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(100 mg, 0.29 mmol, 87%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0235] Rf=0.74(EA:Hx=1:3)

[0236] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.44(m, 1H), 8.01-8.04(m, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 4.30(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.61(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.01(d, J=7.2 Hz, 4H), 2.26-2.35(m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H), 0.91(d, J=6.8 Hz, 12H)

[0237] **<제조예 20> 2-(3-클로로프로필)-4-(피롤리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**



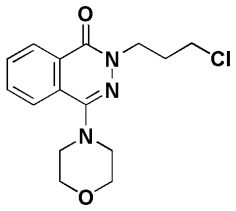
[0238]

[0239] 4-(피롤리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온(160 mg, 0.74 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여 노란색 오일의(170 mg, 0.58 mmol, 79%)표제 화합물을 얻었다.

[0240] Rf=0.47(EA:Hx=1:3)

[0241] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.47(m, 1H), 7.98-8.01(m, 1H), 7.69-7.77(m, 2H), 4.28(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.64(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.51-3.55(m, 4H), 2.28-2.37(m, 2H), 1.96-2.37(m, 4H)

[0242] **<제조예 21> 2-(3-클로로프로필)-4-(몰포린-4-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**



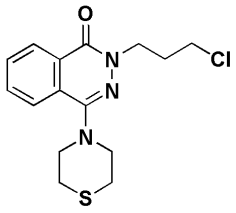
[0243]

[0244] 4-(몰포린-4-일)-2H-프탈라진-1-온(130 mg, 0.56 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(157 mg, 0.51 mmol, 91%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0245] Rf=0.29(EA:Hx=1:3)

[0246] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.46(m, 1H), 7.87-7.91(m, 1H), 7.72-7.82(m, 2H), 4.32(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.94(t, J=4.6 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.21(t, J=4.6 Hz, 2H), 2.28-2.37(m, 2H)

[0247] **<제조예 22> 2-(3-클로로프로필)-4-(싸이오몰포린-4-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

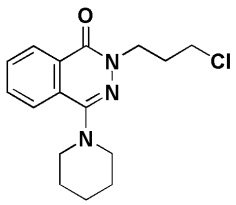
[0248] 

[0249] 4-(싸이오몰포린-4-일)-2H-프탈라진-1-온 (250 mg, 1.01 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(309 mg, 0.95 mmol, 95%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0250] Rf=0.25(EA:Hx=1:3)

[0251] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45(m, 1H), 7.72-7.84(m, 3H), 4.32(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.45-3.48(m, 4H), 2.87-2.90(m, 4H), 2.28-2.37(m, 2H)

[0252] **<제조예 23> 2-(3-클로로프로필)-4-(피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

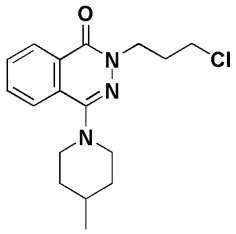
[0253] 

[0254] 4-(피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온(130 mg, 0.56 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여 노란색 오일의(210 mg, 0.56 mmol, 99%)표제 화합물을 얻었다.

[0255] Rf=0.60(EA:Hx=1:3)

[0256] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.44(m, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 4.30(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.11-3.15(m, 4H), 2.27-2.36(m, 2H), 1.73-1.83(m, 4H), 1.64-1.70(m, 2H)

[0257] **<제조예 24> 2-(3-클로로프로필)-4-(4-메틸피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

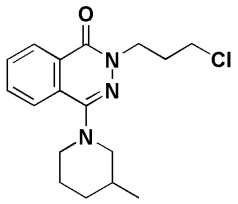
[0258] 

[0259] 4-(4-메틸피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온(324 mg, 1.33 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(405 mg, 1.26 mmol, 95%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0260] Rf=0.39(EA:Hx=1:3)

[0261] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40-8.43(m, 1H), 7.85-7.87(m, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 4.30(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.49(d, J=12.7 Hz, 2H), 2.79(t, J=12.2 Hz, 2H), 2.27-2.36(m, 2H), 1.76-1.81(m, 2H), 1.41-1.63(m, 3H), 1.04(d, J=6.2 Hz, 3H)

[0262] **<제조예 25> 2-(3-클로로프로필)-4-(3-메틸피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

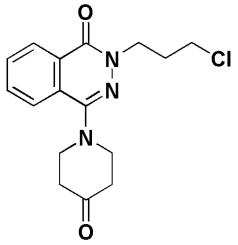
[0263] 

[0264] 4-(3-메틸피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온(246 mg, 1.01 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(317 mg, 0.99 mmol, 98%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0265] Rf=0.40(EA:Hx=1:3)

[0266] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.44(m, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.69-7.80(m, 2H), 4.31(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.64(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.43(t, J=10.9 Hz, 2H), 2.71-2.80(m, 1H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.30-2.37(m, 2H), 1.81-1.91(m, 4H), 1.09-1.19(m, 1H), 0.98(d, J=6.4 Hz, 3H)

[0267] **<제조예 26> 2-(3-클로로프로필)-4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

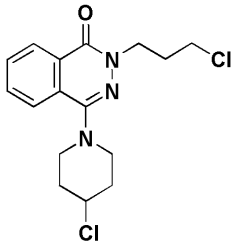
[0268] 

[0269] 4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온(76 mg, 0.31 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(85 mg, 0.27 mmol, 85%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0270] Rf=0.16(EA:Hx=1:3)*2

[0271] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.48(m, 1H), 7.91-7.93(m, 1H), 7.76-7.86(m, 2H), 4.33(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.62(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.56(t, J=6.0 Hz, 4H), 2.70(t, J=6.0 Hz, 4H), 2.28-2.37(m, 2H)

[0272] **<제조예 27> 2-(3-클로로프로필)-4-(4-클로로피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

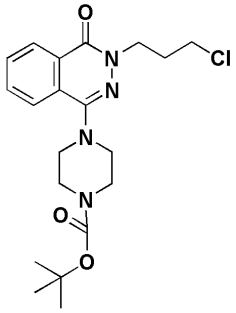
[0273] 

[0274] 4-(4-클로로피페리딘-1-일)-2H-프탈라진-1-온(120 mg, 0.46 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(153 mg, 0.45 mmol, 99%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0275] Rf=0.41(EA:Hx=1:3)

[0276] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.44(m, 1H), 7.71-7.85(m, 3H), 4.31(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.24-4.27(m, 1H), 3.62(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.45-3.52(m, 2H), 3.02-3.10(m, 2H), 2.27-2.36(m, 4H), 2.06-2.17(m, 2H)

[0277] **<제조예 28> 2-(3-클로로프로필)-4-[4-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

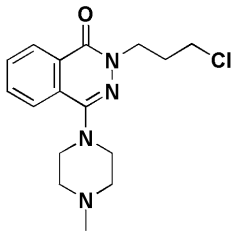
[0278] 

[0279] 4-[4-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2H-프탈라진-1-온(260 mg, 0.79 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(273 mg, 0.67 mmol, 85%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0280] Rf=0.18(EA:Hx=1:3)

[0281] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45(m, 1H), 7.72-7.84(m, 3H), 4.32(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.45-3.48(m, 4H), 2.87-2.90(m, 4H), 2.28-2.37(m, 2H)

[0282] **<제조예 29> 2-(3-클로로프로필)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2H-프탈라진-1-온의 제조**

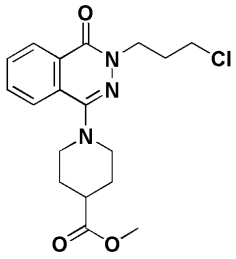
[0283] 

[0284] 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2H-프탈라진-1-온 (330 mg, 1.35 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(322 mg, 1.00 mmol, 74%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0285] Rf=0.65(10% MeOH in MC)

[0286] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45(m, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.73-7.80(m, 2H), 4.32(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.63(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.24(m, 4H), 2.66(m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.27-2.36(m, 2H)

[0287] **<제조예 30> 2-(3-클로로프로필)-4-[4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

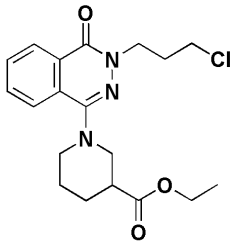
[0288] 

[0289] 4-[4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2H-프탈라진-1-온(340 mg, 1.18 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(386 mg, 1.06 mmol, 90%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0290] Rf=0.2(EA:Hx=1:3)

[0291] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.44(m, 1H), 7.70-7.86(m, 3H), 4.30(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.62(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.50-3.55(m, 2H), 2.87(td, J=13.0, 3.0 Hz, 2H), 2.51-2.58(m, 1H), 2.27-2.36(m, 2H), 1.98-2.10(m, 4H)

[0292] **<제조예 31> 2-(3-클로로프로필)-4-[3-(에톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

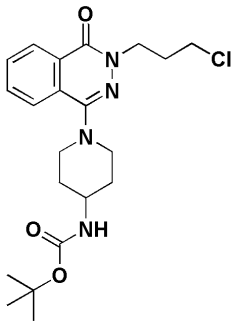
[0293] 

[0294] 4-[3-(에톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2H-프탈라진-1-온 (420 mg, 1.39 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(484 mg, 1.28 mmol, 92%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0295] Rf=0.36(EA:Hx=1:3)*2

[0296] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45(m, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 7.71-7.82(m, 2H), 4.32(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.16-4.23(m, 2H), 3.64(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.56-3.59(m, 1H), 3.36-3.40(m, 1H), 3.11-3.19(m, 1H), 2.83-2.95(m, 2H), 2.28-2.37(m, 2H), 2.06-2.14(m, 1H), 1.68-1.93(m, 3H), 1.28(t, J=7.2 Hz, 3H)

[0297] **<제조예 32> 2-(3-클로로프로필)-4-[[4-(t-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일]-2H-프탈라진-1-온의 제조**

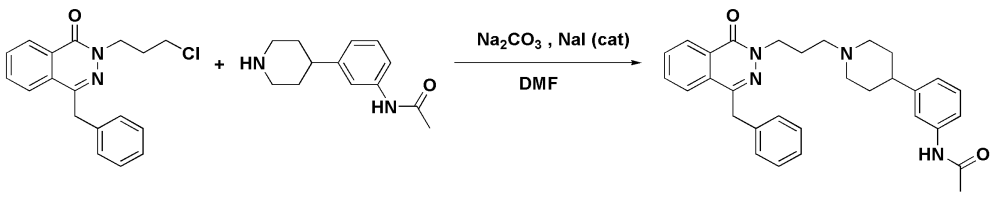
[0298] 

[0299] 4-[[4-(t-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일]-2H-프탈라진-1-온(180 mg, 0.52 mmol)을 제조예 1과 동일한 방법으로 처리하여(215 mg, 0.51 mmol, 98%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0300] Rf=0.18(EA:Hx=1:3)

[0301] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.47(m, 1H), 7.87-7.90(m, 1H), 7.76-7.83(m, 2H), 4.32(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.66-3.67(m, 4H), 3.63(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.15-3.18(m, 4H), 2.30-2.35(m, 2H), 1.51(s, 9H)

[0302] **<실시예 1> 4-벤질-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

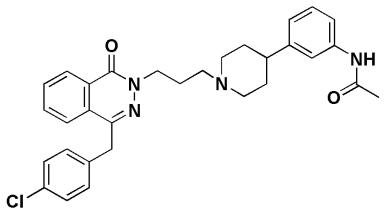
[0303] 

[0304] 4-벤질-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(54 mg, 0.17 mmol)을 DMF(1 ml)에 녹인 후, N-(3-피페리딘-4-일 페닐)아세트아마이드(52 mg 0.20 mmol), Na_2CO_3(54 mg, 0.51 mmol), 그리고 촉매량의 소듐 요오드화물을 첨가하고 100도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 에틸 아세테이트(10 ml)로 두 번 추출하고, 포화염화나트륨 용액(5 ml)로 세척하였다. 무수황산마그네슘($MgSO_4$)으로 건조시킨 후 감압 농축시키고 여액을 실리카겔 컬럼 크로마토그라피(메탄올:다이클로로메탄=1:10)로 정제하여 목적 화합물(20 mg, 0.04 mmol, 23%)을 얻었다.

[0305] Rf=0.40(10% MeOH in MC)

[0306] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.46(m, 1H), 7.69-7.76(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.44(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20-7.32(m, 7H), 6.93(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.34(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.31(s, 2H), 3.18(d, J=11.5 Hz, 2H), 2.66(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.47-2.54(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.13-2.27(m, 4H), 1.80-1.96(m, 4H)

[0307] **<실시예 2> 4-(4-클로로벤질)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

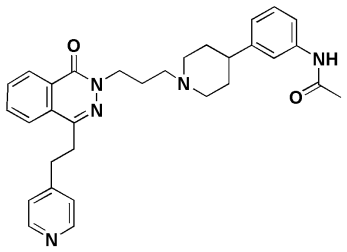
[0308] 

[0309] 4-(4-클로로벤질)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(54 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(32 mg, 0.06 mmol, 39%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0310] Rf=0.42(10% MeOH in MC)

[0311] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.47(m, 1H), 7.67-7.74(m, 3H), 7.42(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.20-7.29(m, 5H), 6.94(d, J=7.5 Hz, 1H), 4.33(t, J=6.7 Hz, 2H), 4.27(s, 2H), 3.18(d, J=10.7 Hz, 2H), 2.64(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.50-2.54(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.11-2.26(m, 4H), 1.80-1.94(m, 4H)

[0312] **<실시예 3> 4-[2-(피리딘-4-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

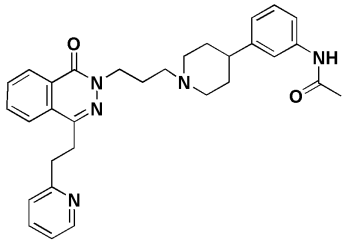
[0313] 

[0314] 2-(3-클로로프로필)-4-[2-(피리딘-4-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온(58 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(14 mg, 0.027 mmol, 15%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0315] Rf=0.39(10% MeOH in MC)*2

[0316] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47-8.53(m, 3H), 7.77-7.82(m, 3H), 7.38-7.40(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.20-7.23(m, 3H), 6.92(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.27(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.32-3.27(m, 2H), 3.14-3.18(m, 2H), 3.08(d, J=10.3 Hz, 2H), 2.54(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.45-2.50(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.02-2.15(m, 4H), 1.75-1.82(m, 4H)

[0317] **<실시예 4> 4-[2-(피리딘-2-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

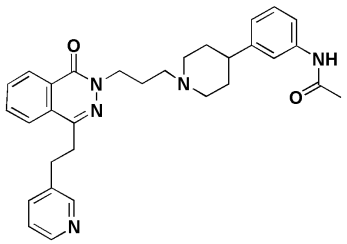
[0318] 

[0319] 2-(3-클로로프로필)-4-[2-(피리딘-2-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온(91 mg, 0.28 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(15 mg, 0.039 mmol, 10%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0320] Rf=0.33(10% MeOH in MC)*2

[0321] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.57(m, 1H), 8.45-8.48(m, 1H), 7.89-7.91(m, 1H), 7.72-7.82(m, 2H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.42(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.12-7.16(m, 1H), 6.92(d, J=7.1 Hz, 1H), 4.27(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.42-3.47(m, 2H), 3.28-3.33(m, 2H), 3.11(d, J=12.0 Hz, 2H), 2.56(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.02-2.15(m, 4H), 1.81-1.87(m, 4H)

[0322] **<실시예 5> 4-[2-(피리딘-3-일)에틸]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

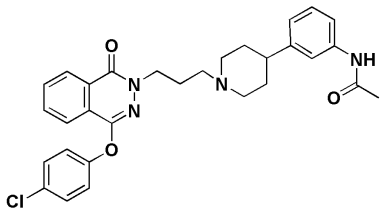
[0323] 

[0324] 2-(3-클로로프로필)-4-[2-(피리딘-3-일)에틸]-2H-프탈라진-1-온(92 mg, 0.28 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(29 mg, 0.057 mmol, 20%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0325] Rf=0.42(10% MeOH in MC)

[0326] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.46-8.50(m, 2H), 7.74-7.81(m, 3H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.38-7.41(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.20-7.25(m, 2H), 6.92(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.27(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.26-3.31(m, 2H), 3.14-3.19(m, 2H), 3.07(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.52(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.42-2.47(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.02-2.11(m, 4H), 1.73-1.85(m, 4H)

[0327] **<실시예 6> 4-(4-클로로페녹시)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

[0328] 

[0329] 4-(4-클로로페녹시)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(66 mg, 0.19 mmol)을 을 사용하는 것을 제외하고는

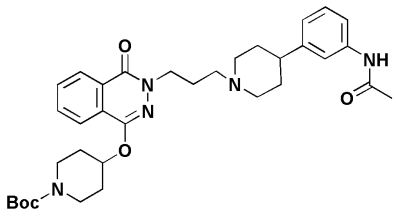
실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(75 mg, 0.14 mmol, 75%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0330] Rf=0.43(10% MeOH in MC)

[0331] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$)

[0332] δ 8.44-8.47(m, 1H), 8.10-8.13(m, 1H), 7.85-7.88(m, 2H), 7.37-7.43(m, 3H), 7.30(s, 1H), 7.17-7.23(m, 3H), 6.92(d, J=7.4 Hz, 1H), 4.11(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.05(d, J=10.4 Hz, 2H), 2.43-2.51(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.96-2.11(m, 4H), 1.79-1.80(m, 4H)

[0333] **<실시예 7> 4-[[1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]옥시]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

[0334] 

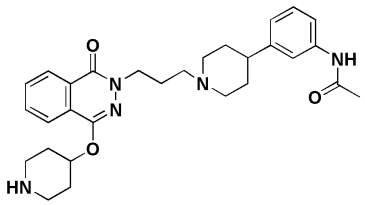
[0335] 4-[[1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]옥시-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(83 mg, 0.20 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(65 mg, 0.108 mmol, 55%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0336] Rf=0.26(10% MeOH in MC)

[0337] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$)

[0338] δ 8.39-8.41(m, 1H), 7.97-7.99(m, 1H), 7.78-7.80(m, 2H), 7.40-7.42(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.23(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.17-5.21(m, 1H), 4.20(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.71-3.78(m, 2H), 3.39-3.45(m, 2H), 3.14-3.17(m, 2H), 2.57-2.63(m, 2H), 2.47-2.56(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.98-2.13(m, 6H), 1.85-1.89(m, 6H), 1.48(s, 9H)

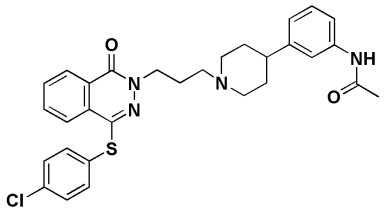
[0339] **<실시예 8> 4-[피페리딘-4-일옥시]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

[0340] 

[0341] 상기 실시예 7에서 얻은 화합물(49 mg, 0.081 mmol)을 1,4-다이옥산(3 ml) 용매에 녹인 뒤, 1N 염산(2 ml)을 첨가한 뒤 상온에서 반응시켰다. 반응이 완결된 뒤, 용매를 완전히 제거하여(43 mg, 0.08 mmol, 99%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0342] ^{1}H-NMR(300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.34-8.36(m, 1H), 8.14-8.15(m, 1H), 7.91-7.94(m, 2H), 7.56-7.57(m, 1H), 7.33-7.35(m, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.01-7.02(m, 1H), 5.39-5.42(m, 1H), 4.28-4.29(m, 2H), 3.62-3.74(m, 3H), 3.35-3.56(m, 4H), 3.07-3.23(m, 3H), 2.86-2.91(m, 1H), 2.00-2.36(m, 10H), 2.11(s, 3H)

[0343] **<실시예 9> 4-[(4-클로로페닐)싸이오]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

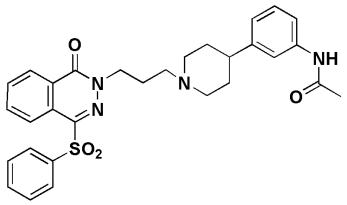
[0344] 

[0345] 4-[(4-클로로페닐)싸이오]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(60 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(37 mg, 0.068 mmol, 42%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0346] Rf=0.31(10% MeOH in MC)

[0347] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.47(m, 1H), 8.00-8.02(m, 1H), 7.79-7.82(m, 2H), 7.23-7.44(m, 8H), 6.92(d, J=7.5 Hz, 1H), 4.23(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.02(d, J=11.1 Hz, 2H), 2.43-2.48(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.96-2.07(m, 4H), 1.73-1.78(m, 4H)

[0348] **<실시예 10> 4-페닐설포닐-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

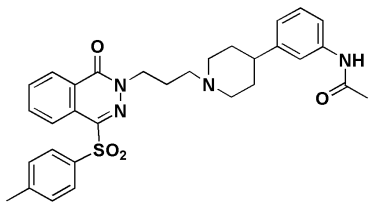
[0349] 

[0350] 4-페닐설포닐-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(60 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(65 mg, 0.12 mmol, 72%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0351] Rf=0.39(10% MeOH in MC)

[0352] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.47(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.07(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.81-7.94(m, 2H), 7.68-7.70(m, 1H), 7.58-7.63(m, 2H), 7.31-7.34(m, 3H), 7.22(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.85(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.16(d, J=6.8 Hz, 2H), 2.89(d, J=10.6 Hz, 2H), 2.41-2.46(m, 1H), 2.37(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.81-1.98(m, 4H), 1.55-1.74(m, 4H)

[0353] **<실시예 11> 4-[(4-메틸페닐)설포닐]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

[0354] 

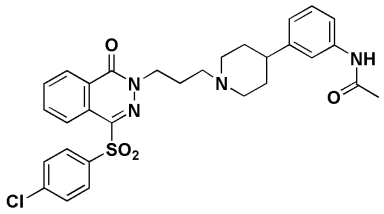
[0355] 4-[(4-메틸페닐)설포닐]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(78 mg, 0.21 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(95 mg, 0.17 mmol, 82%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0356] Rf=0.34(10% MeOH in MC)

[0357] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.46(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.80-7.88(m, 2H), 7.38(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.21(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.84(d, J=7.7 Hz, 1H), 4.17(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.87(d, J=10.9 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.38-2.41(m, 1H), 2.33(t, J=6.7 Hz, 2H),

2.18(s, 3H), 1.83-1.94(m, 4H), 1.70-7.74(m, 2H), 1.50-1.54(m, 2H)

[0358] **<실시예 12> 4-[(4-클로로페닐)설포닐]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

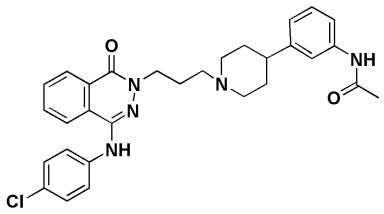
[0359] 

[0360] 4-[(4-클로로페닐)설포닐]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(66 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(48 mg, 0.083 mmol, 50%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0361] Rf=0.46(10% MeOH in MC)

[0362] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69-8.72(m, 1H), 8.46-8.49(m, 1H), 7.97-8.02(m, 2H), 7.82-7.95(m, 2H), 7.56-8.02(m, 2H), 7.82-7.95(m, 2H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.33-7.35(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.19-7.24(m, 2H), 6.85(d, J=7.7 Hz, 1H), 4.15(d, J=7.3 Hz, 2H), 2.85(d, J=11.6 Hz, 2H), 2.37-2.46(m, 1H), 2.32(t, J=7.3 Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.72-1.94(m, 6H), 1.50-1.54(m, 2H)

[0363] **<실시예 13> 4-[(4-클로로페닐)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

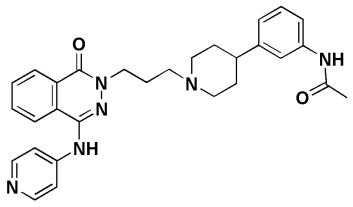
[0364] 

[0365] 4-[(4-클로로페닐)아미노]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(55 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(24 mg, 0.045 mmol, 29%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0366] Rf=0.29(10% MeOH in MC)

[0367] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50-8.53(m, 1H), 7.78-7.85(m, 3H), 7.44-7.47(m, 3H), 7.26-7.36(m, 4H), 7.21(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.90(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 4.26(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.01(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.52(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.38-2.41(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.96-2.14(m, 4H), 1.61-1.74(m, 4H)

[0368] **<실시예 14> 4-[(피리딘-4-일)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

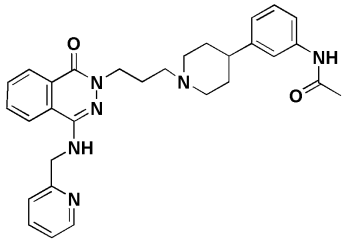
[0369] 

[0370] 4-[(피리딘-4-일)아미노]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(57 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(29 mg, 0.058 mmol, 32%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0371] Rf=0.21(10% MeOH in MC)*2

[0372] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52-8.55(m, 1H), 8.43-8.46(m, 2H), 7.80-7.87(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.42-7.44(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.20(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.14(m, 1H), 6.87(d, J=7.4 Hz, 1H), 4.34(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.95(d, J=10.6 Hz, 2H), 2.49(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.34-2.38(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.05-2.12(m, 3H), 1.89-1.93(m, 2H), 1.65-1.69(m, 2H), 1.44-1.53(m, 2H)

[0373] **<실시예 15> 4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

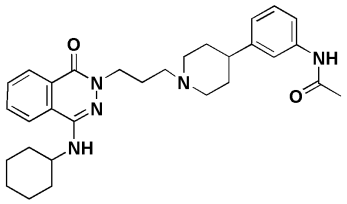
[0374] 

[0375] 4-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(72 mg, 0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(23 mg, 0.045 mmol, 21%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0376] Rf=0.18(10% MeOH in MC)*1.5

[0377] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61(d, J=4.1 Hz, 1H), 8.49(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.67-7.82(m, 4H), 7.38(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.23(d, J=6.9 Hz, 2H), 6.94(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.07-6.10(m, 1H), 4.67(d, J=4.6 Hz, 2H), 4.20(t, J=7.1 Hz, 2H), 3.05(d, J=11.0 Hz, 2H), 2.46-2.53(m, 3H), 2.17(s, 3H), 1.98-2.10(m, 4H), 1.71-1.86(m, 4H)

[0378] **<실시예 16> 4-사이클로헥실아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

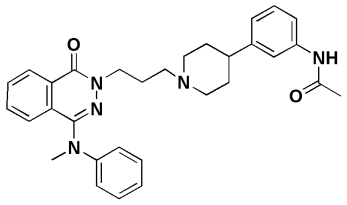
[0379] 

[0380] 4-사이클로헥실아미노-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(56 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(21 mg, 0.042 mmol, 24%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0381] Rf=0.23(10% MeOH in MC)

[0382] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45-8.47(m, 1H), 7.72-7.77(m, 2H), 7.60-7.62(m, 2H), 7.48(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.94(d, J=7.5 Hz, 1H), 4.32(d, J=6.2 Hz, 1H), 4.21(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.77-3.81(m, 1H), 3.26(d, J=10.6 Hz, 2H), 2.73(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.48-2.58(m, 1H), 2.22-2.36(m, 4H), 2.19(s, 3H), 1.95-2.14(m, 4H), 1.66-1.89(m, 4H), 1.20-1.51(m, 6H)

[0383] **<실시예 17> 4-[메틸(페닐)아미노]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



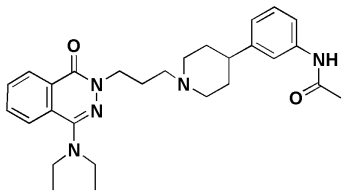
[0384]

[0385] 4-[메틸(페닐)아미노]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(67 mg, 0.20 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(42 mg, 0.082 mmol, 40%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0386] Rf=0.36(10% MeOH in MC)*2

[0387] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64-7.69(m, 1H), 7.52-7.57(m, 1H), 7.39-7.46(m, 3H), 7.31(s, 1H), 7.20-7.25(m, 3H), 6.87-7.00(m, 4H), 4.30(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.12(t, J=11.0 Hz, 2H), 2.59(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.46-2.52(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.00-2.15(m, 4H), 1.81-1.87(m, 4H)

[0388] **<실시예 18> 4-다이에틸아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



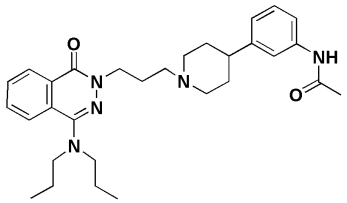
[0389]

[0390] 4-다이에틸아미노-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(56 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(50 mg, 0.11 mmol, 55%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0391] Rf=0.56(10% MeOH in MC)

[0392] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.44(m, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 7.31-7.49(m, 3H), 7.23(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.94(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.23(t, J=7.1 Hz, 2H), 3.21-3.28(m, 4H), 3.10(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.55(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.39-2.50(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.03-2.14(m, 4H), 1.80-1.82(m, 4H), 1.15(t, J=6.8 Hz, 3H)

[0393] **<실시예 19> 4-다이프로필아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



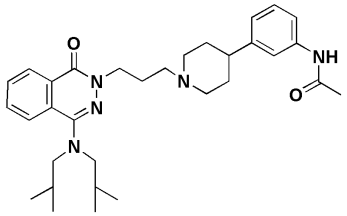
[0394]

[0395] 4-다이프로필아미노-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(55 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(41 mg, 0.081 mmol, 47%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0396] Rf=0.48(10% MeOH in MC)*2

[0397] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.44(m, 1H), 7.93-7.96(m, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 7.39-7.53(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.22(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.94(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.22(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.07-3.16(m, 6H), 2.53(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.39-2.46(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.05-2.14(m, 4H), 1.79-1.82(m, 4H), 1.53-1.63(m, 4H), 0.89(t, J=7.4 Hz, 6H)

[0398] **<실시예 20> 4-다이아이소부틸아미노-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

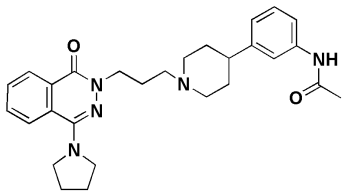
[0399] 

[0400] 4-다이아이소부틸아미노-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(100 mg, 0.29 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(99 mg, 0.19 mmol, 65%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0401] Rf=0.35(10% MeOH in MC)

[0402] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.44(m, 1H), 8.02(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71-7.76(m, 2H), 7.37-7.40(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.23(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.94(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.21(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.07(d, J=11.4 Hz, 2H), 3.01(d, J=7.2 Hz, 4H), 2.51(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.41-2.46(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.93-2.13(m, 6H), 1.75-1.81(m, 4H), 0.91(d, J=6.8 Hz, 12H)

[0403] **<실시예 21> 4-(피롤리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

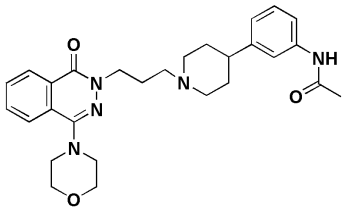
[0404] 

[0405] 4-(피롤리딘-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(50 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여 노란색 고체의(31 mg, 0.07 mmol, 38%)표제 화합물을 얻었다.

[0406] Rf=0.47(10% MeOH in MC)

[0407] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.46(m, 1H), 8.00-8.03(m, 1H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.54-7.57(m, 1H), 7.47(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.23(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.94(d, J=7.4 Hz, 1H), 4.21(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.52-3.56(m, 4H), 3.26(d, J=10.5 Hz, 2H), 2.73(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.49-2.54(m, 1H), 2.20-2.29(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.94-2.03(m, 6H), 1.82-1.86(m, 2H)

[0408] **<실시예 22> 4-(몰포린-4-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

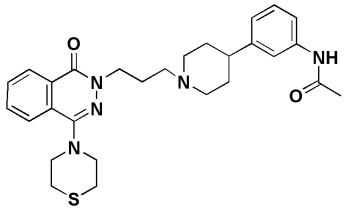
[0409] 

[0410] 4-(몰포린-4-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(58 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여 흰색 고체의(56 mg, 0.11 mmol, 61%)표제 화합물을 얻었다.

[0411] Rf=0.28(10% MeOH in MC)

[0412] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.46(m, 1H), 7.88-7.91(m, 1H), 7.66-7.82(m, 3H), 7.44(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.22(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.92(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.24(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.93(t, J=4.4 Hz, 2H), 3.21(d, J=4.4 Hz, 2H), 3.15-3.20(m, 2H), 2.63(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.46-2.53(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.15-2.22(m, 4H), 1.79-1.86(m, 4H)

[0413] **<실시예 23> 4-(싸이오몰포린-4-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

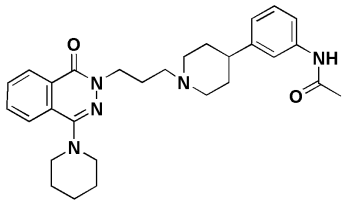
[0414] 

[0415] 4-(싸이오몰포린-4-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(57 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(22 mg, 0.044 mmol, 25%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0416] Rf=0.44(10% MeOH in MC)

[0417] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45(m, 1H), 7.71-7.84(m, 3H), 7.31-7.41(m, 3H), 7.23(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.23(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.45-3.48(m, 4H), 3.14(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.86-2.90(m, 4H), 2.57-2.61(m, 2H), 2.46-2.53(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.13-2.15(m, 4H), 1.83-1.90(m, 4H)

[0418] **<실시예 24> 4-(피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

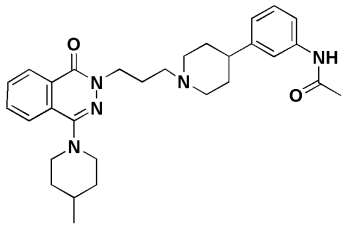
[0419] 

[0420] 4-(피페리딘-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(54 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여 노란색 고체의(39 mg, 0.08 mmol, 45%)표제 화합물을 얻었다.

[0421] Rf=0.47(10% MeOH in MC)

[0422] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40-8.43(m, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.69-7.82(m, 3H), 7.46(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.21(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.92(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.23(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.20(t, J=11.3 Hz, 2H), 3.12-3.15(m, 4H), 2.67(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.39-2.54(m, 1H), 2.20-2.27(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.87-2.00(m, 2H), 1.75-1.83(m, 6H), 1.61-1.71(m, 2H)

[0423] **<실시예 25> 4-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



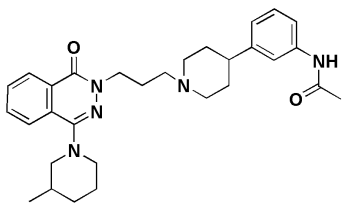
[0424]

[0425] 4-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(60 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(53 mg, 0.11 mmol, 57%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0426] Rf=0.22(10% MeOH in MC)

[0427] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.43(m, 1H), 7.85-7.88(m, 1H), 7.68-7.78(m, 2H), 7.30-7.40(m, 3H), 7.22(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.21(t, J=7.1 Hz, 2H), 3.50(d, J=12.6 Hz, 2H), 3.07(d, J=11.1 Hz, 2H), 2.79(t, J=12.0 Hz, 2H), 2.51(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.40-2.46(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.96-2.11(m, 4H), 1.72-1.80(m, 4H), 1.54-1.64(m, 1H), 1.41-1.53(m, 2H), 1.04(d, J=6.2 Hz, 3H)

[0428] **<실시예 26> 4-(3-메틸피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



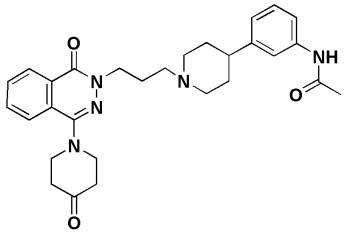
[0429]

[0430] 4-(3-메틸-피페리딘-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(62 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(53 mg, 0.11 mmol, 55%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0431] Rf=0.28(10% MeOH in MC)

[0432] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41-8.43(m, 1H), 7.87(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.40(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.22(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.22(t, J=7.1 Hz, 2H), 3.43(t, J=12.5 Hz, 2H), 3.08(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.69-2.76(m, 1H), 2.42-2.55(m, 4H), 2.18(S, 3H), 2.05-2.15(m, 4H), 1.74-1.96(m, 8H), 1.10-1.15(m, 1H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H)

[0433] **<실시예 27> 4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



[0434]

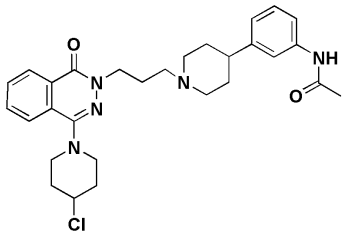
[0435] 4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(53 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(35 mg, 0.07 mmol, 42%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0436] Rf=0.36(10% MeOH in MC)*2

[0437] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.48(m, 1H), 7.91-7.93(m, 1H), 7.75-7.84(m, 2H), 7.36-7.41(m, 2H),

7.32(s, 1H), 7.22(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.92(d, J=7.5 Hz, 1H), 4.23(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.56(t, J=6.0 Hz, 4H), 3.08(d, J=11.5 Hz, 2H), 2.69(t, J=6.0 Hz, 4H), 2.52(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.43-2.48(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.00-2.13(m, 4H), 1.71-1.82(m, 4H)

[0438] **<실시예 28> 4-(4-클로로피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

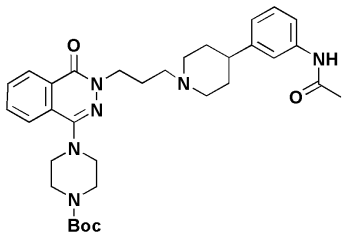
[0439] 

[0440] 4-(4-클로로피페리딘-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(74 mg, 0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(43 mg, 0.082 mmol, 38%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0441] Rf=0.30(10% MeOH in MC)

[0442] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45(m, 1H), 7.71-7.85(m, 3H), 7.37-7.39(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.22(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.7 Hz, 1H), 4.27-4.29(m, 1H), 4.22(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.45-3.51(m, 2H), 3.02-3.10(m, 4H), 2.54(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.41-2.49(m, 1H), 2.26-2.34(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.03-2.16(m, 6H), 1.79-1.81(m, 4H)

[0443] **<실시예 29> 4-[4-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

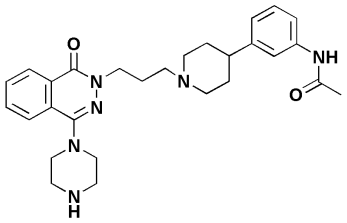
[0444] 

[0445] 4-[4-(t-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(75 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(30 mg, 0.051 mmol, 28%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0446] Rf=0.22(10% MeOH in MC)

[0447] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.46(m, 1H), 7.85-7.90(m, 1H), 7.73-7.82(m, 2H), 7.42-7.45(m, 1H), 7.31(s, 2H), 7.22-7.26(m, 1H), 6.94(d, J=7.3 Hz, 1H), 4.23(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.62-3.70(m, 4H), 3.11-3.22(m, 6H), 2.58-2.67(m, 2H), 2.49-2.55(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.12-2.25(m, 4H), 1.79-1.97(m, 4H), 1.51(s, 9H)

[0448] **<실시예 30> 4-(피페라진-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

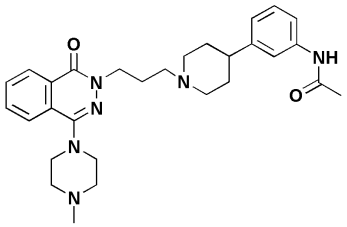


[0449]

[0450] 상기 실시예 29에서 얻은 화합물(30 mg, 0.051 mmol)을 실시예 8과 동일한 방법으로 처리하여(26 mg, 0.05 mmol, 98%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0451] ^{1}H-NMR(300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.41-8.43(m, 1H), 8.05-8.08(m, 1H), 7.90-7.98(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.00-7.02(m, 1H), 4.28-4.35(m, 2H), 3.64-3.74(m, 2H), 3.46-3.59(m, 10H), 3.06-3.23(m, 2H), 2.84-2.93(m, 1H), 2.32-2.40(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.99-2.06(m, 4H)

[0452] **<실시예 31> 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



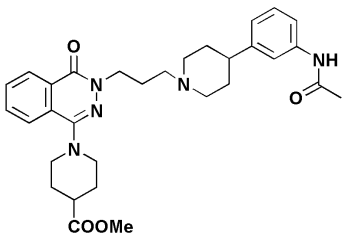
[0453]

[0454] 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(58 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(26 mg, 0.05 mmol, 29%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0455] Rf=0.58(10% MeOH in MC)

[0456] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43-8.45(m, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.48-7.56(m, 1H), 7.39(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.22(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.91(d, J=7.4 Hz, 1H), 4.22(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.29(m, 4H), 3.03(d, J=10.8 Hz, 2H), 2.66(m, 4H), 2.48(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.43-2.44(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.96-2.11(m, 4H), 1.67-1.79(m, 4H)

[0457] **<실시예 32> 4-[4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



[0458]

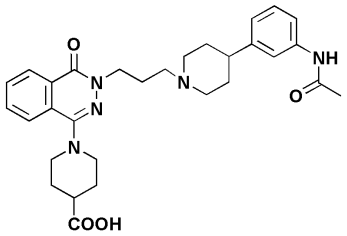
[0459] 4-[4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(111 mg, 0.30 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(70 mg, 0.13 mmol, 42%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0460] Rf=0.32(10% MeOH in MC)

[0461] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.44(m, 1H), 7.84-7.86(m, 1H), 7.72-7.80(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.40(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.22(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9 Hz, 2H),

3.74(s, 3H), 3.53(d, J=13.0 Hz, 2H), 3.09(d, J=11.1 Hz, 2H), 2.87(td, J=10.7, 3.0 Hz, 2H), 2.47-2.56(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.98-2.10(m, 8H), 1.78-1.81(m, 4H)

[0462] **<실시예 33> 4-[4-카르복시피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

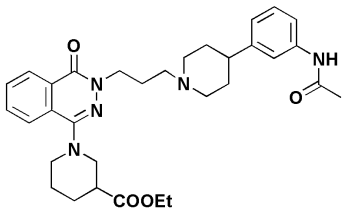


[0463]

[0464] 상기 실시예 32에서 얻은 화합물(64 mg, 0.12 mmol)을 메탄올(3 ml)용매에 녹인뒤, 2N 소듐 하이드록사이드 용액(0.18 mmol, 0.088 ml)을 첨가한뒤 50도에서 10시간 가열하였다. 반응이 완결된뒤, 용매를 완전히 제거한뒤, 1N HCl(3 ml)로 산성화 시키고 에틸 아세테이트(10 ml)로 두 번 추출하고, 포화염화나트륨 용액(10 ml)로 세척하였다. 무수황산마그네슘(MgSO4)으로 건조시킨후 감압 농축시켜(14 mg, 0.04 mmol, 17%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0465] ^{1}H-NMR(300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.28(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74-8.00(m, 4H), 7.52(s, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 6.92(d, J=6.6 Hz, 1H), 4.21(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.58-3.63(m, 2H), 3.48-3.52(m, 2H), 3.14-3.17(m, 2H), 3.03(t, J=12.3 Hz, 2H), 2.87(t, J=10.8 Hz, 2H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.42-2.51(m, 1H), 2.24-2.28(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.84-2.01(m, 8H)

[0466] **<실시예 34> 4-[3-(에톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



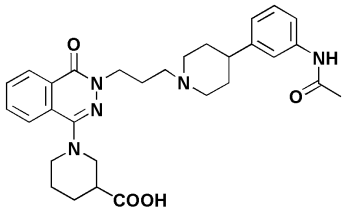
[0467]

[0468] 4-[3-(에톡시카보닐)피페리딘-1-일]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(127 mg, 0.336 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(69 mg, 0.12 mmol, 37%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0469] Rf=0.5(10% MeOH in MC)

[0470] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.44(m, 1H), 7.89-7.91(m, 1H), 7.70-7.80(m, 2H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.23(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.22(t, J=7.0 Hz, 2H), 4.13-4.20(m, 2H), 3.55-3.66(m, 1H), 3.35-3.39(m, 1H), 3.14-3.18(m, 1H), 3.06-3.11(m, 2H), 2.79-2.93(m, 2H), 2.53(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.43-2.48(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.02-2.15(m, 4H), 1.73-1.92(m, 4H), 1.27(t, J=7.2 Hz, 3H)

[0471] **<실시예 35> 4-[3-카르복시피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**

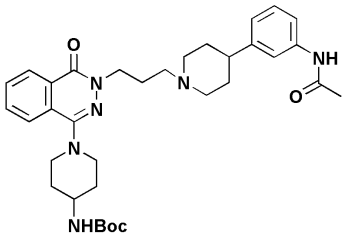


[0472]

[0473] 상기 실시예 34에서 얻은 화합물(59 mg, 0.11 mmol)을 실시예 33과 동일한 방법으로 처리하여(29 mg, 0.055 mmol, 52%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0474] ^{1}H-NMR(300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.38(d, J=7.0 Hz, 1H), 8.07(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86-7.96(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.27-7.29(m, 2H), 7.01(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.28-4.30(m, 2H), 3.59-3.71(m, 3H), 3.44-3.48(m, 1H), 3.09-3.25(m, 4H), 2.83-2.95(m, 3H), 2.34-2.38(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.77-2.07(m, 9H)

[0475] **<실시예 36> 4-[[4-(t-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일]-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



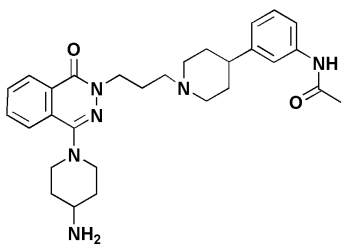
[0476]

[0477] 4-[[4-(t-부톡시카보닐)아미노]피페리딘-1-일]-2-(3-클로로프로필)-2H-프탈라진-1-온(81 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 반응하여(45 mg, 0.075 mmol, 39%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0478] Rf=0.22(10% MeOH in MC)

[0479] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71-7.84(m, 3H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 6.94(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.65-4.67(m, 0.5H), 4.22(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.65-3.73(m, 0.5H), 3.49(d, J=12.6 Hz, 2H), 3.15(d, J=11.0 Hz, 2H), 2.95(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.47-2.54(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.01-2.17(m, 6H), 1.78-1.97(m, 4H), 1.62-1.72(m, 2H), 1.47(s, 9H)

[0480] **<실시예 37> 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-[3-[4-[3-(아세틸아미노)페닐]피페리딘-1-일]프로필]-1(2H)-프탈라지논의 제조**



[0481]

[0482] 상기 실시예 36에서 얻은 화합물(34 mg, 0.056 mmol)를 실시예 8과 동일한 방법으로 처리하여(29 mg, 0.054 mmol, 96%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0483] ^{1}H-NMR(300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.39-8.41(m, 1H), 7.88-8.02(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.00-7.04(m, 1H), 4.30(t, J=6.1 Hz, 2H), 3.68-3.76(m, 3H), 3.66(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.07-3.22(m, 2H),

2.94-3.03(m, 2H), 2.85-2.90(m, 1H), 2.32-2.40(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.90-2.10(m, 8H)

[0484] **<실험예 1> 프탈라지논 유도체의 MCH 수용체-1 결합 억제활성 측정**

[0485] MCH 효과를 매개하는 GPCR(G-protein coupled receptor) 중의 하나인 MCH 수용체-1 길항제는 우울증 또는 불안증을 치료효과([B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조), 체중감소를 나타내며 식욕감퇴 효과(문헌 [B. Borowsky et al., Nature Medicine, 8(8), 825-30, 2002] 참조)뿐만 아니라, 당뇨병, 대사장애에도 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(문헌 [D. S. Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386, 2001] 참조).

[0486] 이에, 발명에 따른 프탈라지논 유도체의 MCH 수용체-1 결합 억제 활성을 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0487] 먼저, 완충용액은 세척용액(25 mM HEPES pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$)과 실험용액(세척용액에 BSA를 0.5%가 되도록 첨가)의 두 종류를 준비하고, MCH 수용체-1(멜라닌 농축 호르몬 수용체 서브타입-1; Euroscreen, Gosselies, Belgium)과 1 μM 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Europium-labeled MCH, Eu-MCH), PerkinElmer, Turku, Finland) 및 1 mM 멜라닌 농축호르몬(MCH, #070-47, Phoenix, Belmont CA, USA)을 4 ℃에서 준비하였다. 1 μM의 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH)과 1 mM 멜라닌 농축호르몬을 각각 8 nM(최종 반응농도: 2 nM)과 2 μM(최종 반응농도: 0.5 μM)이 되도록 희석하였다. 모든 희석과 준비과정에서 사용되는 완충용액은 실험용액이며, 세척용액은 마지막에 플레이트를 씻어 줄 때만 사용하였다.

[0488] MCH 수용체-1(200 assays/vial)을 1 ㎖의 실험용액에 희석하여 균질화시킨 후, 여과지가 부착된 미소판(Multiwell 96 well filter plates PN5020, Pall Co. Ann Arbor MI, USA)에 8채널 파이펫(multi 8-channel, Eppendorf, Hamburg, Germany)을 이용하여 각 웰당 전체부피가 100 ㎕가 되게 반응물을 분주하였다. 이때, 비특이적결합(non specific binding) 대조군으로는 유로피움으로 표지 된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH) 25 ㎕, 수용체 50 ㎕ 및 멜라닌 농축호르몬 25 ㎕를 사용하였으며, 전체결합(total binding) 대조군으로는 10% DMSO 실험용액 25 ㎕, 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH) 25 ㎕ 및 수용체 50 ㎕을 사용하였다. 실험군으로는 본 발명에 따른 실시예 1 내지 37의 화합물 25 ㎕, 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH) 25 ㎕ 및 수용체 50 ㎕를 사용하였다. 각 시험 화합물, 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH) 및 멜라닌 농축호르몬은 반응 시 전체부피의 25%씩을 차지하게 되므로 첨가 직전에는 4배의 농도로 준비하였다. 이후, 15초간 약하게 흔들어 주고 상온에서 90분간 반응시켰다. 반응이 끝나면, 부분적으로 수정하여 자체 제작 화세척기(microplate washer, EMBLA, Molecular Devices)에 압력을 걸어 플레이트를 세척하였다. 세척 용액으로 웰당 300 ㎕씩 3회 여과시켜 반응하지 않고 남아 있는 유로피움으로 표지된 멜라닌 농축호르몬(Eu-MCH)을 제거하였다. 바닥의 물기를 닦아내고 웰당 150 ㎕가 되게 해리용액(DELFIA Enhancement solution, PerkinElmer, Turku, Finland)을 첨가하여 주었다. 상온에서 그대로 2 내지 4시간 동안 방치한 후 시차성 형광(Time-resolved fluorescence, TRF) 값을 다기능 형광측정기(multilabel counter, Victor2, PerkinElmer, Turku, Finland)를 이용하여 측정하였으며(방출파장:615 ㎚, 여기파장:340 ㎚), 하기 수학식 1에 의해 시차성 형광 억제율을 계산하였다.

수학식 1

[0489]
$$\text{시차성형광억제율} = \frac{\text{전체결합평균값} - \text{시험물질의시차성형광값}}{\text{전체결합평균값} - \text{비특이적결합평균값}} \times 100$$

[0490] 시차성 형광 억제율을 측정한 후, 50% 이상 억제된 시험물질에 한하여 IC_{50} 값을 계산하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0491]

화합물	IC_{50}(nM)
실시예 1	40
실시예 2	30
실시예 3	1980
실시예 4	1100
실시예 5	> 1000
실시예 6	30
실시예 7	920
실시예 8	> 1000
실시예 9	60
실시예 10	30
실시예 11	80
실시예 12	50
실시예 13	10
실시예 14	> 1000
실시예 15	350
실시예 16	30
실시예 17	760
실시예 18	190
실시예 19	250
실시예 20	490
실시예 21	90
실시예 22	110
실시예 23	5
실시예 24	30
실시예 25	620
실시예 26	260
실시예 27	60
실시예 28	190
실시예 29	320
실시예 30	> 1000
실시예 31	> 1000
실시예 32	390
실시예 33	> 1000
실시예 34	> 150
실시예 35	> 1000
실시예 36	960
실시예 37	> 1000

[0492] 상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 프탈라지논 유도체 중 실시예 1, 2, 6, 10, 12, 13, 16, 23, 24의 화합물이 IC_{50} 값이 50 nM 이하 농도에서 MCH 수용체-1에 대하여 길항작용을 하는 것으로 확인되었으며, 특히, 본 발명의 실시예 23의 화합물은 IC_{50} 값이 5 nM로 매우 우수한 MCH 수용체-1에 대하여 길항작용을 하는 것으로 확인되었다.

[0493] 따라서, 본 발명에 따른 유도체는 MCH 수용체-1에 대한 길항제로 작용함으로써 MCH가 MCH 수용체에 결합함으로써 유발되는 비만, 당뇨병, 대사장애, 불안증 및 우울증과 같은 MCH 수용체-1 관련 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

[0494] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 프탈라지논 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0495] **<제제예 1> 산제의 제조**

[0496] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 2 g

[0497] 유당 1 g

[0498] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0499] **<제제예 2> 정제의 제조**

[0500] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 100 mg

[0501] 옥수수전분 100 mg

[0502] 유당 100 mg

[0503] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0504] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0505] **<제제예 3> 캡슐제의 제조**

[0506] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 100 mg

[0507] 옥수수전분 100 mg

[0508] 유당 100 mg

[0509] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0510] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0511] **<제제예 4> 주사제의 제조**

[0512] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 100 mg

[0513] 만니톨 180 mg

[0514] $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 26 mg

[0515] 증류수 2974 mg

[0516] 통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.

[0517] **<제제예 5> 건강식품의 제조**

[0518] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 1000 mg

[0519] 비타민 혼합물 적량

[0520] 비타민 A 아세테이트 70 ㎍

[0521] 비타민 E 1.0 mg

[0522] 비타민 0.13 mg

[0523] 비타민 B_2 0.15 mg

[0524] 비타민 B_6 0.5 mg

[0525]	비타민 B_{12}	0.2 ㎍
[0526]	비타민 C	10 ㎎
[0527]	비오틴	10 ㎍
[0528]	니코틴산아미드	1.7 ㎎
[0529]	엽산	50 ㎎
[0530]	판토텐산 칼슘	0.5 ㎎
[0531]	무기질 혼합물	적량
[0532]	황산제1철	1.75 ㎎
[0533]	산화아연	0.82 ㎎
[0534]	탄산마그네슘	25.3 ㎎
[0535]	제1인산칼륨	15 ㎎
[0536]	제2인산칼슘	55 ㎎
[0537]	구연산칼륨	90 ㎎
[0538]	탄산칼슘	100 ㎎
[0539]	염화마그네슘	24.8 ㎎

[0540] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0541] **<제제예 6> 건강 음료의 제조**

[0542]	화학식 1의 프탈라지논 유도체	1000 ㎎
[0543]	구연산	1000 ㎎
[0544]	올리고당	100 g
[0545]	매실농축액	2 g
[0546]	타우린	1 g
[0547]	정제수를 가하여 전체	900 ㎖

[0548] 통상의 건강 음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 21 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 건강 음료 조성물 제조에 사용하였다.

[0549] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호 도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

[0550] **<제제예 7> 기타 건강식품의 제조**

[0551] **7-1. 음료의 제조**

[0552]	꿀	522 ㎎

[0553] 치옥토산아미드 5 mg

[0554] 니코틴산아미드 10 mg

[0555] 염산리보플라빈나트륨 3 mg

[0556] 염산피리독신 2 mg

[0557] 이노시톨 30 mg

[0558] 오르트산 50 mg

[0559] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 0.48~1.28 mg

[0560] 물 200 ㎖

[0561] 상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 음료를 제조하였다.

[0562] **7-2. 츄잉껌의 제조**

[0563] 껌베이스 20 %

[0564] 설탕 76.36~76.76 %

[0565] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 0.24~0.64 %

[0566] 후르츠향 1 %

[0567] 물 2 %

[0568] 상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 츄잉껌을 제조하였다.

[0569] **7-3. 캔디의 제조**

[0570] 설탕 50~60 %

[0571] 물엿 39.26~49.66 %

[0572] 화학식 1의 프탈라지논 유도체 0.24~0.64 %

[0573] 오렌지향 0.1 %

[0574] 상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 캔디를 제조하였다.

[0575] **7-4. 밀가루 식품의 제조**

[0576] 화학식 1의 프탈라지논 유도체를 0.5 내지 5 중량부를 밀가루 100 중량부에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.

[0577] **7-5. 유제품(dairy products)의 제조**

[0578] 화학식 1의 프탈라지논 유도체를 5 내지 10 중량부를 우유 100 중량부에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0579] **7-6. 선식의 제조**

[0580] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화 시켜서 건조한 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메시의 분말로 제조하였다. 검은콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 쪄서 건조한 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메시의 분말로 제조하였다. 상기에서 제조한 곡물류 및 종실류와 본 발명의 화학식 1의 프탈라지논 유도체를 다음과 같은 비율로 배합하여 제조하였다.

[0581]	현미	30 %
[0582]	율무	15 %
[0583]	보리	20 %
[0584]	들깨	7 %
[0585]	검정콩	7 %
[0586]	검은깨	7 %
[0587]	화학식 1의 프탈라지논 유도체	3 %
[0588]	영지	0.5 %
[0589]	지황	0.5 %