



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월13일
(11) 등록번호 10-2806466
(24) 등록일자 2025년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 271/56 (2006.01) C07C 275/26 (2006.01)
C07C 335/14 (2006.01) C07D 211/96 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01) C07D 451/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 271/56 (2013.01)
A61K 31/426 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7001663
(22) 출원일자(국제) 2019년06월19일
심사청구일자 2022년06월03일
(85) 번역문제출일자 2021년01월18일
(65) 공개번호 10-2021-0024027
(43) 공개일자 2021년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/066181
(87) 국제공개번호 WO 2019/243414
국제공개일자 2019년12월26일
(30) 우선권주장
18382445.7 2018년06월20일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
J. Med. Chem. 2012, vol. 55(5), pp. 1789-1808
Bioorg. Med. Chem. 2015, vol. 23(24), pp.
7607-7617
DE02261637 A1

(73) 특허권자
유니버시티트 드 바르셀로나
스페인 이- 08028 바르셀로나 토레 디 발디리 레
이삭 4 센트로 데 페이턴테스 유비
(72) 발명자
코도니 아이 기스베르트 산드라
스페인 바르셀로나 이-08006 1번지 1층 20-22 산
트 헤르메네질드
갈데아노 칸타도르 카를로스
스페인 바르셀로나 이-08328 알레야 4 에스피골
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주

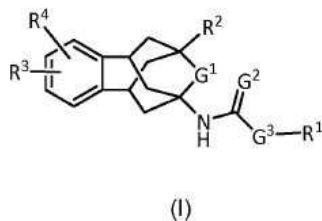
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 저해제로서의 다환식 화합물

(57) 요약

본 발명은, 하기 화학식 (I)의 가용성 에폭사이드 하이드롤라제(sEH) 저해제, 이의 입수 방법 및 이의 치료적 적응증에 관한 것이다:



(52) CPC특허분류

A61K 31/445 (2013.01)
C07C 275/26 (2013.01)
C07C 335/14 (2013.01)
C07D 211/34 (2013.01)
C07D 211/58 (2013.01)
C07D 211/96 (2013.01)
C07D 277/82 (2013.01)
C07D 451/04 (2013.01)
C07D 493/08 (2013.01)

(72) 발명자

레이바 마르티네즈 로사나

스페인 바르셀로나 이-08028 1층 5에이 51-53 아벤
이다 마드리드

라리사 투르크 안드레아

스페인 바르셀로나 이-08812 산페드로데리바스 3
스페인 아마테우 아이

발베르데 무리요 엘레나

스페인 타라고나 이-43711 바니에르델페네데스 12
아바트 에스카레

바스케스 크루즈 산티아고

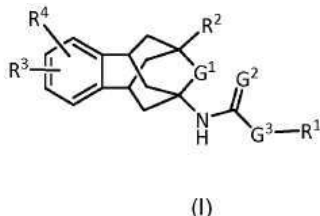
스페인 바르셀로나 이-08940 코르넬라데료브레가트
3-2 15 아벤이다 칸 코르츠

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

G^1 은 산소 원자 또는 메틸렌기 또는 단일 결합을 나타내고;

G^2 는 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고;

G^3 은 $-NH-(CH_2)_m-$, $-O-(CH_2)_m-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼을 나타내고;

m 은 0 내지 6의 정수이고;

n 은 1 내지 7의 정수이고;

R^1 은 하기 a) 내지 d)로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼이고:

a) 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 나이트로(NO_2), 사이아노($C\equiv N$), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 플루오로설포닐(SO_2F), 카복실기($COOH$), 아미노(NH_2), 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 다이- C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시카보닐메틸 및 메틸아미노카보닐피리딜옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 C_6-C_{10} 아릴;

b) 2 내지 11개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖고 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 나이트로(NO_2), 사이아노($C\equiv N$), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 플루오로설포닐(SO_2F), 카복실기($COOH$), 아미노(NH_2), 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 다이- C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시카보닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로아릴;

c) 5 내지 11개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖고 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, C_3-C_6 사이클로알킬- $C(=O)$, 나이트로(NO_2), 사이아노($C\equiv N$), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메틸카보닐(CF_3CO), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 카복실기($COOH$), 아미노(NH_2), 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 다이- C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시카보닐메틸, C_1-C_6 알킬설포닐, C_3-C_6 사이클로알킬설포닐, 벤질, 헤테로아릴메틸, 피리딘카보닐, 페닐카보닐, 테트라하이드로피란카보닐, C_6-C_{10} 아릴설포닐(할로젠 원자, 나이트로(NO_2), 사이아노($C\equiv N$), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 카복실기($COOH$), 아미노(NH_2), 모노- C_1-C_6 알킬아미노, 다이- C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시카보닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음) 및 페닐(할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 나이트로(NO_2), 사이아노($C\equiv N$), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 플루오

로설포닐(SO_2F), 카복실기(COOH), 아미노(NH_2), 모노- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, 다이- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카보닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 포화 또는 부분 불포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴;

d) 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아실, 나이트로(NO_2), 사이아노($\text{C}\equiv\text{N}$), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 카복실기(COOH), 아미노(NH_2), 모노- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, 다이- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카보닐메틸, 피리딘일옥시(비치환될 수 있거나 또는 COOH 및 CONHCH_3 로부터 선택된 기로 치환될 수 있음), 및 페녹시(비치환될 수 있거나 또는 COOH , COOR^5 , CONH_2 , CN 또는 OH 로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 사이클로알킬;

R^2 는 수소 또는 중수소 원자, 할로젠 원자, 메틸, 하이드록시 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼이고;

R^3 및 R^4 는 수소 원자, 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아실, 나이트로(NO_2), 사이아노($\text{C}\equiv\text{N}$), 카복실기(COOH), 하이드록시(OH), 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 펜타플루오로설파닐(SF_5), 설포닐(SO_3H), 플루오로설포닐(SO_2F), 아미노(NH_2), 모노- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, 다이- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시카보닐메틸로부터 독립적으로 선택되는 동일 또는 상이할 수 있는 라디칼이거나;

또는 R^3 과 R^4 는 함께 라디칼 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ 를 형성할 수 있되, p 는 1 내지 3의 정수이고;

R^5 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬로부터 선택된 라디칼이다.

청구항 2

제1항에 있어서, G^1 은 메틸렌기를 나타내는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, G^2 는 산소 원자를 나타내는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, G^3 은 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ 및 $-(\text{CH}_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼을 나타내고, m 은 0 내지 6의 정수이고 n 은 1 내지 7의 정수인, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, G^3 은 라디칼- $\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ 을 나타내고 m 은 0 내지 6의 정수인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, G^3 은 m 이 0이고 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ 및 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

G^3 은 n 이 1이고 $-(\text{CH}_2)_n-$ 인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 은 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 사이클로헥실 및 치환 또는 비치환 피페리딘일

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2 는 수소 원자, 플루오린 원자, 염소 원자, 메틸, 하이드록실 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^3 및 R^4 는, 수소 원자, 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 나이트로(NO_2), 아미노(NH_2) 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 동일 또는 상이할 수 있는 라디칼인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^3 은 수소이고, R^4 는 수소 원자, 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 나이트로(NO_2), 아미노(NH_2) 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

- i. *p*-톨릴 (9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)카바메이트
- ii. 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)티오유레아
- iii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[*e*]옥소닌-3(2*H*)-일)유레아
- iv. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[*e*]옥소닌-3(2*H*)-일)유레아
- v. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- vi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-하이드록시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- vii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- viii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- ix. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-클로로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- x. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[*e*]옥소닌-3(2*H*)-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산
- xi. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산
- xii. 1-[1-(아이소프로필설포닐)피페리딘-4-일]-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xiii. 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아

- xiv. 1-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일)유레아
- xv. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xvi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xvii. *tert*-부틸 4-(2-((9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트
- xviii. *N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-(피페리딘-4-일)아세트아마이드
- xix. 2-[1-(아이소프로필설폰닐)피페리딘-4-일]-*N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드
- xx. 2-(1-아세틸피페리딘-4-일)-*N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드
- xxi. 1-(9-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)유레아
- xxii. 1-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[*e*]옥소닌-3(2H)-일)-3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)유레아
- xxiii. 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-*N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드
- xxiv. 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)유레아
- xxv. 1-(1-(4-아세틸페닐)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxvi. 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐)피페리딘-4-일)유레아
- xxvii. 1-(1-(2-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxviii. 1-((1R,3s,5S)-8-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxix. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxx. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxxi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxxii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- xxxiii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-일)유레아
- xxxiv. 1-(벤조[*d*]티아졸-2-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아

xxxv. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아

xxxvi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노-벤조[e]옥소닌-3(2H)-일-5-d)유레아.

청구항 12

가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 또는 수의학적 조성물로서,

치료적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화합물을 포함하고,

상기 질환 또는 장애는 고혈압, 죽상동맥경화증, 폐 질환, 신장 질환, 뇌졸중, 통증, 신장병성 통증, 염증, 체장염, 면역학적 장애, 신경발달 장애, 안 질환, 암, 비만, 당뇨병, 대사 증후군, 자간전증, 신경성 식욕부진증, 우울증, 남성 성기능 기능장애, 상처 치유, NSAID-유도 궤양, 폐기종, 스크래피(scrapie), 파킨슨병, 관절염, 부정맥, 심장 섬유증, 알츠하이머병, 레이노 증후군, 니만-픽 C형 질환, 심장근육병증, 혈관성 인지 장애, 경도 인지 장애, 염증성 장 질환, 간경변증, 비알코올성 지방 간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증, 골다공증, 만성 치주염, 폐혈증, 발작 장애, 치매, 부종, 주의력-결핍 과잉행동 장애, 조현병, 약물 의존증, 사회 불안증, 결장염, 근위축성 측삭 경화증, 화학요법 유도 부작용, 제염염, 염증성 관절 통증 및 활액막염, 내피 기능장애, 지주막하 출혈, 외상성 뇌 손상, 뇌 허혈증 및 당뇨병-유도 학습 및 기억 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 13

가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약으로서,

치료적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화합물을 포함하고,

상기 질환 또는 장애는 고혈압, 죽상동맥경화증, 폐 질환, 신장 질환, 뇌졸중, 통증, 신장병성 통증, 염증, 체장염, 면역학적 장애, 신경발달 장애, 안 질환, 암, 비만, 당뇨병, 대사 증후군, 자간전증, 신경성 식욕부진증, 우울증, 남성 성기능 기능장애, 상처 치유, NSAID-유도 궤양, 폐기종, 스크래피(scrapie), 파킨슨병, 관절염, 부정맥, 심장 섬유증, 알츠하이머병, 레이노 증후군, 니만-픽 C형 질환, 심장근육병증, 혈관성 인지 장애, 경도 인지 장애, 염증성 장 질환, 간경변증, 비알코올성 지방 간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증, 골다공증, 만성 치주염, 폐혈증, 발작 장애, 치매, 부종, 주의력-결핍 과잉행동 장애, 조현병, 약물 의존증, 사회 불안증, 결장염, 근위축성 측삭 경화증, 화학요법 유도 부작용, 제염염, 염증성 관절 통증 및 활액막염, 내피 기능장애, 지주막하 출혈, 외상성 뇌 손상, 뇌 허혈증 및 당뇨병-유도 학습 및 기억 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 의약.

청구항 14

삭제

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 폐 질환은 만성 폐쇄성 폐 장애, 천식, 사르코이드증 또는 낭성 섬유증이고,

상기 신장 질환은 급성 신장 손상, 당뇨병성 신장병, 만성 신장 질환, 고혈압-매개 신장 장애 또는 고지방-매개 신장 손상이고,

상기 체장염은 급성 체장염이고,

상기 신경발달 장애는 조현병 또는 자폐 스펙트럼 장애이고,

상기 안 질환은 당뇨병성 각막병증, 습식 연령-관련 황반 변성 또는 망막증이고,

상기 비만은 비만-유도 결장 염증을 포함하고,

상기 남성 성기능 기능장애는 발기부전이고,
 상기 발작 장애는 간질병이고,
 상기 부종은 뇌부종이고,
 상기 지주막하 출혈은 동맥류성 지주막하 출혈을 포함하는,
 약제학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화합물을 사용하는 단계를 포함하는, 의약의 제조 방법.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화합물을 사용하는 단계를 포함하는, 인간을 포함하는 동물에서 가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 고혈압, 죽상동맥경화증, 폐 질환, 신장 질환, 뇌졸중, 통증, 신장병성 통증, 염증, 궤양염, 면역학적 장애, 신경발달 장애, 안 질환, 암, 비만, 당뇨병, 대사 증후군, 자간전증, 신경성 식욕부진증, 우울증, 남성 성기능 기능장애, 상처 치유, NSAID-유도 궤양, 폐기종, 스크래피(scrapie), 파킨슨병, 관절염, 부정맥, 심장 섬유증, 알츠하이머병, 레이노 증후군, 니만-픽 C형 질환, 심장근육병증, 혈관성 인지 장애, 경도 인지 장애, 염증성 장 질환, 간경변증, 비알코올성 지방 간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증, 골다공증, 만성 치주염, 패혈증, 발작 장애, 치매, 부종, 주의력-결핍 과잉행동 장애, 조현병, 약물 의존증, 사회 불안증, 결장염, 근위축성 측삭 경화증, 화학요법 유도 부작용, 제염염, 염증성 관절 통증 및 활액막염, 내피 기능장애, 지주막하 출혈, 외상성 뇌 손상, 뇌 허혈증 및 당뇨병-유도 학습 및 기억 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 의약의 제조 방법.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 및 수의학적 의약품용의 약제학적 제품, 특히 가용성 에폭사이드 하이드롤라제(soluble epoxide hydrolase: sEH) 저해제 및 이의 치료적 적응증의 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 총 100개 초과의 특허 문헌이 상이한 화학적 구조, 예컨대, 아마이드, 티오아마이드, 유레아, 티오유레아, 카바메이트, 아실 하이드라존 및 칼콘 옥사이드에 기초한 다수의 부류의 sEH 저해제를 기재하고 있었다(예컨대 문헌 [H.C. Shen, "Soluble epoxide hydrolase inhibitors: a patent review", *Expert Opin Ther Patents* 2010, vol. 20, pp. 941-956], 149개 문헌에 대한 검토 참조).

[0003] sEH 저해는 각종 요법적 치료로 바뀔 수 있는 각종 유익한 생물학적 효과와 연관되어 왔다(예컨대, 문헌[H.C. Shen and B.D. Hammock, "Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase: A target with multiple potential therapeutic indications", *J Med Chem.* 2012, vol. 55, pp. 1789-1808, a review with 117 references; K.M. Wagner et al. "Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain, inflammatory and neurodegenerative diseases", *Pharmacol Ther.* 2017, vol 180, pp 62-76], 186개 문헌에

대한 검토 참조).

[0004]

더욱 구체적으로 이하에 인용된 문헌은 이하의 질환의 치료에서 sEH 저해의 유용성을 기재하고 있다: 고혈압 (*Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2006 Jan;1(1):67-72), 죽상동맥경화증(*J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Oct; 52(4):314-23), 폐 질환, 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 장애, 천식, 사르코이드증 및 남성 섬유증(*Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012 May; 46(5):614-22 / *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Oct 15;190(8):848-50 / *Resp. Res.*, 2018, 19:236 / *Free Rad. Biol. Med.*, 2012, 53, 160), 신장 질환, 예컨대, 급성 신장 손상, 당뇨병 신장병, 만성 신장 질환, 고혈압-매개 신장 장애 및 고지방-매개 신장 손상(*Bioorg Med Chem Lett.* 2014 Jan 15;24(2):565-70 / *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Jan 15;304(2):F168-76 / *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Oct 15;307(8):F971-80 / *Frontiers Pharmacol.* 2019, 9:1551 / *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019, 116:5154-5159), 뇌졸중(*J Biol Chem.* 2014 Dec 26;289(52):35826-38 / *PLoS One.* 2014 May 13;9(5):e97529), 통증(*J Agric Food Chem.* 2011 Apr 13;59(7):2816-24 / *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012 Apr;11(2):143-58), 신장병성 통증(*J Agric Food Chem.* 2011 Apr 13;59(7):2816-24 / *Drug Discov Today* 2015 Nov; 20(11):1382-90 / *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Jul 21;112(29):9082-7), 염증(*Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012 Apr; 11(2):143-58 / *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jul 12;102(28):9772-7), 췌장염, 특히 급성 췌장염(*Mol Pharmacol.* 2015 Aug;88(2):281-90), 면역학적 장애(WO 00/23060 A2), 신경발달 장애, 예컨대, 조현병 및 자폐 스펙트럼 장애(*Proc Natl Acad Sci USA.* 2019, 116:7083-7088), 안 질환(WO 2007/009001 A1 / *Frontiers Pharmacol.* 2019, 10:95) 특히 당뇨병성 각막병증(*Diabetes.* 2018 Jun; 67(6):1162-1172), 습식 연령-관련 황반 변성(*ACS Chem Biol.* 2018 Jan 19; 13:45-52) 및 망막증(*Nature.* 2017 Dec 14;552(7684):248-252), 예컨대, 조기 망막증 및 당뇨병성 망막증, 암(*Prog Lipid Res.* 2014 Jan; 53:108-23), 비만-유도 결장 염증(*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 May 15;115(20):5283-5288)을 포함하는 비만(*Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Jul;22(7):598-604), 당뇨병(*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 May 31;108(22):9038-43), 대사 증후군(*Exp Diabetes Res.* 2012;2012:758614), 자간전증(*Med. Hypotheses.* 2017 Oct; 108:81-5), 신경성 식욕부진증("Pharmacokinetic optimization of six soluble epoxide hydrolase inhibitors for the therapeutic use in a murine model of anorexia" Abstracts of Papers, 241st ACS National Meeting & Exposition, Anaheim, CA, United States, March 27-31, 2011 (2011), MEDI-92), 우울증 (*J Neurosci Res.* 2017 Dec;95(12):2483-2492), 남성 성기능 기능장애(*Biomed. & Pharmacother.* 2019, 115: 108897), 예컨대, 발기부전(*Phytother Res.* 2016 Jul;30(7):1119-27), 상처 치유(*J Surg Res.* 2013 Jun 15;182(2):362-7 / *BioRxiv.* 2019 March 8, doi:10.1101/571984), NSAID-유도 궤양(*J Pharmacol Exp Ther.* 2016 Jun;357(3):529-36), 폐기종(*Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012 May; 46(5):614-22), 스크래피 (scrapie)(*Life Sci.* 2013 Jun 21;92(23):1145-50), 파킨슨병(*Mol Neurobiol.* 2015 Aug;52(1):187-95 / *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2018, 115:E5815-E5823), 관절염(*Drug Metab Dispos.* 2015 May; 43(5):788-802), 부정맥 (*Cardiovasc Ther.* 2011 Apr;29(2):99-111), 심장 섬유증(*Alcoholism.* 2018, 42, 1970), 알츠하이머병 (*Pharmacol Ther.* 2017 Dec; 180:62-76 / *BioRxiv.* 2019 Apr 10, doi:10.1101/605055), 레이노 증후군(WO 2003/002555 A1), 니만-픽 C형 질환(*Experimental Molecular Medicine.* 2018, 50:149), 심장근육병증(*Int J Cardiol.* 2012 Mar 8;155(2):181-7), 혈관성 인지 장애(*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014 Oct; 113-115:30-7), 경도 인지 장애(*Pharmacol Ther.* 2017 Dec; 180:62-76), 염증성 장 질환(*Dig Dis Sci.* 2012 Oct; 57(10):2580-91 / *PLoS One.* 2019 Apr 19, 14(4):e0215033), 간경변증(*Toxicol Appl Pharmacol.* 2015 Jul 15;286(2):102-11), 비알코올성 지방 간 질환(*PLoS One.* 2014 Oct 13, 9(10):e110162), 비알코올성 지방간염 (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019, 316, G527-G538), 간 섬유증(*Clinics Res Hepatol Gastroenterol* 2018, 42, 118-125), 골다공증(*FASEB J.* 2015 Mar;29(3):1092-101), 만성 치주염(*J Pharmacol Exp Ther.* 2017 Jun;361(3):408-416), 폐혈증(*FASEB J.* March 2008 22 (Meeting Abstract Supplement) 479.17), 발작 장애, 예컨대, 간질병(*PLoS One.* 2013 Dec 11;8(12):e80922), 치매(*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014 Oct; 113-115:30-7), 부종, 예컨대, 뇌부종(*Stroke.* 2015 Jul; 46(7):1916-22.), 주의력-결핍 과잉행동 장애(WO 2017/120012 A1), 조현병(*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Mar 29;113(13):E1944-52), 약물 의존증(WO 2017/120012 A1), 사회 불안증(WO 2017/120012 A1), 결장염(*Anticancer Res.* 2013 Dec; 33(12):5261-5271), 근위축성 측삭 경화증(WO 2016/133788 A1), 화학요법 유도 부작용(*Toxicology.* 2017 Aug 15;389:31-41), 제염염(*Equine Vet J.* 2017 May; 49(3):345-351), 염증성 관절 통증 및 활액막염(*J Vet Pharmacol Ther.* 2018 Apr; 41(2):230-238), 내피 기능장애(*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017 Jul; 131:67-74), 동맥 류성 지주막하 출혈(*J Neurosurg Anesthesiol.* 2015 Jul; 27(3):222-240)을 포함하는 지주막하 출혈(*Stroke.* 2015 Jul;46(7):1916-22), 외상성 뇌 손상(*Oncotarget.* 2017 Sep 21;8(61):103236-60), 뇌 허혈증(*Scientific*

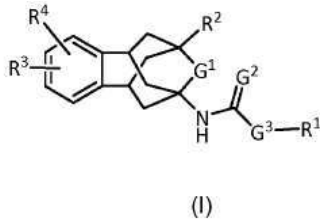
Reports. 2018, 8:5279), 및 당뇨병-유도 학습 및 기억 손상(*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018 May; 136:84-89).

[0005] 많은 보고된 sEH 저해 화합물의 높은 저해 활성도에도 불구하고, 이제까지 sEH 저해제는 시장에 미치지 못하고 있었다. 따라서, 새로운 sEH 저해제를 개발할 필요가 있다.

[0006] 본 발명자들은 이제 가용성 예폭사이드 하이드롤라제에 대한 높은 저해 활성도를 갖는 새로운 부류의 다환식 화합물을 발견하였다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제공에 관한 것이다:



[0009] 식 중,

[0010] G^1 은 산소 원자 또는 메틸렌기 또는 단일 결합을 나타내고;

[0011] G^2 는 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고;

[0012] G^3 은 $-NH-(CH_2)_m-$, $-O-(CH_2)_m-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼을 나타내고;

[0013] m 은 0 내지 6의 정수이고;

[0014] n은 1 내지 7의 정수이고;

[0015] R^1 은 하기 a) 내지 d)로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼이고:

[0016] a) 할로젠 원자, C₁-C₆ 아실, 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메톡시(OCF₃), 펜타플루오로설퍼닐(SF₅), 설포닐(SO₃H), 플루오로설포닐(SO₂F), 카복실기(COOH), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸 및 메틸아미노카보닐피리딘옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 C₆-C₁₀ 아릴;

[0017] b) 2 내지 11개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖고 할로겐 원자, C₁-C₆ 아실, 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메톡시(OCF₃), 펜타플루오로설파닐(SF₅), 설폰일(SO₃H), 플루오로설폰일(SO₂F), 카복실기(COOH), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로아릴;

[0018] c) 5 내지 11개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖고 할로젠 원자, C₁-C₆ 아실, C₃-C₆ 사이클로알킬-C(=O), 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메틸카보닐(CF₃CO), 펜타플루오로설파닐(SF₅), 설포닐(SO₃H), 카복실기(COOH), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸, C₁-C₆ 알킬설포닐, C₃-C₆ 사이클로알킬설포닐, 벤질, 헤테로아릴메틸, 피리딘카보닐, 페닐카보닐, 테트라하이드로피란카보닐, C₆-C₁₀ 아릴설포닐 (할로젠 원자, 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메톡시(OCF₃), 펜타플루오로설파닐(SF₅), 설포닐(SO₃H), 카복실기(COOH), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노,

노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음) 및 페닐(할로젠 원자, C₁-C₆ 아실, 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메톡시(OCF₃), 펜타플루오로설퍼닐(SF₅), 설퍼닐(SO₃H), 플루오로설퍼닐(SO₂F), 카복실기(COOH), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 포화 또는 부분 불포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴;

[0019] d) 할로젠 원자, C₁-C₆ 아실, 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메톡시(OCF₃), 펜타플루오로설퍼닐(SF₅), 설퍼닐(SO₃H), 카복실기(COOH), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸, 피리딘일옥시(비치환될 수 있거나 또는 COOH 및 CONHCH₃로부터 선택된 기로 치환될 수 있음), 및 페녹시(비치환될 수 있거나 또는 COOH, COOR⁵, CONH₂, CN 또는 OH로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 선택된 1 내지 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는 C₆-C₁₀ 사이클로알킬;

[0020] R²는 수소 또는 중수소 원자, 할로젠 원자, 메틸, 하이드록시 및 C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼이고;

[0021] R³ 및 R⁴는 수소 원자, 할로젠 원자, C₁-C₆ 아실, 나이트로(NO₂), 사이아노(C≡N), 카복실기(COOH), 하이드록시(OH), 트라이플루오로메틸(CF₃), 트라이플루오로메톡시(OCF₃), 펜타플루오로설퍼닐(SF₅), 설퍼닐(SO₃H), 플루오로설퍼닐(SO₂F), 아미노(NH₂), 모노-C₁-C₆ 알킬아미노, 다이-C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시카보닐메틸로부터 독립적으로 선택되는 동일 또는 상이할 수 있는 라디칼이거나;

[0022] 또는 R³과 R⁴는 함께 라디칼 -O-(CH₂)_p-O-를 형성할 수 있되, 여기서 p는 1 내지 3의 정수이고;

[0023] R⁵는 C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₆ 사이클로알킬로부터 선택된 라디칼이다.

[0024] 특정 실시형태에 있어서 G¹은 메틸렌기를 나타낸다.

[0025] 특정 실시형태에 있어서 G¹은 산소 원자를 나타낸다.

[0026] 특정 실시형태에 있어서 G¹은 단일 결합을 나타낸다.

[0027] 특정 실시형태에 있어서 G²는 산소 원자를 나타낸다.

[0028] 특정 실시형태에 있어서 G³은 -NH-(CH₂)_m-(여기서 m은 0 내지 6의 정수임) 및 -(CH₂)_m-(여기서 m은 1 내지 7의 정수임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼을 나타내고, 특히 G³은 라디칼-NH-(CH₂)_m-을 나타내되, 여기서 m은 0 내지 6의 정수이다.

[0029] 특정 실시형태에 있어서 G³이 -NH-(CH₂)_m- 및 -O-(CH₂)_m-으로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우, m은 0의 값을 갖는다.

[0030] 특정 실시형태에 있어서 G³은 -(CH₂)_n-이되, 여기서 n은 1의 값을 갖는다.

[0031] 특정 실시형태에 있어서 R¹은 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 사이클로헥실 및 치환 또는 비치환 피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 구체적인 실시형태에 있어서, 치환체는 메틸, 트라이플루오로메틸, 아세틸, 4-카복시-페녹시, 아이소프로필-설퍼닐, 벤질, tert-부톡시카보닐, 트라이플루오로페닐, 프로피오

닐, 테트라하이드로피란-4-카보닐, 2-플루오로벤조일, 아세틸페닐 및 8-벤질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

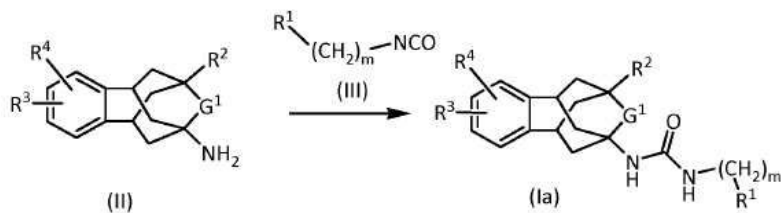
- [0032] 특정 실시형태에 있어서 R^2 는 수소 원자, 플루오린 원자, 염소 원자, 메틸, 하이드록실 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. G^1 이 산소 원자를 나타낼 경우, R^2 는 바람직하게는 수소 및 중수소 원자 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0033] 또 다른 특정 실시형태에 있어서 R^2 는 바람직하게는 수소, 메틸, 하이드록실, 메톡시, 플루오린 및 염소로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 구체적으로는 메틸이다.
- [0034] 특정 실시형태에 있어서 R^3 및 R^4 는 수소 원자, 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 나이트로(NO_2), 아미노(NH_2) 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 동일 또는 상이할 수 있는 라디칼이다. 특정 실시형태에 있어서 R^3 및 R^4 는 수소, 플루오린, 아세틸, 나이트로, 아미노 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0035] 특정 실시형태에 있어서 R^3 은 수소이고 R^4 는 수소 원자, 할로젠 원자, C_1-C_6 아실, 트라이플루오로메틸(CF_3), 트라이플루오로메톡시(OCF_3), 나이트로(NO_2), 아미노(NH_2) 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼이다.
- [0036] 특정 실시형태에 있어서 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0037] i. *p*-톨릴 (9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)카바메이트
- [0038] ii. 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)티오유레아
- [0039] iii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일)유레아
- [0040] iv. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일)유레아
- [0041] v. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0042] vi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-하이드록시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0043] vii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0044] viii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0045] ix. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-클로로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0046] x. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산
- [0047] xi. 4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산
- [0048] xii. 1-[1-(아이소프로필설포닐)피페리딘-4-일]-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0049] xiii. 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0050] xiv. 1-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-아세

틸피페리딘-4-일)유레아

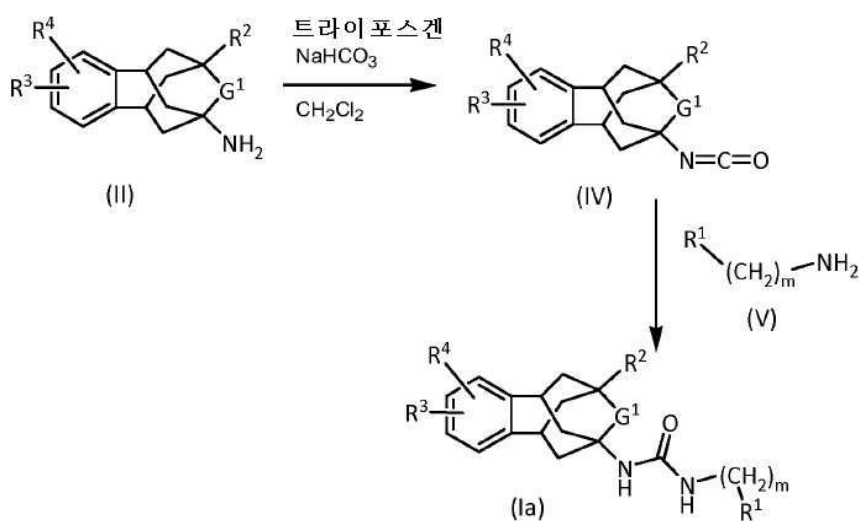
- [0051] xv. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0052] xvi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0053] xvii. tert-부틸 4-(2-((9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트
- [0054] xviii. N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-(피페리딘-4-일)아세트아마이드
- [0055] xix. 2-[1-(아이소프로필설폰닐)피페리딘-4-일]-N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드
- [0056] xx. 2-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드
- [0057] xxi. 1-(9-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)유레아
- [0058] xxii. 1-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일)-3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)유레아
- [0059] xxiii. 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드
- [0060] xxiv. 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)유레아
- [0061] xxv. 1-(1-(4-아세틸페닐)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0062] xxvi. 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐)피페리딘-4-일)유레아
- [0063] xxvii. 1-(1-(2-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0064] xxviii. 1-((1R,3s,5S)-8-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0065] xxix. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0066] xxx. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0067] xxxi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0068] xxxii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0069] xxxiii. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-일)유레아
- [0070] xxxiv. 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아
- [0071] xxxv. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤

조[9]아놀렌-7-일)유레아

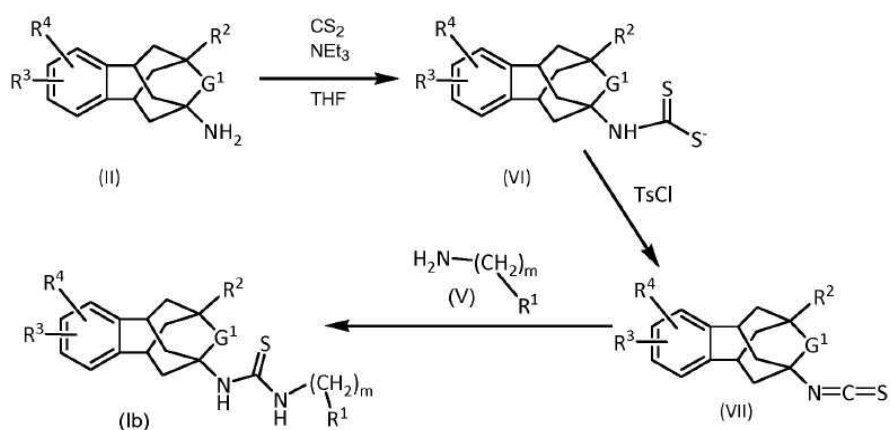
- [0072] xxxvi. 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노-벤조[e]옥소닌-3(2H)-일-5-d)유레아.
- [0073] 본 발명의 다른 양상은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 바람직하게는 적절한 양의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 또는 수의학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 맥락에서의 약제는 인간 의약품 및 수의학적 의약품 둘 다에 관한 것이다.
- [0074] 본 발명의 다른 양상은, 의약으로서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0075] 특정 실시형태에 있어서 본 발명은, 인간을 포함하는 동물에서, 가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0076] 본 발명의 다른 양상은, 의약(medicament)의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0077] 특정 실시형태에 있어서 본 발명은, 인간을 포함하는 동물에서, 가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0078] 특정 실시형태에 있어서, 가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애는 고혈압, 죽상동맥경화증, 폐 질환, 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 장애, 천식, 사르코이드증 및 낭성 섬유증, 신장 질환, 예컨대, 급성 신장 손상, 당뇨병성 신장병, 만성 신장 질환, 고혈압-매개 신장 장애 및 고지방-매개 신장 손상, 뇌졸중, 통증, 신장병성 통증, 염증, 췌장염 특히 급성 췌장염, 면역학적 장애, 신경발달 장애, 예컨대, 조현병 및 자폐 스펙트럼 장애, 안 질환 특히 당뇨병성 각막병증, 습식 연령-관련 황반 변성 및 망막증, 예컨대, 조기 망막증 및 당뇨병성 망막증, 암, 비만, 예컨대 비만-유도 결장 염증, 당뇨병, 대사 증후군, 자간전증, 신경성 식욕부진증, 우울증, 남성 성기능 기능장애, 예컨대, 발기부전, 상처 치유, NSAID-유도 궤양, 폐기증, 스크래피, 파킨슨병, 관절염, 부정맥, 심장 섬유증, 알츠하이머병, 레이노 증후군, 니만-픽 C형 질환, 심장근육 병증, 혈관성 인지 장애, 경도 인지 장애, 염증성 장 질환, 간경변증, 비알코올성 지방 간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증, 골다공증, 만성 치주염, 패혈증, 발작 장애, 예컨대, 간질병, 치매, 부종, 예컨대, 뇌부종, 주의력-결핍 과잉행동 장애, 조현병, 약물 의존증, 사회 불안증, 결장염, 근위축성 측삭 경화증, 화학요법 유도 부작용, 제염염, 염증성 관절 통증 및 활액막염, 내피 기능장애, 동맥류성 지주막하 출혈을 포함하는 지주막하 출혈, 외상성 뇌 손상, 뇌 허혈증 및 당뇨병-유도 학습 및 기억 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0079] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 또는 수의학적 조성물의 투여에 의한, 인간을 포함하는 동물에서, 가용성 에폭사이드 하이드롤라제의 저해에 의한 개선에 민감한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 전술한 특정 질환 및 장애의 치료 방법은 본 발명의 특정 실시형태이다.
- [0080] 본 발명의 다른 양상에 따르면, G^2 가 산소이고, G^3 이 $-NH-(CH_2)_m-$ 인 화학식 (Ia)의 화합물은, 바람직하게는 염, 예컨대, 하이드로클로라이드의 형태의 화학식 (II)의 아민을 화학식 (III)의 아이소시아네이트와 불활성 용매, 예컨대, 다이클로로메탄(DCM) 중에서, 그리고 염기, 예컨대, 트라이에틸아민의 존재 하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다.



본 발명의 다른 양상에 따르면, G^2 가 산소이고, G^3 이 $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ 인 화학식 (Ia)의 화합물은 또한, 제1 단계에서, 불활성 용매, 예컨대, DCM 중에서, 바람직하게는 염의 형태의 화학식 (II)의 아민을 $\text{(NH}_2\text{)}\text{-NCO}$ -전환 시약, 예를 들어, 트라이포스겐과 반응시켜 화학식 (IV)의 아이소시아나이드로 전환시킴으로써 제조될 수 있다. 제2 단계에서, 화학식 (V)의 아민을 화학식 (IV)의 아이소시아나이드와 반응시켜 화학식 (Ia)의 화합물을 수득한다. 커플링 반응은 촉매 없이 수행될 수 있고, 이 반응은 편리하게 유기 용매, 전형적으로 DCM, 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 *N,N*-다이메틸폼아미드(DMF)의 존재 하에 실온에서 일어난다.

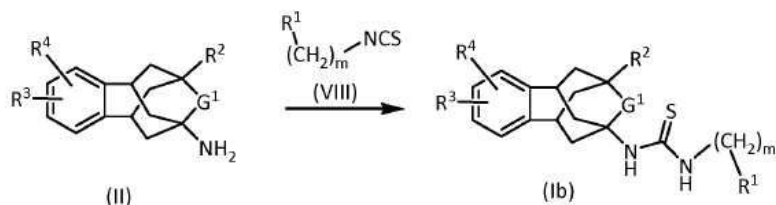


본 발명의 다른 양상에 따르면, G^2 가 황이고, G^3 이 $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ 인 화학식 (Ib)의 화합물은, 제1 단계에서, 바람직하게는 염의 형태의 화학식 (II)의 아민을 염기, 예컨대, 트리에틸아민의 존재 하에 불활성 용매, 예컨대, THF 중에서 이황화탄소와 반응함으로써 화학식 (VI)의 다이티오카바메이트염으로 전환시킴으로써 제조될 수 있다. 제2 단계에서, 다이티오카바메이트염을 토실 클로라이드의 존재 하에 분해시켜 화학식 (VII)의 아이소티오시아나이드를 수득하고, 이것은 이어서 화학식 (V)의 $\text{R}^1\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$ 의 아민과 반응하여 화학식 (Ib)의 화합물을 수득한다.

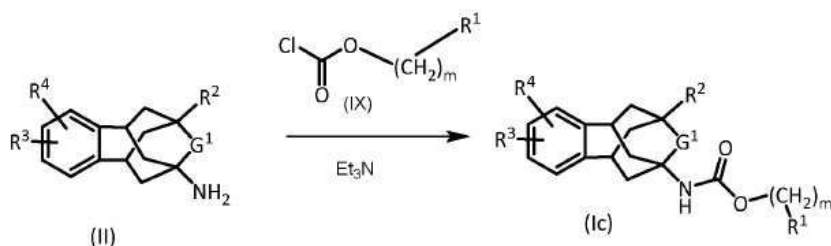


본 발명의 다른 양상에 따르면, G^2 가 황이고 G^3 이 $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ 인 화학식 (Ib)의 화합물은 또한 불활성 용매, 예

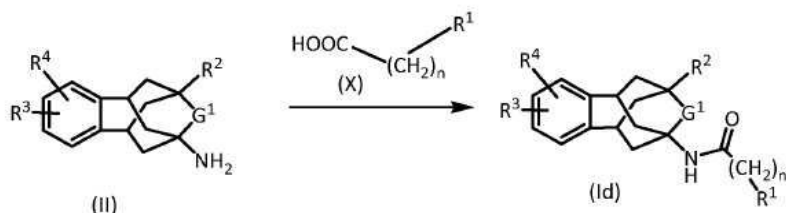
컨대, DCM 중에서 그리고, 염기, 예컨대, 트라이에틸아민의 존재 하에 염, 예컨대, 하이드로클로라이드의 형태의 화학식 (II)의 아민을 화학식 $\text{SCN}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^1$ (VIII)의 티오아이소사이아네이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.



본 발명의 다른 양상에 따르면, G^2 및 G^3 이 둘 다 산소인 화학식 (Ic)의 화합물은, 염기, 예컨대, 트라이에틸아민의 존재 하에 화학식 (II)의 아민을 화학식 (IX)의 클로로폼에이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

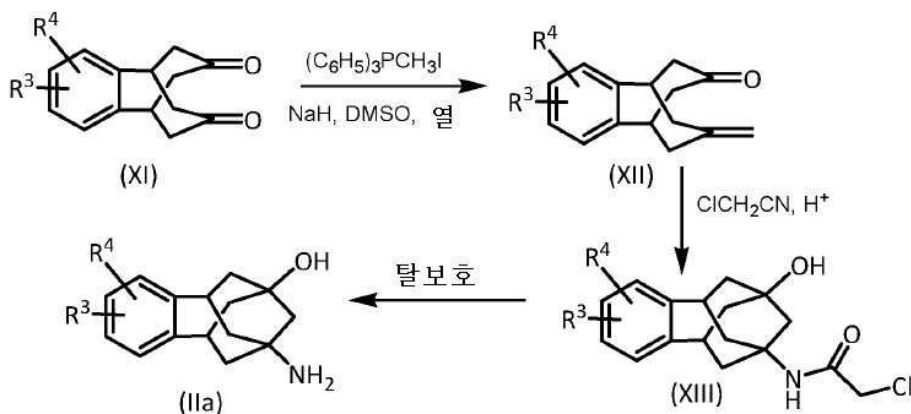


본 발명의 다른 양상에 따르면, G^2 가 산소이고 G^3 이 $-(\text{CH}_2)_n-$ 인 화학식 (Id)의 화합물은, 바람직하게는 염, 예컨대, 하이드로클로라이드의 형태의 화학식 (II)의 아민을 유기 용매, 예컨대, 에틸 아세테이트 중 염기, 예컨대, 트라이에틸아민의 존재 하에 아실 클로라이드를 이용하거나 또는 EDCI 또는 HOBt와 같은 커플링제의 존재 하에 화학식 (X)의 카복실산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.



화학식 (II)의 아민은 치환체 G^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 속성에 따라서 소정 범위의 상이한 반응을 이용해서 얻어질 수 있고, 화학식 (II)의 아민은 당업계에서 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Bioorg Med Chem. 2010, 18, 46; Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942; Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678; Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290] 참조).

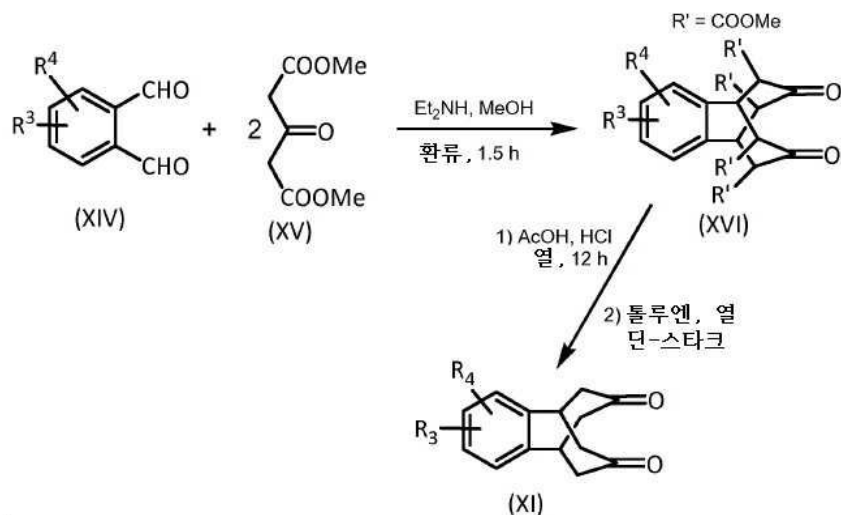
G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 OH인 경우, 화학식 (IIa)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0095] 최종 아민 (IIa)을 수득하기 위하여 클로로아세트아마이드의 탈보호 단계는, 에탄올 중 티오우레아 및 아세트산의 존재 하에 화합물 (XIII)을 하룻밤 환류시킴으로써 수행될 수 있다.

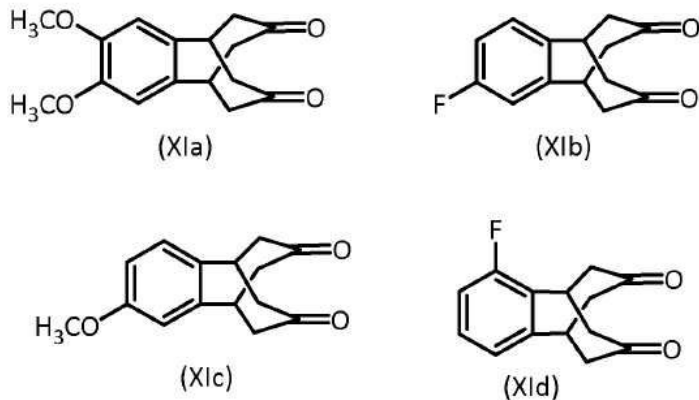
[0096] 다이케톤 (XI)은 $R^3 = R^4 = H$ 인 경우 공지된 화합물이다(Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850). 일반적으로, 화학식 (XI)의 치환된 다이케톤은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 치환된 *o*-프탈알데하이드 (XIV)로부터 제조될 수 있다.

[0097] 화학식 (XIV)의 적절하게 치환된 *o*-프탈알데하이드 유도체로부터 시작해서, 그리고



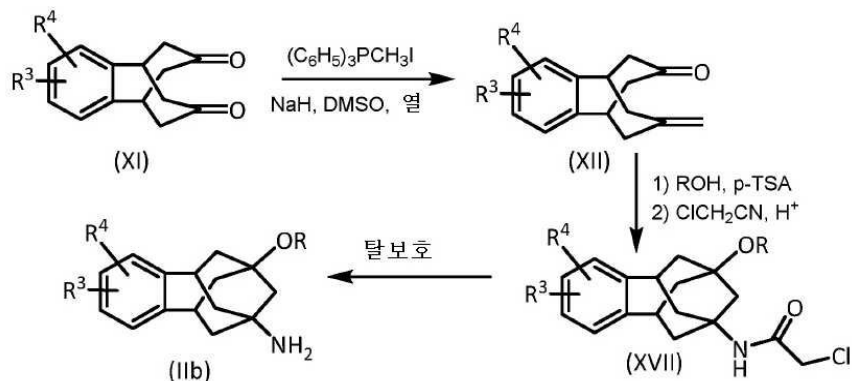
[0098]

[0099] 상기에 나타낸 반응식에 따라서, 이하에 나타낸 것들과 같은 상이한 치환체를 갖는 다이케톤 (XI)을 제조하는 것이 또한 가능하다:



[0100]

[0101] G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 C_1-C_6 알콕시인 경우, 화학식 (IIb)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:

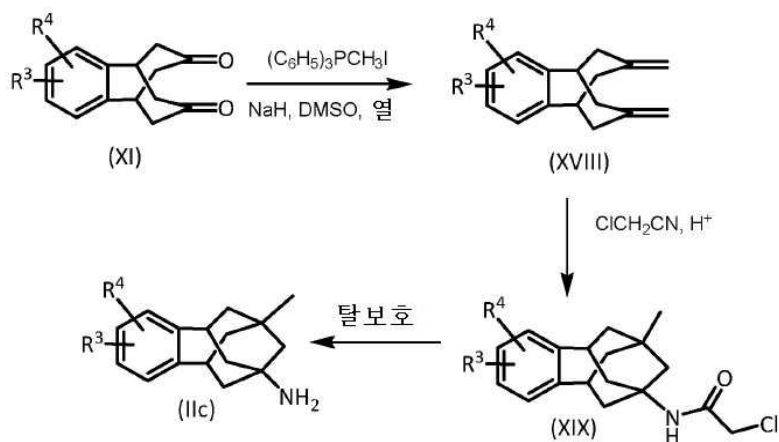


[0102]

여기서, R은 C_1-6 알킬임

[0103] 최종 아민 (IIb)를 수득하기 위하여 클로로아세트아마이드의 탈보호 단계는 에탄올 중 티오유레아 및 아세트산의 존재 하에 화합물 (XVII)을 하룻밤 환류시킴으로써 수행될 수 있다.

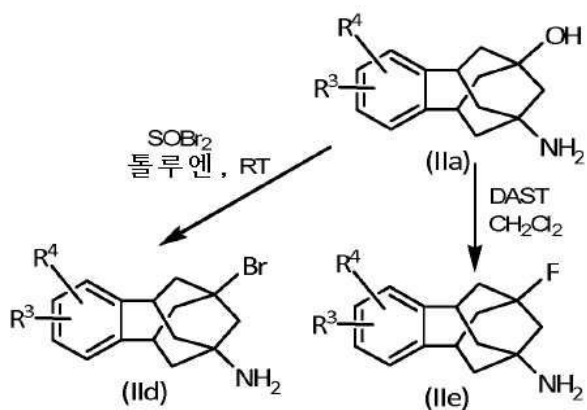
[0104] G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 메틸인 경우, 화학식 (IIc)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0105]

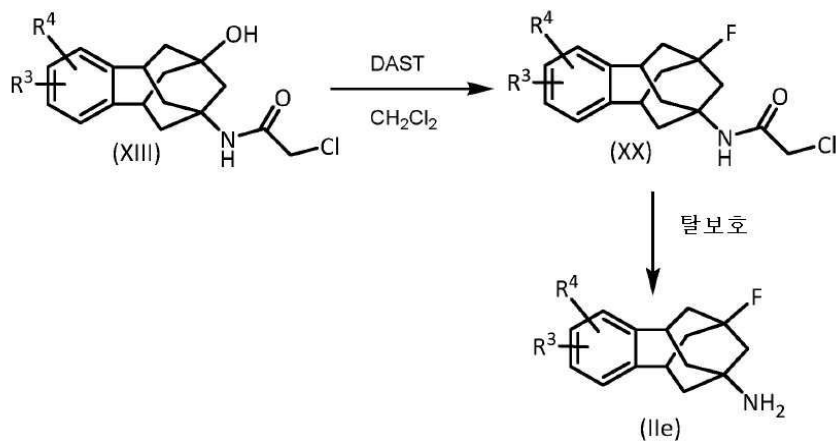
[0106] 최종 아민 (IIc)를 수득하기 위하여 클로로아세트아마이드의 탈보호 단계는 에탄올 중 티오유레아 및 아세트산의 존재 하에 화합물 (XIX)를 하룻밤 환류시킴으로써 수행될 수 있다.

[0107] G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 브로민 또는 플루오린인 경우 화학식 (IIId) 및 (IIe)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0108]

[0109] 대안적으로, 아민 (IIe)는 하기 반응식에 따라서 화합물 (XIII)로부터 시작하여 얻어질 수 있다:

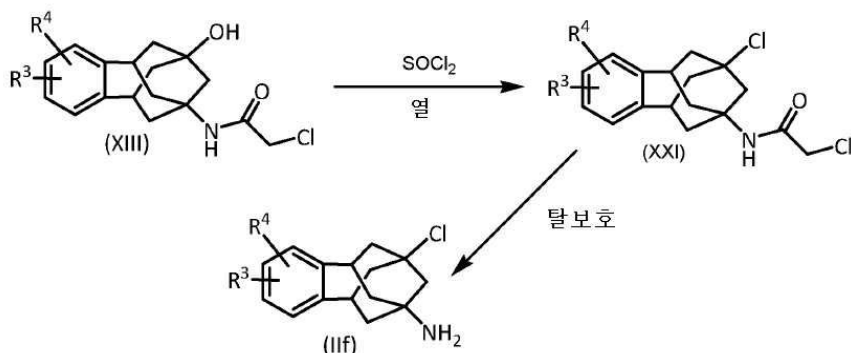


[0110]

[0111] 최종 아민 (IIe)를 수득하기 위하여 클로로아세트아마이드의 탈보호 단계는, 에탄올 중 티오유레아 및 아세트산

의 존재 하에 화합물 (XX)을 하룻밤 환류시킴으로써 수행될 수 있다.

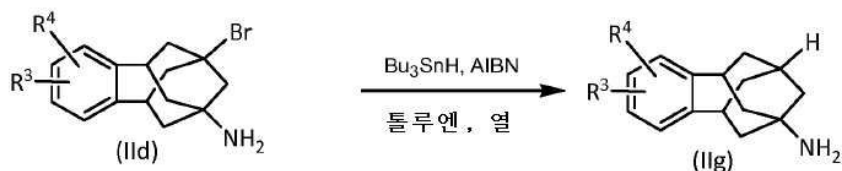
[0112] G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 염소인 경우 화학식 (IIf)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0113]

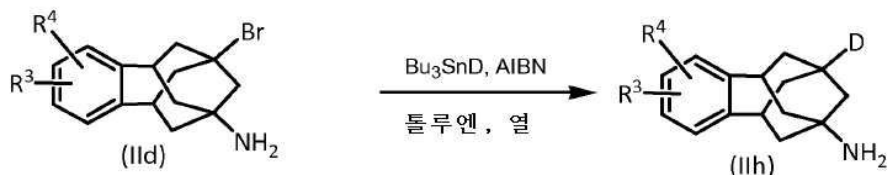
[0114] 최종 아민 (IIf)를 수득하기 위하여 클로로아세트아마이드의 탈보호 단계는 에탄올 중 티오유레아 및 아세트산의 존재 하에 화합물 (XXI)을 하룻밤 환류시킴으로써 수행될 수 있다.

[0115] G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 수소인 경우, 화학식 (IIg)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



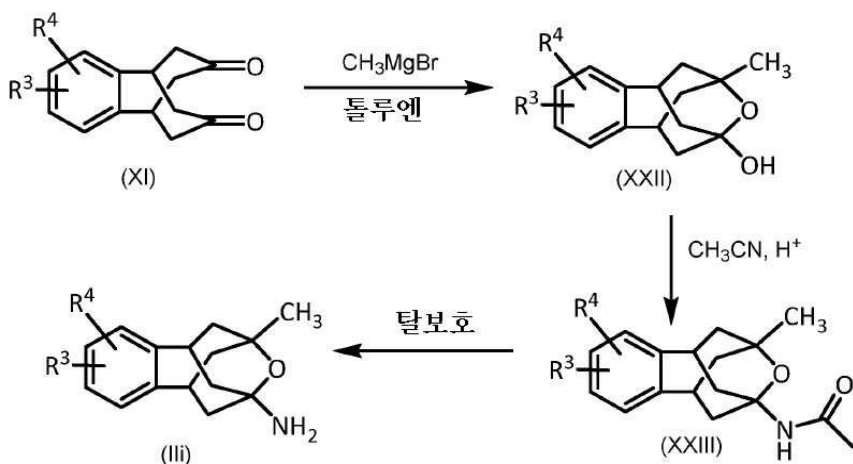
[0116]

[0117] G^1 이 CH_2 이고 R^2 가 중수소인 경우, 화학식 (IIh)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0118]

[0119] G^1 이 O이고 R^2 가 메틸인 경우, 화학식 (IIi)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:

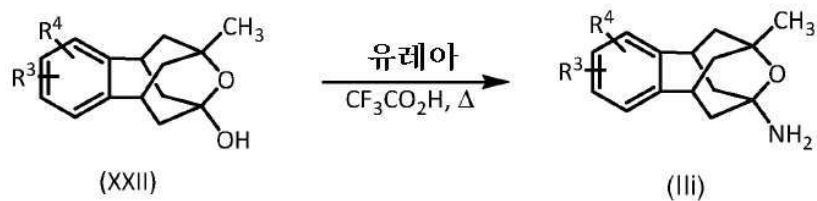


[0120]

[0121] 최종 아민 (IIi)를 수득하기 위하여 아세트아마이드의 탈보호 단계는 문헌[Bioorg Med Chem 2010, 18, 46-57]에서 $R^3 = R^4 = H$ 에 대해서 보고된 바와 같이 진한 HCl의 존재 하에 화합물 (XXIII)을 하룻밤 환류시킴으로써

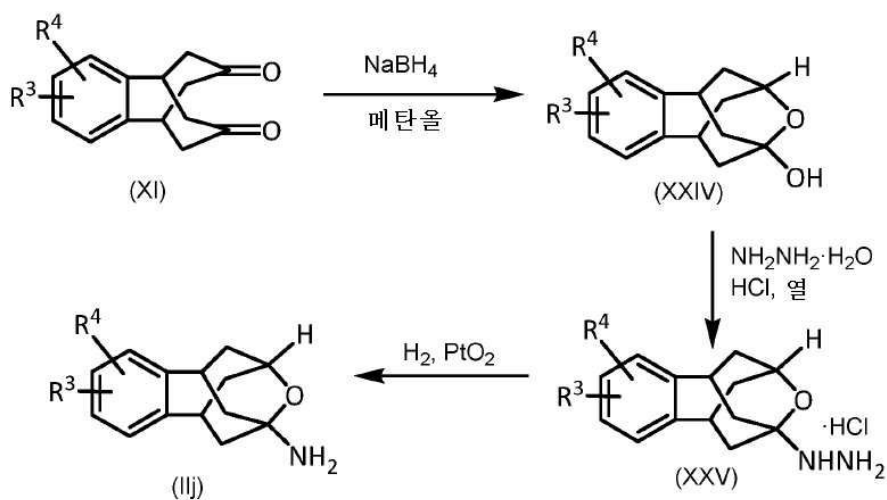
수행될 수 있다.

[0122] 대안적으로, G^1 이 0이고 R^2 가 메틸인 경우, 화학식 (IIi)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



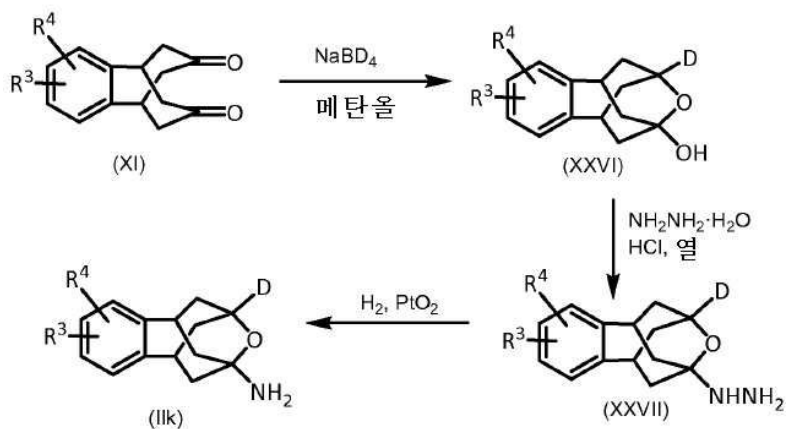
[0123]

[0124] G^1 이 0이고 R^2 가 수소인 경우, 화학식 (IIj)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



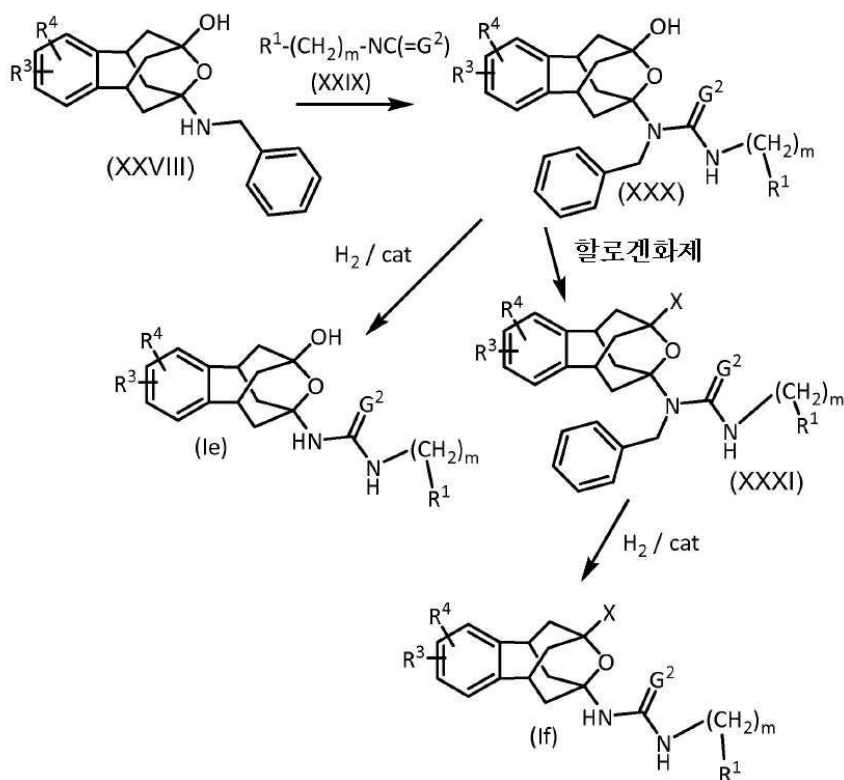
[0125]

[0126] G^1 이 0이고 R^2 가 중수소인 경우, 화학식 (IIk)의 아민은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0127]

[0128] G^1 이 0이고 R^2 가 할로젠 또는 하이드록실기인 경우, 화학식 (Ie) 및 (If)의 화합물은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



[0129]

[0130]

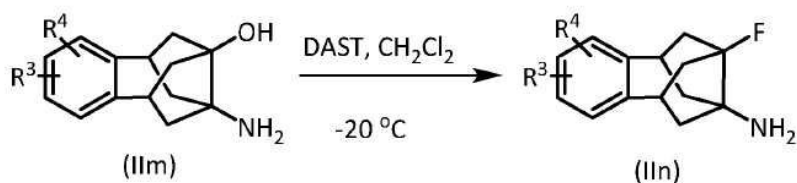
X가 플루오린인 경우, 제2 단계에서 화합물 (XXX)은 (다이에틸아미노)황 트라이플루오라이드(DAST)를 할로겐화제로서 사용해서 화합물 (XXXI)로 전환되며, 이때 X가 염소인 경우 할로겐화제는 $SOCl_2$ 이고, X가 브로민인 경우 할로겐화제는 $SOBr_2$ 이다.

[0131]

화합물 (XXVIII)의 제조는 특허 출원 DE 2 210 799 A1에 있어서 화합물 (XI)($R^3=R^4=H$ 에 대해서)로부터 기재되어 있다. 여기에 기재된 합성 공정은 또한 R^3 및/또는 R^4 가 수소와는 상이한 화합물의 제조에 대해서 사용될 수 있다.

[0132]

G^1 이 결합하고 R^2 이 플루오린인 경우 화학식 (IIIn)의 화합물은 이하에 나타낸 반응식에 따라서 제조될 수 있다:



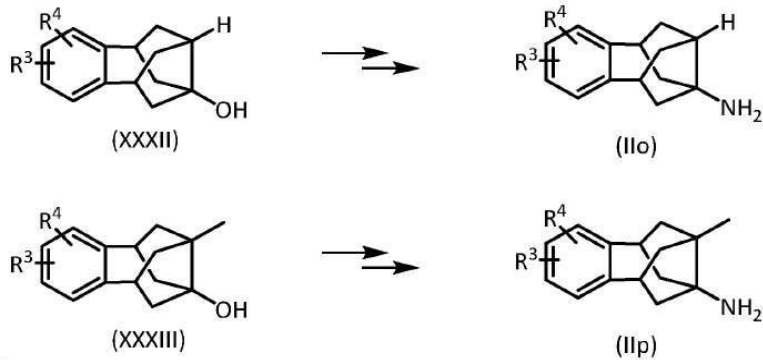
[0133]

[0134]

화합물 (IIIm)의 제조는 문헌[Liebigs Ann. 1995, 523-535]에 있어서 ($R^3=R^4=H$ 에 대해서) 기재되어 있다. 본 명세서에 기재된 합성 공정은 또한 R^3 및/또는 R^4 가 수소와는 상이한 화합물의 제조에 대해서 사용될 수 있다.

[0135]

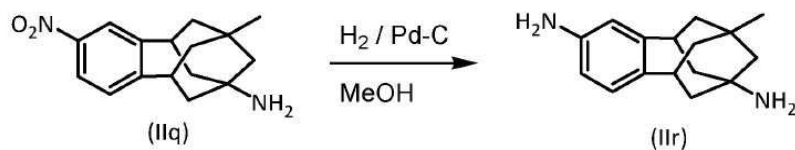
화학식 (IIo) 및 (IIp)의 화합물은 각각 하나 이상의 잘 알려진 반응을 통해서 화합물 (XXXII) 및 (XXXIII)로부터 제조될 수 있다. 화합물 (XXXII) 및 (XXXIII)은 $R^3=R^4=H$ 에 대해서 (문헌[Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850 및 Aust J Chem. 1983, 36, 2465-2472])에 보고된 방법에 따라서 화학식 (XI)의 화합물로부터 합성되며, 이 방법은 또한 R^3 및/또는 R^4 가 수소와는 상이한 화합물의 제조에 대해서 사용될 수 있다.



[0136]

[0137] 또한 R³ 및 R⁴기의 속성을 당업자에게 공지된 통상의 방법에 의해 변경함으로써 화학식 (II)의 몇몇 화합물을 화학식 (II)의 다른 화합물로 전환하는 것이 가능하다. 일례로서, 화학식 (IIq)의 화합물은 화학식 (IIr)의 화합물을 촉매 수소화에 의해 전환될 수 있다.

[0138]



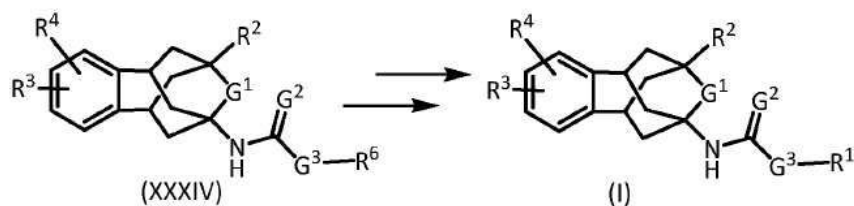
[0139]

R³ 및 R⁴기의 속성을 당업자에게 공지된 통상의 방법에 의해 변경함으로써 본 발명의 화학식 (I)의 몇몇 화합물을 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환시키는 것이 가능함은 언급할 가치가 있다. 일례로서, R³ 및 R⁴가 수소 원자인 화학식 (I)의 화합물은 프리델-크라프트 반응을 통해서 R³ 및 R⁴ 중 하나가 수소이고 다른 하나가 C₁₋₆ 아실기인 화합물로 전환될 수 있다. 다른 예로서, R³ 및/또는 R⁴가 나이트로기인 화학식 (I)의 화합물은 촉매 수소화에 의해 상기 R³ 및/또는 R⁴가 아미노기인 화합물로 전환될 수 있다.

[0140]

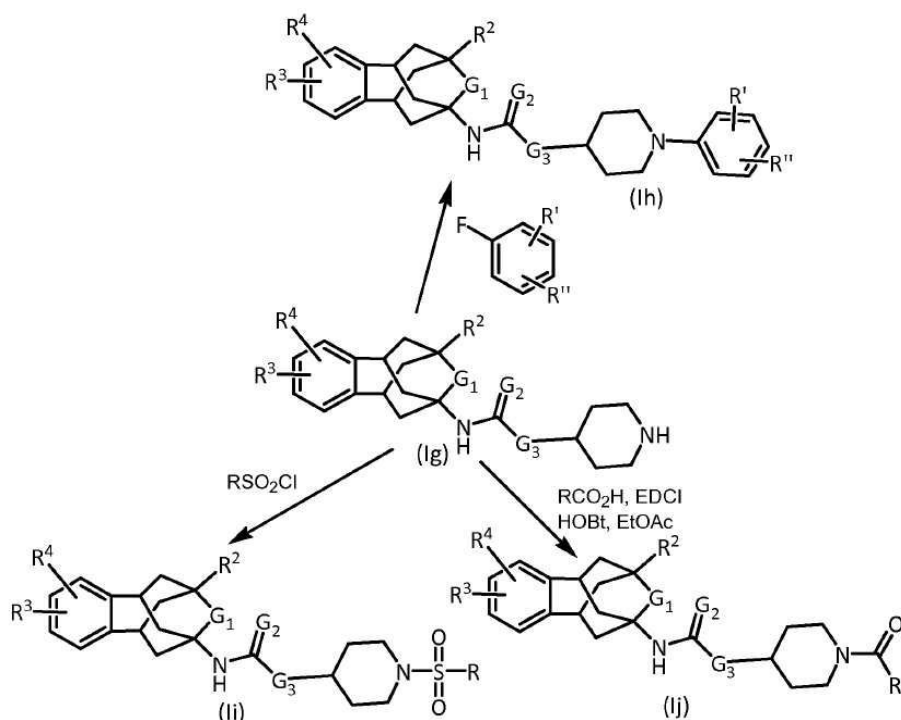
마지막으로, 본 발명의 화합물은 또한 잔기 R⁶이 잔기 R¹의 전구체(이는 하나 이상의 잘 알려진 반응을 통해서 상기 잔기 R¹로 전환됨)인 화학식 (XXXIV)의 전구체로부터 위에서 설명된 반응에 따라서 제조될 수 있다. 또한 잔기 R⁶은 이미 하나 이상의 잘 알려진 반응을 통해서 또 다른 R¹기로 전환되는 R¹기인 것이 가능하다.

[0141]



[0142]

상기 합성 전략의 예는 이하에 제공되되, 여기서 R⁶기는 비치환 피페리딘일 잔부이고 R¹은 청구범위에 정의된 바와 같은 치환체를 보유하는 피페리딘일 잔부이다:



[0143]

[0144]

화합물 (Ih)를 획득하기 위한 화합물 (Ig)의 반응은 열을 가하면서 K_2CO_3 및 무수 DMSO를 사용해서 수행된다. 화합물 (Ij)를 획득하기 위한 화합물 (Ig)의 반응은 나타낸 바와 같은 $(RCO_2H, EDCI, HOBT, EtOAc)$ 또는 DCM 중 $RCOCl$ 및 Et_3N 을 이용해서 수행된다.

[0145]

상기 반응식에 나타낸 3종의 유도체 이외에, (Ig) 중 비치환 피페리딘으로부터 벤질 피페리딘으로 될 가능성이 또한 있다. 이 절차는 피페리딘 (Ig)와 아세트산/메탄올 중 벤즈알데하이드 및 나트륨 사이아노보로하이드라이드와의 반응을 수반한다.

[0146]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 메틸렌은 라디칼 $-(CH_2)-$ 를 가리킨다.

[0147]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 아릴은 비치환 또는 치환될 수 있는 방향족 탄소환식 고리를 가리킨다. 비치환 아릴기의 비제한적인 예는 페닐 및 안트라닐이다.

[0148]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 할로겐 원자는 염소, 플루오린, 브로민 및 요오드 원자로 이루어진 군 으로부터 선택된 원자, 바람직하게는 플루오린, 염소 또는 브로민 원자를 가리킨다. 접두사로서 사용될 경우의 용어 할로는 동일한 의미를 갖는다.

[0149]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 C_p 아실은 카보닐기($CH_3-(CH_2)_{p-2}-CO-$)에 연결되는 $p-1$ 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 가리킨다. 아실기의 비제한적인 예는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴 및 카프로일이다.

[0150]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 C_q 알킬은 선형 또는 분지형 하이드로탄소 라디칼($C_qH_{2q+1}-$)을 가리킨다. 알킬기의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n -프로필 i -프로필, n -부틸, i -부틸, sec -부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸, i -펜틸 및 n -헥실이다.

[0151]

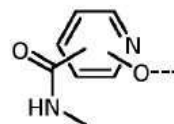
본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 모노- C_r -알킬아미노는 $NH(C_r-알킬-NH-)$ 기에 연결된 C_r -알킬을 가리킨다. 모노알킬아미노기의 비제한적인 예는 메틸아미노(CH_3-NH-), 에틸아미노(CH_3-CH_2-NH-) 및 n -프로필아미노($CH_3-CH_2-CH_2-NH-$)이다.

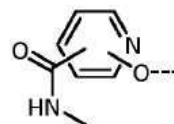
[0152]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 다이- C_s -알킬아미노는 $N((C_s-알킬)_2-N-)$ 기에 연결된 2개의 알킬 잔부를 가리키며, 여기서 2개의 알킬 잔부는 동일 또는 상이한 수의 탄소 원자를 가질 수 있다. 다이알킬아미노기의 비 제한적인 예는 다이메틸아미노($((CH_3)_2NH-)$), 다이에틸아미노($((CH_3-CH_2)_2N-)$), 에틸메틸아미노($((CH_3)(CH_3-CH_2)N-)$) 및 다이- n -프로필아미노($((CH_3-CH_2-CH_2)_2N-)$)이다.

[0153] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 C_t 알콕시는 산소 원자($CH_3-(CH_2)_{t-1}-O-$)에 연결된 선형 또는 분지형 알킬기를 가리킨다. 알콕시기의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *i*-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, *n*-펜톡시, *i*-펜톡시 및 *n*-헥소시이다

[0154] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 C_u 알콕시카보닐메틸은 $-CO-CH_2-((CH_3-(CH_2)_{u-1})-O-CO-CH_2-)$ 기에 연결된 C_u 알콕시 잔부를 가리킨다. 알콕시카보닐메틸기의 비제한적인 예는 메톡시카보닐메틸 및 에톡시카보닐메틸이다.



[0155] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 메틸아미노카보닐피리딜옥시는  기를 나타내는데 사용된다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 헤테로아릴은 탄소, 수소 및 고리의 일부로서 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리를 가리킨다. 상기 라디칼은 비치환될 수 있거나 또는 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리딜, 피리미딘일, 퓨릴, 티엔일, 피라졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴이다.

[0157] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴은 고리의 일부로서 탄소, 수소 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 비-방향족 고리를 가리키는데 사용된다. 특히, 헤테로사이클릴기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 포화 헤테로사이클릴기의 비제한적인 예는 피페리딘일, 몰폴린일, 테트라하이드로피란일 및 피페라진일이다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 사이클로알킬은 하이드로탄소 환식기를 가리킨다. 상기 사이클로알킬기는 단일 환식 고리 또는 다환식 고리를 가질 수 있다. 사이클로알킬기의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 알킬설포닐은 설포닐기($CH_3-(CH_2)_{v-1}-SO_2-$)에 연결된 선형 또는 분지형 알킬기를 가리킨다. 알킬설포닐기의 비제한적인 예는 메틸설포닐(CH_3-SO_2-), 에틸설포닐($CH_3-CH_2-SO_2-$) 및 *n*-프로필설포닐($CH_3-CH_2-CH_2-SO_2-$)이다.

[0160] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 사이클로알킬설포닐은 설포닐기에 연결된 사이클로알킬기를 가리킨다. 사이클로알킬설포닐기의 비제한적인 예는 사이클로프로필설포닐, 사이클로부틸설포닐, 사이클로펜틸설포닐 및 사이클로헥실설포닐이다.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 아릴설포닐은 설포닐기에 연결된 아릴기를 지칭한다. 알킬설포닐기의 비제한적인 예는 페닐설포닐 및 나프탈렌설포닐이다.

[0162] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 피리딘카보닐은 카보닐기(C_5H_4N-CO-)에 연결된 피리딜기를 가리킨다.

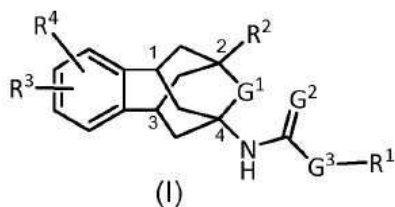
[0163] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 페닐카보닐은 카보닐기(C_6H_5-CO-)에 연결된 페닐기를 가리킨다.

[0164] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 테트라하이드로피란카보닐은 카보닐기(C_5H_9O-CO-)에 연결된 테트라하이드로피란일기를 가리킨다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 약제학적으로 허용 가능한 염은, 환자에게 투여 시, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 형성된다. 일반적으로, 이러한 염은, 예를 들어, 물 중 또는 유기 용매 중 또는 둘 다의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 비-수성 매질, 예컨대, 에터, 에틸 아세테이트, 에탄올, 2-프로판올 또는 아세트나이트릴이 바람직하다. 산 부가염의 예는 무기산 부가염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 및 유기산 부가염, 예를 들어, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 말레에이트, 푸마에이트, 시트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 및 *p*-톨루엔설포네이트를 포함한다. 알칼리 부가염의 예는, 예를 들어, 나트륨, 칼

를, 칼슘 및 암모늄염, 및 유기 알칼리염, 예를 들어, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, *N,N*-다이알킬렌에탄올아민, 트라이에탄올아민 및 염기성 아미노산 염을 포함한다.

[0166] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 입체이성질체는 동일한 분자식 및 결합된 순서(구성)를 갖지만 공간 내 이들 원자의 3차원적 배향이 상이한 분자를 가리킨다. 화학식 (I)의 화합물은 적어도 2개의 카이럴 탄소 원자 (이하에 묘사된 화학식에서 1 및 3으로 표기됨)를 갖고, 따라서 상기 화합물의 수개의 입체이성질체가 존재할 수 있다. 상기 입체이성질체는 하기 화학식 (I)으로 포괄된다.



[0167]

[0168] 설명 및 청구범위 전체를 통해서, 단어 "포함하다" 및 이 단어의 변형어는 다른 기술적 특징, 첨가제, 성분 또는 단계를 배제하는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 단어 "포함하다"는 "로 이루어진"의 경우를 포괄한다. 본 발명의 추가의 목적, 이점 및 특징은 설명의 검토 시 당업자에게 명백해질 것이거나, 또는 본 발명의 시행에 의해 학습될 수 있다. 이하의 실시예는 예로서 제공되며, 본 발명의 제한인 것으로 의도되지 않는다. 또한, 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정한 실시형태와 바람직한 실시형태의 모든 가능한 조합을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0169] 약어:

[0170] 이하의 약어는 본 출원과 함께 사용되었다:

[0171] anh.: 무수

[0172] AcOH: 아세트산

[0173] AcCl: 아세틸 클로라이드

[0174] AIBN: 아조비스아이소부티로나이트릴

[0175] Bis/Tris: 2-비스(2-하이드록시에틸)아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판다이올

[0176] BSA: 소혈청 알부민

[0177] Bu₃SnD: 트라이부틸(듀테리오)스탄난

[0178] Calcd: 계산치

[0179] d: 이중항

[0180] DAST: 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드

[0181] Dec: 분해

[0182] DCM: 다이클로로메탄

[0183] DMF: *N,N*-다이메틸폼아마이드

[0184] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0185] dq: 사중항의 이중항

[0186] dt: 삼중항의 이중항

[0187] EDCI: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드

[0188] ESI: 전기분무 이온화

[0189] Et₂O: 다이에틸에터

[0190]	Et ₃ N:	트라이에틸아민
[0191]	EtOAc:	에틸 아세테이트
[0192]	EtOH:	에탄올
[0193]	HOBt:	하이드록시벤조트라이아졸
[0194]	h:	시간
[0195]	Hz	헤르츠
[0196]	HRMS:	고분해능 질량 분석법
[0197]	IR:	적외선
[0198]	m:	다중항
[0199]	MeOH:	메탄올
[0200]	mp:	융점
[0201]	<i>n</i> -Bu:	<i>n</i> -부틸
[0202]	NMR:	핵자기 공명
[0203]	NSAID:	비스테로이드성 항염증 약물
[0204]	<i>p</i> -TSA:	<i>p</i> -톨루엔설폰산
[0205]	PHOME:	사이아노(6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸 2-(3-페닐옥시란-2-일)아세테이트
[0206]	s:	단일항
[0207]	sEH:	가용성 에폭사이드 하이드롤라제
[0208]	t:	삼중항
[0209]	THF:	테트라하이드로퓨란
[0210]	TPPU:	<i>N</i> -[1-(1-옥소프로필)-4-피페리딘일]- <i>N'</i> -[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]유레아
[0211]	UV:	자외선
[0212]	실시예	
[0213]	분석 방법	
[0214]	- 융점은 MFB 595010 M Gallenkamp 융점 장치로 개방된 모세관에서 결정되었다.	
[0215]	- 적외선(IR) 스펙트럼은 Perkin-Elmer Spectrum RX I 분광광도계(감쇠된 전반사 수법을 이용) 상에서 또는 분광광도계 Nicolet Avatar 320 FT-IR 상에서 가동되었다. 흡광도 값은 파수(cm ⁻¹)로서 표현되고; 단지 유의한 흡광 밴드가 부여된다.	
[0216]	- 원소 분석은 Carlo Erba 모델 1106 분석기를 구비한 IIQAB의 Microanalysis Service(CSIC, 스페인 바로셀로나 소재)에서 수행되었다.	
[0217]	- 분취 정상 크로마토그래피는 사전 패킹된 RediSep Rf 실리카겔 카트리지를 구비한 CombiFlash Rf 150(Teledyne Isco) 상에서 수행되었다. 박층 크로마토그래피는 실리카겔 60 F254(Merck, ref 1.05554 또는 Sigma-Aldrich, ref 60805)와 함께 알루미늄-배킹된 시트로 수행되었고, 스팟은 UV광, KMnO ₄ 및/또는 요오드의 1% 수성 용액으로 가시화되었다.	
[0218]	- 고분해능 질량분석(HRMS) 분석은 LC/MSD TOF Agilent Technologies 분광계로 수행되었다.	
[0219]	- 분석 등급 용매는 결정화를 위하여 사용되는 한편, 합성 용매용의 순도는 반응, 추출 및 칼럼 크로마토그래피에 사용되었다.	

[0220] - 약리학적 평가가 시행된 새로운 화합물의 모든 분석 샘플은 이들의 원소 분석에 의해 입증되는 바와 같이 순도 $\geq 95\%$ 를 갖는다.

[0221] **참조예 1: 2-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온.**

[0222] 응축기 및 자기 교반기가 장착된 둥근바닥 플라스크에서, MeOH(60mℓ) 중 4-플루오로프탈알데하이드(3.08g, 20 mmol) 및 다이메틸 3-옥소펜탄다이오에이트(6.98g, 40 mmol)의 용액을 제조하였다. 4 점적의 다이에틸아민을 첨가하고, 이 반응물을 1.5시간 동안 환류 하에 가열하고, 이 반응물을 냉각시키고, 7 점적 이상의 다이에틸아민을 첨가하고, 이 반응물을 4℃에서 하룻밤 저장하였다. 석출물을 진공 하에 여과 제거하고, 냉 MeOH(4mℓ)로 세척하여, 테트라메틸 2-플루오로-7,11-다이옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-6,8,10,12-테트라카복실레이트를 백색 침상체로서 얻었다(3.05g). 빙초산(18mℓ) 및 진한 HCl(5mℓ) 중 이 고체의 용액을 12시간 동안 환류 하에 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 고체를 제공하였다. 톨루엔(50mℓ) 중 이 고체의 용액을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치에서 16시간 동안 환류 하에 가열하였다. 톨루엔을 진공 하에 제거하여 순수한 2-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(1.53g, 33% 전체 수율)을 연갈색 고체로서 제공하였다.

[0223] mp 105-107℃. IR (NaCl 디스크): 2923, 2848, 1710, 1607, 1593, 1490, 1428, 1380, 1346, 1253, 1208, 1119, 1074, 985, 944, 865, 806 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₄H₁₃FO₂+H]⁺에 대한 계산치(calcd): 233.0972, 확인치: 233.0967.

[0224] **참조예 2: 2-메톡시-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온:**

[0225] MeOH(380mℓ) 중 4-메톡시프탈알데하이드(10.2g, 61.9 mmol), 다이메틸 3-옥소펜탄다이오에이트(21.5g, 124 mmol) 및 다이에틸아민(28 점적)으로부터 그리고 참조예 1에 기재된 절차에 따라서, 테트라메틸 2-메톡시-7,11-다이옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-6,8,10,12-테트라카복실레이트를 얻었다(19.4g, 66% 수율). 전술한 테트라카복실레이트(250mg, 0.5 mmol), 진한 HCl(0.4mℓ) 및 빙초산(1.4mℓ)으로부터, 그리고 참조예 1에 기재된 절차에 따라서, 2-메톡시-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(125mg, 98% 수율)을 얻었다.

[0226] mp 157-158℃. IR (NaCl 디스크): 2941, 2910, 2837, 1701, 1610, 1585, 1504, 1431, 1414, 1370, 1321, 1300, 1266, 1166, 1094, 1033, 989 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₅H₁₆O₃+H]⁺에 대한 계산치: 245.1172, 확인치: 245.1180.

[0227] **참조예 3: 2,3-다이메톡시-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온:**

[0228] MeOH(130mℓ) 중 4,5-다이메톡시프탈알데하이드(6.54g, 33.7 mmol), 다이메틸 3-옥소펜탄다이오에이트(11.7g, 67.4 mmol) 및 다이에틸아민(19 점적)으로부터, 그리고 참조예 1에 기재된 절차에 따라서, 테트라메틸 2,3-다이메톡시-7,11-다이옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-6,8,10,12-테트라카복실레이트를 얻었다(6.84g, 40% 수율). 전술한 테트라카복실레이트(6.84g, 13.5 mmol), 진한 HCl(10mℓ) 및 빙초산(35mℓ)으로부터, 그리고 참조예 1에 기재된 절차에 따라서, 2,3-다이메톡시-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(2.8g, 76% 수율)을 얻었다.

[0229] mp 236-237℃. IR (NaCl 디스크): 2952, 2840, 1698, 1605, 1516, 1467, 1451, 1416, 1355, 1336, 1254, 1221, 1192, 1162, 1025, 1002, 880, 811 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₆H₁₈O₄+H]⁺에 대한 계산치: 275.1278, 확인치: 275.1279.

[0230] **참조예 4: 1-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온.**

[0231] MeOH(220mℓ) 중 3-플루오로프탈알데하이드(11.2g, 73.6 mmol), 다이메틸 3-옥소펜탄다이오에이트(25.6g, 147 mmol) 및 다이에틸아민(33 점적)으로부터, 그리고 참조예 1에 기재된 절차에 따라서, 테트라메틸 1-플루오로-7,11-다이옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-6,8,10,12-테트라카복실레이트를 얻었다(18.5g, 54% 수율). 전술한 테트라카복실레이트(18.5g, 39.9 mmol), 진한 HCl(31mℓ) 및 빙초산(103mℓ), 그리고 참조예 1에 기재된 절차에 따라서, 1,1-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온을 얻었다(8.73g, 94% 수율).

[0232] mp > 150℃ (dec.). IR (NaCl 디스크): 2940, 2908, 1701, 1619, 1585, 1468, 1421, 1370, 1303, 1245, 1222,

1203, 1072, 1052, 988, 931, 897, 789, 746 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$: $[C_{14}H_{13}FO_2+H]^+$ 에 대한 계산치: 233.0972, 확인치: 233.0976.

[0233] **참조예 5: 2-플루오로-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌.**

[0234] 아르곤 분위기 및 자기 교반기가 장착된 3-구 둥근바닥 플라스크에, 무수 DMSO(13.3ml) 중 NaH(1.08g, 60% 순도, 27.0 mmol)의 현탁액을 45분에 걸쳐서 75℃에서 가열하였다. 녹색 현탁액을 실온까지 냉각시키고, 무수 DMSO(22ml)에 희석된 메틸트라이페닐포스포늄 아이오다이드(10.92g, 27.0 mmol) 및 무수 DMSO(50ml)에 희석된 2-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(1.53g, 6.59 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고 물(80ml)에 부었다. 수성층을 헥산(4×80ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수(anh.) Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 2-플루오로-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌을 무색 왁스로서 제공하였다(1.09, 73% 수율).

[0235] mp 108–109℃. IR (NaCl 디스크): 3072, 2985, 2921, 2844, 1639, 1612, 1592, 1494, 1451, 1444, 1363, 1246, 1162, 1135, 1095, 1048, 974, 951, 930, 887, 820, 716, 658, 638, 598, 528 cm^{-1} .

[0236] **참조예 6: 2-메톡시-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌.**

[0237] 2-메톡시-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(4g, 16.4 mmol)으로부터, 그리고 참조예 5에 기재된 절차에 따라서, 2-메톡시-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌을 얻었다(1.5g, 38% 수율).

[0238] mp 68–69℃. IR (NaCl 디스크): 3068, 2979, 2911, 2833, 1639, 1609, 1580, 1501, 1464, 1449, 1431, 1363, 1313, 1260, 1203, 1172, 1152, 1109, 1034, 955, 929, 889, 851, 809, 661, 613 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$: $[C_{17}H_{20}O+H]^+$ 에 대한 계산치: 241.1587, 확인치: 241.1588.

[0239] **참조예 7: 2,3-다이메톡시-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌.**

[0240] 2,3-다이메톡시-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(2.8g, 10.2 mmol)으로부터, 그리고 참조예 5에 기재된 절차에 따라서, 2,3-다이메톡시-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌을 얻었다(633mg, 23% 수율).

[0241] mp 74–75℃. IR (NaCl 디스크): 3068, 2977, 2913, 2832, 1639, 1606, 1515, 1464, 1450, 1429, 1414, 1358, 1342, 1293, 1261, 1240, 1225, 1191, 1173, 1103, 1023, 956, 931, 889, 804, 634 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$: $[C_{18}H_{22}O_2+H]^+$ 에 대한 계산치: 271.1693, 확인치: 271.1688.

[0242] **참조예 8: 1-플루오로-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌.**

[0243] 1-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(4g, 17.2 mmol)으로부터, 그리고 참조예 5에 기재된 절차에 따라서, 1-플루오로-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌을 무색 오일로서 얻었다(2.69g, 69% 수율).

[0244] IR (NaCl 디스크): 3071, 2981, 2921, 2838, 1639, 1614, 1583, 1464, 1446, 1429, 1365, 1248, 1046, 991, 935, 919, 895 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$: $[C_{16}H_{17}F+H]^+$ 에 대한 계산치: 229.1387, 확인치: 229.1392.

[0245] **참조예 9: 1-플루오로-7-메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-11-온**

[0246] 아르곤 분위기 및 자기 교반기가 장착된 3-구 둥근바닥 플라스크에, 무수 DMSO(50ml) 중 NaH(1.01g, 60% 순도, 25.2 mmol)의 현탁액을 45분에 걸쳐서 75℃에서 가열하였다. 녹색 현탁액을 실온까지 냉각시키고, 무수 DMSO(58 ml)에 희석된 메틸트라이페닐포스포늄 아이오다이드(10.61g, 25.33 mmol) 및 무수 DMSO(50ml)에 희석된 1-플루오로-5,6,8,9-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(4.72g, 20.3 mmol, 참조예 4로부터)을 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고, 물(80ml)에 부었다. 수성층을 헥산(5×80ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고,

여과시키고, 진공하 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 1-플루오로-7-메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-11-온(2.16, 55% 수율)을 제공하였다.

[0247] mp 96°C. IR (ATR): 2927, 2913, 2895, 1688, 1613, 1583, 1432, 1406, 1366, 1247, 1196, 1104, 1049, 1034, 1002, 970, 921, 911, 883, 819, 789, 749, 715, 657 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 231.1180, 확인치: 231.1180.

[0248] **참조예 10: 2-클로로-N-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드**

[0249] 2-플루오로-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌(1.09g, 4.77 mmol), 클로로아세트나이트릴(1.2mL, 19.1 mmol) 및 아세트산(3.5mL)의 현탁액을 0°C까지 냉각시키고, 진한 H_2SO_4 (1.53mL, 28.6 mmol)를 적가하였다($T < 10^\circ\text{C}$). 이 혼합물을 실온에 이르게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 현탁액을 얼음(20g)에 첨가하고, 10분 교반 후, 이 현탁액을 DCM($3 \times 15\text{mL}$)으로 추출하였다. 합한 유기층을 NaOH 10N($1 \times 25\text{mL}$)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 2-클로로-N-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(1.2g, 78% 수율).

[0250] mp 141-144°C. IR (NaCl 디스크): 3399, 3313, 3067, 2944, 2920, 2851, 1657, 1607, 1591, 1518, 1498, 1451, 1361, 1345, 1252, 1179, 1145, 966, 963, 863, 820 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFNO}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 322.1368, 확인치: 322.1370.

[0251] **참조예 11: 2-클로로-N-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드**

[0252] 2-메톡시-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌(1.5g, 6.24 mmol)으로부터, 그리고 참조예 10에 기재된 절차에 따라서, 2-클로로-N-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드를 얻었다(1.18g, 57% 수율).

[0253] mp 144-145°C. IR (NaCl 디스크): 3403, 3304, 3062, 2997, 2945, 2905, 2860, 2838, 1662, 1609, 1582, 1528, 1499, 1454, 1382, 1361, 1311, 1267, 1242, 1198, 1180, 1154, 1043, 1013, 955, 873 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 334.1568, 확인치: 334.1569.

[0254] **참조예 12: 2-클로로-N-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드**

[0255] 2,3-다이메톡시-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌(498mg, 1.84 mmol)으로부터, 그리고 참조예 10에 기재된 절차에 따라서, 2-클로로-N-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드를 얻었다(501mg, 75% 수율).

[0256] mp 204-205°C. IR (NaCl 디스크): 3306, 2941, 2907, 2861, 2838, 1666, 1605, 1516, 1467, 1452, 1415, 1381, 1361, 1345, 1293, 1252, 1231, 1191, 1168, 1092, 1021, 948, 861, 802 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 364.1674, 확인치: 364.1674.

[0257] **참조예 13: 2-클로로-N-(1-플루오로-9-하이드록시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드**

[0258] DCM(21mL) 중 1-플루오로-7-메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-11-온(2.06g, 8.94 mmol), 클로로아세트나이트릴(0.6mL, 9.83 mmol)의 용액을 0°C까지 냉각시키고, 진한 H_2SO_4 (0.75mL)를 적가하였다($T < 10^\circ\text{C}$). 이 혼합물을 실온에 이르게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 현탁액을 얼음(20g)에 첨가하고, 10분 교반 후, 이 현탁액을 DCM($3 \times 15\text{mL}$)으로 추출하였다. 합한 유기층을 NaOH 10N($1 \times 25\text{mL}$)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 2-클로로-N-(1-플루오로-9-하이드록시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아

세트아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(921mg, 32% 수율).

[0259] mp 150℃. IR (ATR): 3406, 3272, 3075, 2926, 2905, 2850, 1661, 1561, 1466, 1443, 1409, 1362, 1341, 1311, 1298, 1243, 1218, 1158, 1105, 1037, 991, 974, 891, 884, 791, 734, 679, 625 cm⁻¹. HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺: [C₁₇H₁₉ClFNO₂+H]⁺에 대한 계산치: 324.1161, 확인치: 324.1162.

[0260] **참조예 14: 2-클로로-N-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.**

[0261] 1-플루오로-7,11-다이메틸렌-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌(2.36g, 10.36 mmol)으로부터, 그리고 참조예 10에 기재된 절차에 따라서, 2-클로로-N-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드를 얻었다(2.28g, 68% 수율). 분석 샘플을 DCM으로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0262] mp 154-155℃. IR (NaCl 디스크): 3402, 3308, 3073, 2947, 2911, 2863, 2840, 1660, 1613, 1583, 1529, 1463, 1363, 1348, 1312, 1242, 1186, 1155, 979, 798, 748 cm⁻¹. HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺: [C₁₈H₂₁ClFNO+H]⁺에 대한 계산치: 322.1368, 확인치: 322.1374.

[0263] **참조예 15: 2-클로로-N-(1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.**

[0264] DCM(10ml) 중 2-클로로-N-(1-플루오로-9-하이드록시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(611mg, 1.89 mmol)의 용액을, 아세톤 욕에서 드라이아이스로 -30℃까지 냉각시켰다. 이어서, DAST(2.8ml, DCM 중 1M, 2.8 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아세톤 욕에서 하룻밤 드라이아이스와 함께 교반하였다. 얻어진 용액에 물(10ml)을 첨가하고, NaOH 1N으로 pH를 대략 12로 조절하였다. 2개 층을 분리시키고, 수성상을 DCM(2×8ml)으로 더욱 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. DCM/헵탄으로부터의 결정화는 2-클로로-N-(1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(420mg, 68% 수율)를 제공하였다.

[0265] mp 180℃. IR (ATR): 3276, 3075, 2964, 2940, 2901, 2858, 1671, 1650, 1552, 1463, 1442, 1360, 1317, 1282, 1242, 1175, 1143, 1104, 1066, 1018, 1004, 979, 929, 901, 887, 865, 799, 746, 737, 696, 662 cm⁻¹. HRMS-ESI+ *m/z* [M+H]⁺: [C₁₇H₁₈ClF₂NO+H]⁺에 대한 계산치: 326.1118, 확인치: 326.1116.

[0266] **참조예 16: 2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.**

[0267] 티오유레아(25mg, 0.32 mmol) 및 빙초산(200μl)을 무수 에탄올(5ml) 중 2-클로로-N-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(87mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 하룻밤 환류 하게 가열하였다. 얻어진 현탁액을 이어서, 실온까지 템퍼링시키고, 물(5ml)을 첨가하고, 5N NaOH 용액으로 pH를 12로 조절하였다. EtOAc(5ml)를 첨가하고, 상들을 분리시키고, 수성상을 추가의 EtOAc(2×5ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 연갈색 오일을 제공하였다. 에틸 아세테이트 중 아민의 용액에 과잉의 Et₂O/HCl을 첨가함으로써 이의 하이드로클로라이드를 얻고 나서, 얻어진 베이지색 석출물을 여과시켜, 2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(18mg, 24% 수율)를 얻었다.

[0268] mp >300℃ (dec.). IR (KBr 디스크): 3200-2500 (2983, 2945, 2917, 2867), 2059, 1612, 1595, 1501, 1456, 1444, 1431, 1379, 1364, 1302, 1283, 1256, 1246, 1186, 1157, 1143, 1132, 1030, 1004, 962, 863, 814 cm⁻¹. C₁₆H₂₀FN · 2.6 HCl에 대한 분석 계산치: C 56.50, H 6.70, N 4.12. 확인치: C 56.18, H 6.40, N 4.01.

[0269] **참조예 17: 2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.**

[0270] 2-클로로-N-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(1.10g, 3.95 mmol)으로부터, 그리고 참조예 16에 기재된 절차에 따라서, 2-메톡시-9-메틸-

5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드를 얻었다. 분석 샘플을 DCM/펜탄으로부터의 결정화에 의해 얻었다(779mg, 81% 수율).

[0271] mp >250°C (dec.). IR (KBr 디스크): 3200-2500 (2985, 2942, 2908), 2056, 1735, 1609, 1582, 1499, 1449, 1379, 1364, 1334, 1305, 1268, 1252, 1205, 1170, 1132, 1103, 1040, 1001, 954, 869, 849, 815, 756, 692 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₇H₂₃NO+H]⁺에 대한 계산치: 258.1852, 확인치: 258.1862.

[0272] **참조예 18: 2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.**

[0273] 2-클로로-N-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(436mg, 1.2 mmol)로부터, 그리고 참조예 16에 기재된 절차에 따라서, 2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드를 얻었다(285mg, 73% 수율).

[0274] mp >200°C (dec.). IR (KBr 디스크): 3200-2500 (2993, 2918, 2831), 2047, 1701, 1606, 1517, 1451, 1416, 1386, 1365, 1327, 1310, 1291, 1252, 1237, 1192, 1174, 1131, 1098, 1031, 973, 950, 863, 798, 586, 543 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₈H₂₅NO₂+H]⁺에 대한 계산치: 288.1958, 확인치: 288.1954.

[0275] **참조예 19: 1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.**

[0276] 2-클로로-N-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(1g, 3.11 mmol)로부터, 그리고 참조예 16에 기재된 절차에 따라서, 1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드를 얻었다. 분석 샘플을 메탄올로부터의 결정화에 의해 얻었다(521mg, 59% 수율).

[0277] mp > 200°C (dec.). IR (KBr 디스크): 3200-2500 (2945, 2717), 2060, 1677, 1608, 1584, 1511, 1464, 1390, 1380, 1366, 1317, 1303, 1248, 1214, 1199, 1165, 1132, 1071, 1052, 1032, 1000, 977, 946, 885, 877, 854, 798, 747, 623 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₆H₂₀FN+H]⁺에 대한 계산치: 246.1653, 확인치: 246.1649.

[0278] **참조예 20: 2-클로로-N-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.**

[0279] 아세트산 무수물(10.5ml) 중 기지의 2-클로로-N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942)(3g, 9.87 mmol)의 냉(0°C) 용액에 빙초산(1.6ml) 및 발연 질산(1.85ml)을 주의해서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에 이르게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 얻어진 황색 용액을 얼음-물(20ml)에 붓고, DCM(3×40ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 수성 2N NaOH(1×40ml), 물(1×40ml) 및 염수(1×40ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔사를 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의한 정제는 2-클로로-N-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(2.92g, 85% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0280] mp 174°C. IR (KBr 디스크): 3403, 3288, 3077, 2946, 2922, 2847, 1667, 1607, 1588, 1520, 1456, 1409, 1348, 1229, 1166, 1136, 1082, 1051, 1009, 972, 945, 896, 865, 841, 797, 740, 764, 704, 666 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₈H₂₁ClN₂O₃+H]⁺에 대한 계산치: 349.1313, 확인치: 349.1313.

[0281] **참조예 21: 9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.**

[0282] 2-클로로-N-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(677mg, 1.94 mmol)로부터, 그리고 참조예 16에 기재된 절차에 따라서, 9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드를 얻었다(443mg, 74% 수율).

- [0283] mp >225°C (dec.). IR (KBr 디스크): 3200-2500 (2928, 2641, 2603, 2535), 2066, 1648, 1612, 1591, 1522, 1487, 1458, 1352, 1304, 1286, 1256, 1221, 1181, 1134, 1088, 1031, 955, 946, 895, 884, 865, 836, 799, 766 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₆H₂₀N₂O₂+H]⁺에 대한 계산치: 273.1598, 확인치: 273.1604.
- [0284] 참조예 22: 1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.
- [0285] 2-클로로-N-(1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(382mg, 1.17 mmol)으로부터, 그리고 참조예 16에 기재된 절차에 따라서, 1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드를 얻었다(218mg, 65% 수율). 분석 샘플을 메탄올로부터의 결정화에 의해 얻었다.
- [0286] mp >200°C (dec.). IR (ATR): 2980-2831 (2950, 2911, 2867), 2703, 2676, 2559, 2063, 1611, 1588, 1509, 1465, 1445, 1363, 1321, 1246, 1194, 1105, 1095, 1008, 1002, 988, 967, 903, 888, 860, 801, 743, 673 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₅H₁₇F₂N+H]⁺에 대한 계산치: 250.1402, 확인치: 250.1401.
- [0287] 참조예 23: 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-2,7-다이아민 다이하이드로클로라이드.
- [0288] 메탄올(25ml) 중 아민 9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민(201mg, 0.738 mmol)의 용액에, 차콜 상의 Pd(68.6mg, cat. 10% Pd)를 첨가하고, 얻어진 현탁액을 1 atm의 H₂에서 실온에서 48시간 동안 수소화시켰다. 흑색 현탁액을 여과시키고, 용매를 진공 하 농축에 의해 제거하여 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-2,7-다이아민을 갈색 고체로서 제공하였다(130mg, 89% 수율). 이의 다이하이드로클로라이드는 메탄올 중 다이아민의 용액에 과잉의 Et₂O/HCl을 첨가하고 나서 얻어지는 갈색 석출물을 여과함으로써 얻어졌다.
- [0289] mp 294-295°C. IR (KBr 디스크): 3200-2500 (3024, 2912, 2847, 2588), 1994, 1598, 1502, 1454, 1381, 1365, 1303, 1261, 1173, 1131, 1021, 957, 877, 827, 576, 473 cm⁻¹. C₁₆H₂₂N₂에 대한 계산치 · 3.4 HCl: C 52.46, H 6.99, N 7.65. 확인치: C 52.64, H 7.18, N 7.43.
- [0290] 참조예 24: 2-클로로-N-(2-하이드록시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.
- [0291] 0°C에서, H₂O(5ml) 및 진한 HCl(5ml) 중 N-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-클로로아세트아마이드(999mg, 3.10 mmol)의 용액에, H₂O(2ml) 중 아질산나트륨(427mg, 6.21 mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 용액에 진한 HCl(3ml) 중 CuCl(652mg, 6.56 mmol)을 첨가하고, 10분에 걸쳐 가스 발생이 관찰되었다. 얻어진 용액을 60°C까지 90분 동안 가온시키고, 이어서, 실온까지 냉각시키고, H₂O(60ml)로 희석시키고, DCM(4×90ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 암록색 고체를 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의한 정제는 2-클로로-N-(2-하이드록시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(78mg, 9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.
- [0292] mp 98-100°C. IR (NaCl 디스크): 3300-2700 (3266, 3186, 3118, 2966, 2942, 2916, 2861), 2175, 1590, 1568, 1504, 1451, 1426, 1376, 1356, 1309, 1267, 1161, 1130, 1081, 1058, 827, 804 cm⁻¹. HRMS-ESI- m/z [M-H]⁻: [C₁₈H₂₂ClNO₂-H]⁻에 대한 계산치: 318.1266, 확인치: 318.1272.
- [0293] 참조예 25: 2-하이드록시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.
- [0294] 2-클로로-N-(2-하이드록시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(72mg, 0.23 mmol)으로부터, 그리고 참조예 16에 기재된 절차에 따라서, 2-하이드록시-9-메틸-

5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드를 얻었다(42mg, 67% 수율). 분석 샘플을 메탄올/다이에틸 에터로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0295] mp 183-185°C. $C_{16}H_{21}NO \cdot 1.7HCl \cdot 1H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C 59.43, H 7.70, N 4.33. 확인치: C 59.63, H 7.44, N 4.77.

[0296] **참조예 26:** N-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.

[0297] 아세트산 무수물(10.6mℓ) 중 공지된(*Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1585-1588) N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(2.68g, 9.93 mmol)의 냉(0°C) 용액에 빙초산(1.6mℓ) 및 발연 질산(1.86mℓ)을 주의해서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에 이르게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이어서, 얻어진 황색 용액을 얼음-물(20mℓ)에 붓고, DCM(3×40mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 수성 2N NaOH (1×40mℓ), 물(1×40mℓ) 및 염수(1×40mℓ)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔사를 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의한 정제는 N-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(1.88g, 60% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0298] mp 174-176°C. IR (NaCl 디스크): 3398, 3301, 3201, 3063, 2943, 2917, 2863, 1653, 1588, 1523, 1455, 1346, 1322, 1304, 1268, 1245, 1217, 1166, 1141, 1124, 1081, 1037, 1010, 945, 893, 865, 838, 798, 763, 740, 701 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [$C_{18}H_{22}N_2O_3+H$]⁺에 대한 계산치: 315.1703, 확인치: 315.1714.

[0299] **참조예 27:** N-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.

[0300] 무수 EtOH 중 N-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(2.64g, 8.41 mmol), PtO_2 (258mg)로부터, 그리고 참조예 23에 기재된 절차에 따라서, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의한 정제 후에 N-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(1.9g, 80% 수율)를 얻었다.

[0301] mp 112-113°C. IR (NaCl 디스크): 3432, 3324, 3224, 3056, 3004, 2938, 2903, 2856, 2835, 1651, 1618, 1546, 1507, 1447, 1362, 1344, 1300, 1262, 1194, 1164, 1136, 1065, 862, 735, 701 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [$C_{18}H_{24}N_2O+H$]⁺에 대한 계산치: 285.1961, 확인치: 285.1972.

[0302] **참조예 28:** N-(2-클로로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.

[0303] H_2O (6mℓ) 및 진한 HCl(6mℓ) 중 N-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드 하이드로클로라이드(1.04g, 3.25 mmol), H_2O (2mℓ) 중 아질산나트륨(448mg, 6.5 mmol), 진한 HCl 용액(3mℓ)에 용해된 $CuCl$ (691mg, 6.99 mmol)로부터, 그리고 참조예 24에 기재된 절차에 따라서, N-(2-클로로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드를 얻었다(210mg, 21% 수율).

[0304] mp 190-191°C. IR (NaCl 디스크): 3301, 3196, 3071, 2921, 2855, 1651, 1594, 1549, 1487, 1454, 1414, 1364, 1343, 1308, 1281, 1263, 1211, 1139, 1109, 1012, 950, 875, 820 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [$C_{18}H_{22}ClNO+H$]⁺에 대한 계산치: 304.1463, 확인치: 304.1460.

[0305] **참조예 29:** 2-클로로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드.

[0306] N-(2-클로로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(190mg, 0.63 mmol), 진한 HCl(4mℓ), H_2O (8mℓ) 및 아이소프로판올(6mℓ)의 혼합물을 4일 동안 환류 하에 교반하였다. 이 용액을 냉각시키고, 아이소프로판올을 진공하 농축시켰다. 수성상을 $EtOAc$ (3×8mℓ)로 추출하고,

이어서, 5N NaOH의 용액으로 염기성화시켰다. 베이스 수성 용액을 추가의 EtOAc(3×10ml)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)에 의한 정제는 2-클로로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[8]아놀렌-7-아민을 제공하였다. 이의 하이드로클로라이드는 EtOAc 중 아민의 용액에 과잉의 Et₂O/HCl을 첨가함으로써 얻어졌다(10mg, 5.5% 수율).

[0307] mp > 250°C. IR (KBr 디스크): 3200-2500 (2990, 2950, 2916, 2861), 2058, 1597, 1570, 1509, 1488, 1454, 1416, 1380, 1365, 1302, 1217, 1155, 1133, 1093, 1032, 1000, 948, 875, 820, 771, 673 cm⁻¹. C₁₆H₂₀ClN · 1.35 HCl에 대한 분석 계산치: C 61.79, H 6.95, N 4.50. 확인치: C 61.70, H 6.78, N 4.93.

[0308] **참조예 30: 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-일 메탄설포네이트.**

[0309] 피리딘(9ml) 중 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-올(1.19g, 5.97 mmol)의 용액(문헌[Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850]에 보고된 바와 같이 제조됨)에, 메실 클로라이드(2.32ml, 29.28 mmol)를 실온에서 교반하면서 서서히 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 120°C에서 5시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 분쇄된 얼음(100g)을 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(5×40ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 2N HCl(2×40 ml), H₂O(2×40ml), 포화 수성 NaHCO₃(2×40ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하 용매의 제거 후, 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-일 메탄설포네이트(1.32g, 80% 수율)를 암흑색 오일로서 단리시키고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0310] IR (NaCl 디스크): 3060, 3010, 2934, 2857, 1488, 1451, 1341, 1232, 1175, 1145, 1102, 1046, 1012, 992, 966, 923, 853, 800, 753 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₅H₁₈O₃S+NH₄]⁺에 대한 계산치: 296.1315, 확인치: 296.1318.

[0311] **참조예 31: 7-아이오도-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌.**

[0312] H₃PO₄(99%, 135g), 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-일 메탄설포네이트(1.32g, 4.75 mmol) 및 NaI(63g, 420 mmol)의 혼합물을 150°C에서 6시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 혼합물에 H₂O(150ml)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 자색 용액을 DCM(4×80ml)으로 추출하고, 합한 유기상을 10% 수성 티오황산나트륨(1×100ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하여 7-아이오도-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌을 백색 고체로서 제공하였다(1.39g, 95%).

[0313] mp 132-133°C. IR (NaCl 디스크) 3052, 3013, 2950, 2892, 2852, 1490, 1447, 1304, 1278, 1232, 1215, 1095, 1046, 1032, 967, 830, 778, 755 cm⁻¹. GC-MS (EI): 310 [(M)⁺, 2], 183 [(M-I)⁺, 100], 141 (73), 129 (23), 128 (15).

[0314] **참조예 32: 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-카복실산.**

[0315] 건조 및 탈기된 톨루엔(20ml) 중 7-아이오도-5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌(2.03g, 6.5 mmol)의 용액에 메틸 옥살릴 클로라이드(2.39g, 19.5 mmol) 및 비스(트라이부틸주석)(4.5g, 7.8 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 석영 반응기에서 아르곤 분위기 하에 125 W Hg 램프를 이용해서 20시간 동안 조사하였다. 이어서, 0°C에서 이 반응 혼합물에 DCM(15ml), 메탄올(0.6ml) 및 트라이에틸아민(1.2ml)을 순차적으로 첨가하고, 진공 하에 농축시켜 암흑색 오일(3.99g)을 제공하였다. KOH 중 40% 메탄올 용액(50ml) 중 이 오일의 용액을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 물(50ml)을 첨가하고, 이 반응물을 3시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 메탄올을 진공 하에 제거하였다. 이 잔사에 물(40ml)을 첨가하고, 수성층을 DCM(4×50ml)으로 세척하였다. 그 후, 수성상을 진한 HCl로 pH=1이 될 때까지 산성화시키고 DCM(4×50ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-카복실산을 갈색 고체로서 제공하였다(555mg, 37% 전체 수율). 산의 분석 샘플을 DCM/펜탄으로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0316] mp 188-189°C. IR (NaCl 디스크): 3300-2800 (3065, 3011, 2946, 2858), 1690, 1488, 1450, 1410, 1318, 1290, 1231, 1218, 1092, 1052, 1038, 941 cm⁻¹. HRMS-ESI- m/z [M-H]⁻: [C₁₅H₁₆O₂-H]⁻에 대한 계산치: 227.1078,

확인치: 227.1078.

- [0317] **참조예 33: 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-아민 하이드로클로라이드.**
- [0318] 톨루엔(1.2ml) 중 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-카복실산(90mg, 0.39 mmol)의 용액에, Et₃N(73μl, 0.53 mmol) 및 다이페닐포스포릴 아자이드(159mg, 0.58 mmol)를 첨가하고, 3시간 동안 환류 하에 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 1N HCl(10×2ml)로 세척하였다. 그 후, 유기층에 6N HCl(1.6ml)을 첨가하고, 이 현탁액을 24시간 동안 환류 하에 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서, 실온까지 냉각시키고, 두 상을 분리시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(3×3ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 5N NaOH(3×10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-아민을 제공하였다. 이의 하이드로클로라이드는 메탄올 중 과잉의 HCl을 메탄올 중 아민의 용액에 첨가함으로써 얻어졌다. 메탄올을 감압 하에 제거하여 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-아민 하이드로클로라이드를 갈색 고체(35mg, 45% 수율)로서 제공하였다. 분석 샘플을 메탄올/다이에틸 에터로부터의 결정화에 의해 얻었다.
- [0319] mp > 250°C (dec). IR (KBr 디스크): 3100-2500 (2943, 2881), 2043, 1622, 1598, 1501, 1448, 1336, 1246, 1089, 1057, 1028, 952, 769, 749, 614 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₄H₁₇N+H]⁺에 대한 계산치: 200.1434, 확인치: 200.1432.
- [0320] **실시예 34: *p*-톨릴 (9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)카바메이트.**
- [0321] DCM(2ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(250mg, 0.95 mmol)의 용액에, *p*-톨릴 클로로폼에이트(194mg, 1.14 mmol) 및 Et₃N(287mg, 2.84 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(30ml) 및 물(20ml)에 용해시키고, 상들을 분리시켰다. 수성상을 추가의 EtOAc(2×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 300mg의 황색 검을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 *p*-톨릴 (9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)카바메이트(46mg, 14% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.
- [0322] mp 114-115°C. IR (NaCl 디스크): 3330, 3018, 2944, 2919, 2854, 1744, 1591, 1531, 1502, 1452, 1379, 1362, 1345, 1255, 1214, 1198, 1167, 1137, 1069, 1042, 1014, 987, 948, 900, 825, 757 cm⁻¹. C₂₄H₂₇N₂O₂ · 0.3 C₅H₁₂ · 0.05 CH₂Cl₂에 대한 분석 계산치: C 79.22, H 7.99, N 3.62. 확인치: C 79.23, H 7.88, N 3.45.
- [0323] **실시예 35: 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)티오유레아.**
- [0324] DCM(2ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(250mg, 0.95 mmol)의 용액에, 1-아이소티오시아나토-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(193mg, 0.95 mmol) 및 Et₃N(287mg, 2.84 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(30ml) 및 물(20ml)에 용해시키고, 상들을 분리시켰다. 수성상을 추가의 EtOAc(2×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 369mg의 황색 고체를 얻었다. 생성물을 Et₂O로 세척하여 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)티오유레아(188mg, 46% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.
- [0325] mp 158-159°C. IR (NaCl 디스크): 3283, 2911, 2834, 1615, 1532, 1493, 1454, 1422, 1324, 120, 1166, 1124, 1067, 1015, 948, 909, 837, 759, 732, 697, 665 cm⁻¹. C₂₄H₂₅F₃N₂S에 대한 분석 계산치: C 66.96, H 5.85, N 6.51. 확인치: C 66.79, H 5.95, N 6.37.
- [0326] **실시예 36: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일)유레아.**
- [0327] DCM(3ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(2ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-

3(2H)-아민 하이드로클로라이드(180mg, 0.69 mmol)의 용액에, 트라이포스젠(102mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 이 상성(biphasic) 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기상을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드(122mg, 0.68 mmol) 및 Et₃N(139mg, 1.37 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 추가의 DCM(10ml)으로 희석시키고, 2N NaOH 용액(2×10ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔사(206mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일)유레아를 백색 고체로서 제공하였다(135mg, 49% 수율). 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc로부터의 결정화에 의해 얻었다(112mg).

[0328] mp 208-209°C. IR (NaCl 디스크): 3357, 3054, 3012, 2969, 2926, 2853, 1646, 1611, 1546, 1492, 1450, 1358, 1324, 1268, 1222, 1156, 1101, 1088, 1035, 1212, 991, 947, 918, 900, 866, 829, 760, 733, 699 cm⁻¹. C₂₃H₃₁N₃O₃에 대한 분석 계산치: C 69.49, H 7.86, N 10.57. 확인치: C 69.47, H 7.92, N 10.38.

[0329] **실시예 37: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일)유레아.**

[0330] DCM(7ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(7ml) 중 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-아민 하이드로클로라이드(300mg, 1.19 mmol)의 용액에, 트라이포스젠(130mg, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 이 상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기상을 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드(203mg, 1.43 mmol) 및 Et₃N(292mg, 2.88 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 추가의 DCM(10ml)으로 희석시키고, 2N NaOH 용액(2×10ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔사(400mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일)유레아를 백색 고체로서 제공하였다(50mg, 49% 수율).

[0331] mp 200-202°C. IR (NaCl 디스크): 3347, 3065, 3016, 2922, 1645, 1624, 1548, 1492, 1451, 1436, 1362, 1323, 1268, 1230, 1211, 1196, 1109, 1073, 1022, 980, 967 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₂₂H₂₉N₃O₃+H]⁺에 대한 계산치: 384.2282, 확인치: 384.2285.

[0332] **실시예 38: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0333] DCM(3ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(2ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-아민 하이드로클로라이드(180mg, 0.69 mmol)의 용액에, 트라이포스젠(102mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 이 상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드(122mg, 0.68 mmol) 및 Et₃N(138mg, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 추가의 DCM(10ml)으로 희석시키고, 2N NaOH 용액(2×10ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일(232mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아를 백색 고체로서 제공하였다(143mg, 53% 수율). 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc(113mg)로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0334] mp 206-207°C. IR (NaCl 디스크): 3359, 3065, 3016, 2938, 2906, 2860, 1644, 1620, 1555, 1493, 1452, 1360, 1344, 1319, 1267, 1228, 1212, 1136, 1090, 1049 cm⁻¹. C₂₄H₃₃N₃O₂ · 0.21 에틸 아세테이트에 대한 분석 계산치: C 71.91, H 8.45, N 10.06. 확인치: C 71.73, H 8.43, N 10.27.

- [0335] **실시예 39: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-하이드록시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아.**
- [0336] DCM(4ml) 및 포화 수성 NaHCO_3 용액(3ml) 중 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(192mg, 1.35 mmol)의 용액에 트라이포스겐(200mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기상을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 9-아미노-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-올 하이드로클로라이드(300mg, 1.14 mmol)를 첨가하고 나서 Et_3N (228mg, 2.25 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-(아이소프로필실포닐)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아(19mg, 4.2% 수율)를 회색 고체로서 제공하였다.
- [0337] mp 222-223°C. IR (NaCl 디스크): 3313, 2921, 2852, 1733, 1716, 1646, 1621, 1557, 1542, 1506, 1490, 1472, 1455, 1358, 1336, 1318, 1300, 1265, 1231, 1204, 1134, 1104, 1053 cm^{-1} . $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2 \text{ C}_5\text{H}_{12} \cdot 0.9 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C 67.33, H 8.29, N 9.81. 확인치: C 67.25, H 8.15, N 9.72
- [0338] **실시예 40: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아.**
- [0339] DCM(4.5ml) 및 포화 수성 NaHCO_3 용액(3ml) 중 9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민(300mg, 1.23 mmol)의 용액에 트라이포스겐(183mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기물을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(210mg, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 백색 겔(521mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아(148mg, 30% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc (119mg)로부터의 결정화에 의해 얻었다.
- [0340] mp 212-213°C. IR (NaCl 디스크): 3358, 2930, 2847, 1646, 1617, 1555, 1495, 1451, 1356, 1319, 1266, 1228, 1094, 1075, 972, 849, 755, 735 cm^{-1} . $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.15 \text{ EtOAc}$ 에 대한 분석 계산치: C 69.56, H 8.12, N 9.89. 확인치: C 69.63, H 8.28, N 8.86
- [0341] **실시예 41: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아.**
- [0342] DCM(4ml) 및 포화 수성 NaHCO_3 용액(2ml) 중 9-플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민(143mg, 0.53 mmol)의 용액에 트라이포스겐(78mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(90mg, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 겔(259mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아(180mg, 85% 수율)를 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 DCM(57mg)으로부터의 결정화에 의해 얻었다.
- [0343] mp 228-229°C. IR (NaCl 디스크): 3357, 2927, 2856, 1643, 1618, 1553, 1494, 1451, 1358, 1340, 1316, 1267, 1227, 1207, 1134, 1097, 1042, 1004 cm^{-1} . $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.15 \text{ C}_5\text{H}_{12} \cdot 0.62 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C 67.59, H 7.91, N 9.96. 확인치: C 67.61, H 7.93, N 8.94.
- [0344] **실시예 42: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-클로로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아.**

[9]아놀렌-7-일)유레아.

[0345] DCM(3ml) 중 9-클로로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(150mg, 0.53 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO₃ 용액(3ml) 및 트라이포스젠(58mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(90mg, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 백색 고체(204mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-클로로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(115mg, 55% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0346] mp 209-210°C. IR (NaCl 디스크): 3358, 3019, 2926, 2855, 1644, 1619, 1556, 1494, 1452, 1358, 1319, 1301, 1268, 1228, 1206, 1135, 1090, 1050, 991, 969, 947, 802, 761, 735 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₂₃H₃₀ClN₃O₂+H]⁺에 대한 계산치: 416.2099, 확인치: 416.2100.

[0347] **실시예 43: 4-(((1r,4r)-4-(3-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산.**

[0348] DCM(3.5ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(2.2ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-아민 하이드로클로라이드(200mg, 0.76 mmol)의 용액에 트라이포스젠(113mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 4-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조산 하이드로클로라이드(206mg, 0.76 mmol) 및 Et₃N(153mg, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 현탁액을 증발시켜 백색 고체를 얻었으며, 이것을 DCM(20ml)에 현탁시키고, 2N HCl 용액(2×10ml)으로 세척하였다. 얻어진 유기 현탁액을 여과시켜 백색 고체(200mg, 54% 수율)를 제공하였다.

[0349] mp: 220-222°C. IR (NaCl 디스크): 3352, 2626, 1678, 1601, 1558, 1506, 1454, 1373, 1343, 1312, 1288, 1247, 1221, 1161, 1104, 1029, 997, 953, 776 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₂₉H₃₄N₂O₅+H]⁺에 대한 계산치: 491.254, 확인치: 491.254.

[0350] **실시예 44: 4-(((1r,4r)-4-(3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산.**

[0351] DCM(3ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(2ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-아민 하이드로클로라이드(180mg, 0.69 mmol)의 용액에 트라이포스젠(102mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 4-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)옥시)벤조산 하이드로클로라이드(206mg, 0.76 mmol) 및 Et₃N(153mg, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 얻어진 현탁액을 증발시키고, 잔사를 DCM(20ml)에 현탁시키고 2N HCl 용액(2×10ml)으로 세척하였다. 얻어진 유기 현탁액을 여과시키고, 여과액을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 백색 검을 제공하였다. 뜨거운 EtOAc로 부터의 결정화는 4-(((1r,4r)-4-(3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레이도)사이클로헥실)옥시)벤조산을 백색 고체로서 제공하였다(55mg, 16% 수율).

[0352] mp 182-183°C. IR (NaCl 디스크): 3335, 2921, 2855, 1692, 1681, 1642, 1632, 1602, 1564, 1537, 1504, 1494, 1469, 1453, 1419, 1360, 1307, 1248, 1163, 1122, 1096, 1969 cm⁻¹. C₃₀H₃₆N₂O₄ · 1.5 H₂O에 대한 분석 계산치: C 69.88, H 7.62, N 5.43. 확인치: C 69.53, H 7.37, N 5.10.

[0353] **참조예 45: tert-부틸 [1-(아이소프로필설폰닐)피페리딘-4-일] 카바메이트.**

[0354] DCM(7ml) 중 *tert*-부틸 (피페리딘-4-일)카바메이트(850mg, 4.24 mmol)의 용액에 Et₃N(858mg, 8.48 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 얼음 욕에서 0℃로 냉각시키고, 이어서, 프로판-2-설폰일 클로라이드(725mg, 5.09 mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 현탁액을 2N NaOH 용액(2×5ml)으로 세척하고, 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 [1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-일] 카바메이트(1.15g, 89% 수율)를 얻었다.

[0355] **참조예 46: 1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-아민.**

[0356] *tert*-부틸 (1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-일)카바메이트(1.15g, 3.75 mmol)의 용액을 DCM(5ml)에 용해시키고, 1,4-다이옥산 중 4M HCl(2ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 이어서, 잔사를 DCM(5ml)에 용해시키고 5N NaOH 용액(5ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-아민(704mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[0357] **실시예 47: 1-[1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-일]-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0358] DCM(6ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(4ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-아민 하이드로클로라이드(300mg, 1.13 mmol)의 용액에 트라이포스젠(169mg, 0.57 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다.

[0359] -78℃에서 아르곤 분위기 하에 무수 THF(5ml) 중 1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-아민(233mg, 1.13 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬의 용액(헥산 중 2.5M, 0.59ml, 1.47 mmol)을 20분 동안 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 빙욕을 이용해서 0℃로 템퍼링시켰다. 이 용액을, 아르곤 분위기 하에 0℃로 냉각된 이전 단계로부터의 아이소사시아네이트의 용액에 주의해서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 메탄올(2ml)을 첨가하여, 어떠한 미반응 *n*-부틸리튬도 반응 중지시켰다. 용매를 진공 하 증발시켜 유기 겜(506mg)을 제공하였다. 이 잔사를 EtOAc(10ml)에 용해시키고, 2N HCl 용액(2×5ml)으로 세척하고, 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 백색 겜(241mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 백색 고체를 제공하였다. 뜨거운 DCM/헥산으로부터의 결정화는 순수한 1-(1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(66mg, 13% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0360] mp 218-219℃. IR (NaCl 디스크): 3364, 3061, 3012, 2945, 2919, 2853, 1709, 1638, 1553, 1493, 1453, 1360, 1319, 1305, 1265, 1248, 1232, 1133, 1091, 1045, 943, 880, 841, 759, 732, 665, 592, 555 cm⁻¹. C₂₅H₃₇N₃O₃S에 대한 분석 계산치: C 65.33, H 8.11, N 9.14. 확인치: C 65.41, H 8.31, N 8.93

[0361] **실시예 48: 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0362] DCM(4.5ml) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(3ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-아민 하이드로클로라이드(250mg, 0.95 mmol)의 용액에 트라이포스젠(140mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(216mg, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 겜을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(159mg, 36% 수율).

[0363] mp 106-107℃. IR (NaCl 디스크): 3318, 3058, 3025, 2945, 2918, 2838, 2792, 2761, 1632, 1559, 1493, 1453, 1361, 1343, 1321, 1302, 1281, 1234, 1209, 1136, 1120, 1066, 1028, 909, 757, 733, 698 cm⁻¹. C₂₉H₃₇N₃O · 0.5 메탄올에 대한 분석 계산치: C 77.09, H 8.55, N 9.14. 확인치: C 77.19, H 8.36, N 8.98.

- [0364] **참조예 49:** *N*-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-클로로아세트아마이드.
- [0365] DCM(50ml) 중 2-클로로-*N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드(2.0g, 6.58 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(5.16g, 65.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 AlCl_3 (4.38g, 32.9 mmol)로 처리하고, 얻어진 오렌지색 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 얼음(50g)에 붓고, 포화 수성 NaHCO_3 용액(40ml)을 첨가하였다. 20분 교반 후, 이 혼합물을 DCM($3 \times 50\text{ml}$)로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 녹색 겔(1.85g)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 *N*-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-클로로아세트아마이드(1.27g, 56% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.
- [0366] **참조예 50:** 1-(7-아미노-9-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-2-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드.
- [0367] *N*-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-클로로아세트아마이드(1.18g, 3.43 mmol), 티오유레아(313mg, 4.12 mmol), 아세트산(1.3ml) 및 에탄올(6ml)의 혼합물을 하룻밤 환류 하에 교반하였다. 이 혼합물을 실온에서 템퍼링시키고, 물(40ml) 및 10N NaOH 용액(14ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 EtOAc ($3 \times 50\text{ml}$)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔사(980mg)를 얻었으며, 이것을 EtOAc (5ml)에 용해시키고, 과잉의 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 여과시켜 베이지색 고체를 얻었다. 이 생성물을 DCM(50ml)에 용해시키고, 5N NaOH 용액(40ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔사를 얻었으며, 이것을 EtOAc (5ml)에 용해시키고, 과잉의 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 여과시켜 1-(7-아미노-9-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-2-일)에탄-1-온을 이의 하이드로클로라이드(758mg, 73% 수율)로서 베이지색 고체로서 제공하였다.
- [0368] **실시예 51:** 1-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노-벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일)유레아.
- [0369] DCM(5ml) 및 포화 수성 NaHCO_3 용액(3.52ml) 중 1-(7-아미노-9-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-2-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드(300mg, 0.98 mmol)의 용액에 트라이포스젠(145mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(167mg, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 겔(483mg)을 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(2-아세틸-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-아세틸피페리딘-4-일)유레아(324mg, 76% 수율)를 제공하였다.
- [0370] mp 144–145°C. IR (NaCl 디스크): 3363, 3005, 2918, 2861, 2239, 1679, 1619, 1552, 1453, 1426, 1361, 1320, 1272, 1229, 1203, 1137, 1106, 1057, 973, 950, 917, 830, 731, 645 cm^{-1} . $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.15 \text{ C}_5\text{H}_{12} \cdot 0.6 \text{ C}_3\text{H}_6\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C 70.96, H 8.43, N 8.70. 확인치: C 70.83, H 8.60, N 8.88
- [0371] **실시예 52:** 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.
- [0372] DCM(10ml) 중 9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노-벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(600mg, 1.94 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(10ml) 및 트라이포스젠(213mg, 0.718 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(331mg, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 갈색 고체(840mg)를 얻었다. 칼럼 크로

마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(640mg, 75% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[0373] mp 155-156°C. IR (NaCl 디스크): 3360, 2918, 2237, 1619, 1552, 1522, 1454, 1345, 1322, 1266, 1230, 1164, 1137, 1081, 974, 949, 911, 865, 838, 798, 761, 731, 644 cm^{-1} . $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 분석 계산치: C 65.43, H 7.32, N 12.72. 확인치: C 65.22, H 7.45, N 12.56.

[0374] **실시예 53:** 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-아미노-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사-하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.

[0375] EtOH(17ml) 중 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-2-나이트로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(260mg, 0.59 mmol)의 용액에 PtO_2 (20mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온 및 대기압에서 8일 동안 수소화시켰다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 여과물을 진공 하 증발시켜 암갈색 고체(223mg)를 얻었으며, 이것을 DCM(10ml)에 용해시켰다. 이 용액에, Et_2O 를 첨가하여, 백색 고체를 석출시켰다(140mg). 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 백색 고체(82mg, 34% 수율)를 제공하였다.

[0376] mp 150-151°C. IR (NaCl 디스크): 3344, 3006, 2905, 2853, 1614, 1556, 1505, 1454, 1360, 1344, 1320, 1303, 1266, 1229, 1194, 1162, 1136, 1060, 974, 868, 820, 734 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 411.2755, 확인치: 411.2756.

[0377] **실시예 54:** tert-부틸 4-(2-((9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트.

[0378] EtOAc(5ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노-벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(500mg, 1.89 mmol)의 현탁액에, 2-(1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)아세트산(461mg, 1.89 mmol), HOBt(384mg, 2.84 mmol), EDC·HCl(440mg, 2.84 mmol) 및 Et_3N (767mg, 7.58 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액에 물(10ml) 및 DCM(20ml)을 첨가하고, 2개 상을 분리시켰다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO_3 용액($1 \times 10\text{ml}$), 염수($1 \times 10\text{ml}$), 2N HCl 용액($1 \times 10\text{ml}$) 및 2N NaOH($1 \times 10\text{ml}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 고체(515mg, 60% 수율)를 제공하였다.

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (s, 3H), 1.11 (dq, $J = 4.4$ Hz, $J' = 11.6$ Hz, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.54 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.63-1.68 (복합 신호, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 2.0 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.14-2.18 (복합 신호, 2H), 2.69 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 4.06 (브로드한 신호, 2H), 5.14 (s, 1H), 7.02-7.08 (복합 신호, 4H).

[0380] **실시예 55:** N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-(피페리딘-4-일)아세트아마이드.

[0381] DCM(4ml) 중 tert-부틸 4-(2-((9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(250mg, 0.55 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(0.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하 증발시키고, 잔사를 DCM(10ml)에 용해시키고, 5N NaOH 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 고체(189mg, 97% 수율)를 제공하였다.

[0382] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (s, 3H), 1.12 (dq, $J = 4$ Hz, $J' = 12.0$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.62-1.71 (복합 신호, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.95-2.01 (복합 신호, 4H), 2.14-2.19 (복합 신호, 2H), 2.6 (dt, $J = 2.8$ Hz, $J' = 12.0$ Hz, 2H), 3.00-3.07 (복합 신호, 4H), 5.15 (s, 1H), 7.02-7.09 (복합 신호, 4H).

[0383] **실시예 56:** 2-[1-(아이소프로필설폰일)피페리딘-4-일]-N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다

이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.

[0384] DCM(5ml) 중 *N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-(피페리딘-4-일)아세트아마이드(185mg, 0.52 mmol)의 용액에 Et₃N(63mg, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 프로판-2-설폰일 클로라이드(74mg, 0.52 mmol)를 적가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 2N HCl 용액(3ml)의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 두 상을 분리시키고, 수성상을 EtOAc(2×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 5N NaOH 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 고체를 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 백색 고체(145mg, 60% 수율)를 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc(76mg)로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0385] mp 172 -173℃. IR (NaCl 디스크): 3365, 3319, 3058, 3017, 2916, 2852, 1648, 1536, 1493, 1451, 1361, 1322, 1308, 1264, 1167, 1137, 1044, 1011, 993, 944, 904, 880, 800, 758, 731, 701, 665 cm⁻¹. C₂₆H₃₈N₂O₃S · 0.25 메탄올에 대한 분석 계산치: C 67.56, H 8.42, N 6.00. 확인치: C 67.75 H 8.62, N 5.74.

[0386] **실시예 57: 2-(1-아세틸피페리딘-4-일)-*N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.**

[0387] 아르곤 분위기 하에 무수 DCM(5ml) 중 *N*-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-2-(피페리딘-4-일)아세트아마이드(200mg, 0.57 mmol)의 용액에 무수 Et₃N(69mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(45mg, 0.57 mmol)를 적가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 2N HCl 용액(3ml)의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 두 상을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 2N NaOH 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 백색 고체(134mg, 48% 수율)를 제공하였다.

[0388] mp 85-86℃. IR (NaCl 디스크): 3314, 3060, 3016, 2915, 2859, 2239, 1630, 1544, 1492, 1450, 1361, 1303, 1273, 1196, 1164, 1137, 1096, 1048 cm⁻¹. C₂₅H₃₄N₂O₂ · 0.15 DCM에 대한 분석 계산치: C 74.17, H 8.49, N 6.88. 확인치: C 74.31, H 8.73, N 6.72.

[0389] **실시예 58: 1-(9-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5*H*-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-일)-3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)유레아.**

[0390] 무수 DCM(10ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-아민(273mg, 1.2 mmol)의 용액에, 2,3,4-트라이플루오로페닐아이소시아나이드(147mg, 1.0 mmol) 및 트라이에틸아민(0.55mg, 4 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조질물의 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물) 및 적절한 분획의 진공 하 농축은 유레아(38 mg, 13% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0391] mp 206-207℃. IR (ATR): 3331, 2903, 2839, 1654, 1556, 1510, 1473, 1361, 1344, 1290, 1237, 1174, 1101, 1038, 1019, 1004, 800, 756, 690, 669, 625 cm⁻¹. C₂₃H₂₃F₃N₂O에 대한 분석 계산치: C 68.99, H 5.79, N 7.00. 확인치: C 68.94, H 5.92, N 6.71.

[0392] **실시예 59: 1-(5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일)-3-(2,3,4-트라이플루오로페닐)유레아.**

[0393] 무수 DCM(10ml) 중 5-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-아민(275mg, 1.2 mmol)의 용액에, 2,3,4-트라이플루오로페닐아이소시아나이드(147mg, 1.0 mmol) 및 트라이에틸아민(0.55mg, 4 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하였다. 목적하는 유레아를 백색 고체로서 얻었다(205mg, 54% 수율).

[0394] mp 257-259℃. IR (ATR): 3295, 3241, 3118, 2916, 2173, 1693, 1620, 1564, 1510, 1493, 1468, 1462, 1356, 1345, 1320, 1302, 1286, 1273, 1254, 1229, 1210, 1181, 1167, 1111, 1091, 1074, 1049, 1035, 1008, 999, 958, 906, 820, 812, 763, 646 cm⁻¹. C₂₂H₂₁F₃N₂O₂ · 0.1H₂O에 대한 분석 계산치: C 65.37, H 5.29, N 6.93. 확인

치: C 65.18, H 5.31, N 6.73. HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$: $[C_{22}H_{21}F_3N_2O_2+H]^+$ 에 대한 계산치: 403.1633, 확인치: 403.1631.

[0395] **실시예 60: 2-(1-벤질피페리딘-4-일)-N-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)아세트아마이드.**

[0396] EtOAc(5mℓ) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(250mg, 0.95 mmol)의 현탁액에, 2-(1-벤질피페리딘-4-일)아세트산 하이드로클로라이드(255mg, 0.95 mmol), HOBt(192mg, 1.42 mmol), EDC·HCl(220mg, 1.42 mmol) 및 Et₃N(480mg, 4.74 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액에 물(10mℓ) 및 DCM(10mℓ)을 첨가하고, 2개 상을 분리시켰다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(1×10mℓ), 염수(1×10mℓ)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 검(479mg)을 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 백색 고체(280mg, 67% 수율)를 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc 및 Et₂O(124mg)로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0397] mp 145-146°C. IR (NaCl 디스크): 3302, 3060, 3024, 2917, 2841, 2798, 2755, 1641, 1544, 1493, 1452, 1361, 1342, 1309, 1279, 1211, 1184, 1143, 1077, 1008, 974, 943, 916, 794, 756, 737, 697 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$: $[C_{30}H_{38}N_2O+H]^+$ 에 대한 계산치: 443.3057, 확인치: 443.3061.

[0398] **참조예 61: tert-부틸 (1-프로피오닐피페리딘-4-일)카바메이트.**

[0399] 무수 THF(5mℓ) 중 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트(500mg, 2.49 mmol)의 용액에 Et₃N(252mg, 2.49 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 얼음욕에서 0°C로 냉각시키고, 이어서, 프로피오닐 클로라이드(230mg, 2.49 mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 여과시키고, 여과액을 증발시켜 카바메이트를 황색 고체로서 제공하였다(661mg, 정량적 수율).

[0400] **참조예 62: 1-(4-아미노피페리딘-1-일)프로판-1-온.**

[0401] DCM(3mℓ) 중 tert-부틸 (1-프로피오닐피페리딘-4-일)카바메이트(660g, 2.57 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(2mℓ)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 이어서, 잔사를 DCM(5mℓ)에 용해시키고, 5N NaOH 용액(5mℓ)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 1-(4-아미노피페리딘-1-일)프로판-1-온(335mg, 83% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[0402] **실시예 63: 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-일)-3-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)우레아.**

[0403] DCM(10mℓ) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(464mg, 1.76 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO₃ 용액(10mℓ) 및 트라이포스겐(193mg, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2 mℓ를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)프로판-1-온(350mg, 2.11 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 백색 고체(741mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)우레아(597mg, 83% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc 및 DCM(300mg) 으로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0404] mp 207-208°C. IR (NaCl 디스크): 3357, 2917, 2858, 1644, 1620, 1555, 1493, 1449, 1360, 1344, 1318, 1263, 1221, 1131, 1067, 1023, 971, 948, 758 cm⁻¹. C₂₅H₃₅N₃O₂·0.15 EtOAc에 대한 분석 계산치: C 72.73, H 8.63, N 9.94. 확인치: C 72.65, H 8.49, N 9.82.

[0405] **실시예 64: 1-(1-(4-아세틸페닐)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)우레아.**

- [0406] DCM(5ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(241mg, 0.95 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO₃ 용액(5ml) 및 트라이포스겐(104mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2 ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-(4-아미노피페리딘-1-일)페닐)에탄-1-온(250mg, 1.15 mmol, WO2007016496에 보고된 절차에 따라 제조됨)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 오렌지색 고체(475mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)는 1-(1-(4-아세틸페닐)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(120mg, 27% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.
- [0407] mp 211-212°C. IR (NaCl 디스크): 3357, 2919, 2844, 1666, 1633, 1596, 1552, 1518, 1493, 1452, 1427, 1389, 1359, 1306, 1281, 1224, 1193, 1128, 1068, 956, 915, 825, 758 cm⁻¹. HRMS-ESI⁺ m/z [M+H]⁺: [C₃₀H₃₇N₃O₂+H]⁺에 대한 계산치: 472.2959, 확인치: 472.2962.
- [0408] **실시예 65: 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐)피페리딘-4-일)유레아.**
- [0409] DCM(4ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(258mg, 0.98 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO₃ 용액(4ml) 및 트라이포스겐(107mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(2ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2 ml를 얻었다. 이 용액에 (4-아미노피페리딘-1-일)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄온(215mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 잔사(534mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐)피페리딘-4-일)유레아(207mg, 45% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.
- [0410] mp 224-225°C. IR (NaCl 디스크): 3356, 3064, 2945, 2919, 2850, 1639, 1613, 1552, 1493, 1446, 1360, 1344, 1320, 1278, 1261, 1238, 1211, 1126, 1089, 1068, 1018, 983, 941, 874, 818, 758, 733 cm⁻¹. HRMS-ESI⁺ m/z [M+H]⁺: [C₂₈H₃₉N₃O₃+H]⁺에 대한 계산치: 466.3064, 확인치: 466.3065.
- [0411] **실시예 66: 1-(1-(2-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사-하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**
- [0412] DCM(4ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(247mg, 0.93 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO₃ 용액(4ml) 및 트라이포스겐(103mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 (4-아미노피페리딘-1-일)(2-플루오로페닐)메탄온(250mg, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 백색 고체(486mg)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-(2-플루오로벤조일)피페리딘-4-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(285mg, 45% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.
- [0413] mp 265-266°C. IR (NaCl 디스크): 3368, 2920, 2854, 1614, 1549, 1492, 1452, 1364, 1318, 1282, 1222, 1122, 1089, 1029, 974, 948, 817, 755 cm⁻¹. HRMS-ESI⁺ m/z [M+H]⁺: [C₂₉H₃₄FN₃O₂+H]⁺에 대한 계산치: 476.2708, 확인치: 476.2711.
- [0414] **실시예 67: 1-((1R,3S,5S)-8-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**
- [0415] DCM(4ml) 중 9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9] 아놀렌-7-아민 하이드로클로

라이드(253mg, 0.96 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(4ml) 및 트라이포스젠(105mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2 ml를 얻었다. 이 용액에 (1R,3s,5S)-8-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-아민(250mg, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 겔(498mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-((1R,3s,5S)-8-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-(9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(293mg, 65% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 혼합물 $\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}$ (187mg)로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0416] mp 100-101°C. IR (NaCl 디스크): 3319, 3022, 2944, 2919, 2843, 1632, 1557, 1493, 1452, 1344, 1321, 1304, 1279, 1263, 1235, 1164, 1122, 1056, 1027, 756, 729, 696 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: $[\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 470.3166, 확인치: 470.3168.

[0417] **실시예 68: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0418] DCM(3ml) 중 2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노-벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(150mg, 0.53 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(3ml) 및 트라이포스젠(59mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(91mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 오일(165mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(103mg, 49% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0419] mp 269-270°C. IR (NaCl 디스크): 3357, 2919, 2856, 1644, 1620, 1555, 1499, 1453, 1361, 1342, 1320, 1228, 1153, 1138, 1064, 967, 863, 818 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 414.2551, 확인치: 414.2553.

[0420] **실시예 69: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사-하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0421] DCM(3ml) 중 2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노-벤조[9]아놀렌-7-아민하이드로클로라이드(150mg, 0.51 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(3ml) 및 트라이포스젠(56mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사이아네이트의 용액 1 내지 2ml를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(87mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 갈색 오일(256mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2-메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(121mg, 56% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0422] mp 116-117°C. IR (NaCl 디스크): 3359, 2905, 2861, 1644, 1619, 1551, 1501, 1452, 1360, 1343, 1319, 1267, 1227, 1153, 1136, 1042, 973, 807, 736 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: $[\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 426.2571, 확인치: 4426.2760.

[0423] **실시예 70: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0424] DCM(3ml) 중 1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노-벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(150mg, 0.53 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(3ml) 및 트라이포스젠(58mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3ml)

로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2mL를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(91mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 오일(320mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1-플루오로-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(160mg, 73% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0425] mp 122-123°C. IR (NaCl 디스크): 3351, 2944, 2918, 2861, 1642, 1618, 1555, 1462, 1362, 1321, 1238, 1137, 1066, 976, 885, 798, 749 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 414.2551, 확인치: 414.2554.

[0426] **실시예 71: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0427] DCM(3mL) 중 2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(150mg, 0.46 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(3mL) 및 트라이포스젠(51mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2mL를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(79mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 황색 오일(334mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(2,3-다이메톡시-9-메틸-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(168mg, 80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0428] mp 127-128°C. IR (NaCl 디스크): 3365, 3052, 2913, 2862, 2834, 1643, 1616, 1553, 1516, 1452, 1360, 1343, 1320, 1293, 1252, 1232, 1168, 1137, 1092, 1019, 974, 863, 801, 734 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 456.2857, 확인치: 456.2859.

[0429] **실시예 72: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노-벤조[8]아놀렌-7(6H)-일)유레아.**

[0430] DCM(1mL) 중 5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-아민 하이드로클로라이드(57mg, 0.24 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(1mL) 및 트라이포스젠(27mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(1mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2mL를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(41mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 진공 하 증발시켜 갈색 검(93mg)을 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/메탄올 혼합물)는 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(5,8,9,10-테트라하이드로-5,8:7,10-다이메타노벤조[8]아놀렌-7(6H)-일)유레아(47mg, 53% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0431] mp 98-99°C. IR (NaCl 디스크): 3359, 3013, 2927, 2856, 2239, 1621, 1556, 1449, 1372, 1334, 1318, 1268, 1238, 1225, 1192, 1153, 1107, 1081, 1048, 1041, 972, 920, 756, 730 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 4368.2333, 확인치: 368.2331.

[0432] **실시예 73: 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0433] DCM(3mL) 중 9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민(250mg, 1.03 mmol)의 용액에 포화 수성 NaHCO_3 용액(3mL) 및 트라이포스젠(113mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기층을 염수(3mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2mL를 얻었다.

[0434] -78°C에서 아르곤 분위기 하에 무수 THF(8mL) 중 벤조[d]티아졸-2-아민(141mg, 0.94 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬

(헥산 중 2.5M, 0.38mL, 0.94 mmol)의 용액을 20분 동안 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 빙욕을 이용해서 0℃로 탬퍼링시켰다. 이 용액을, 아르곤 분위기 하에 0℃로 냉각된 이전 단계로부터의 아이소사시아네이트의 용액에 주의해서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 메탄올(3mL)을 첨가하여, 어떠한 미반응 *n*-부틸리튬도 반응 중지시켰다. 용매를 진공 하 증발시켜 황색 고체(531mg)를 제공하였다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/에틸 아세테이트 혼합물)은 1-(벤조[d]티아졸-2-일)-3-(9-메톡시-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아(65mg, 15% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0435] mp 247-248℃. IR (NaCl 디스크): 2926, 2851, 1712, 1675, 1593, 1537, 1445, 1358, 1268, 1217, 1556, 1116, 1080, 1044, 1015, 910, 845 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₂₄H₂₅N₃O₂S+H]⁺에 대한 계산치: 420.1740, 확인치: 368.2331.

[0436] **실시예 74: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-일)유레아.**

[0437] DCM(3mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액(3mL) 중 1,9-다이플루오로-5,6,8,9,10,11-헥사하이드로-7H-5,9:7,11-다이메타노벤조[9]아놀렌-7-아민 하이드로클로라이드(120mg, 0.42 mmol)의 용액에, 트라이포스겐(46mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 이상성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 두 상을 분리시키고, 유기상을 염수(3mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 증발시켜 DCM 중 아이소사시아네이트의 용액 1 내지 2mL를 얻었다. 이 용액에 1-(4-아미노피페리딘-1-일)에탄-1-온(72mg, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 용매를 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/메탄올 혼합물)는 유레아(84mg, 48% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. 분석 샘플을 뜨거운 EtOAc/펜탄으로부터의 결정화에 의해 얻었다.

[0438] mp 248-249℃. IR (ATR): 3382, 3266, 2923, 2164, 1645, 1622, 1562, 1503, 1464, 1454, 1425, 1362, 1341, 1325, 1318, 1304, 1244, 1232, 1185, 1135, 1099, 1059, 1036, 1015, 995, 978, 952, 929, 891, 868, 795, 746, 717, 695, 645, 625, 605, 590 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₂₃H₂₆F₂N₃O₂+H]⁺에 대한 계산치: 418.2301; 확인치: 418.2300.

[0439] **참조예 75: 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-5-d-3(2H)-올.**

[0440] MeOH(88mL) 중 5,6,7,8-테트라하이드로-7H-5,9-프로파노벤조[7]아놀렌-7,11-다이온(3.13g, 14.6 mmol)의 용액에, NaBD₄(1g, 23.9 mmol)를 나누어서 첨가하고, 이 현탁액을 6시간 동안 환류 하에 교반하였다. 이 용액을 냉각시키고 용매를 진공 하에 제거하였다. 얻어진 백색 고체에, NaOH 2N(100mL)을 첨가하고, 이 현탁액을 30분 동안 환류시켰다. 그 후, 이 현탁액을 여과시키고, H₂O(50mL)로 세척하여 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-5-d-3(2H)-올(2.88g, 91% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0441] mp 200℃. IR (ATR): 3304, 2957, 2941, 2927, 2913, 1492, 1461, 1451, 1431, 1383, 1356, 1339, 1328, 1278, 1253, 1234, 1219, 1189, 1157, 1141, 1127, 1082, 1047, 1017, 1002, 958, 935, 863, 844, 773, 755, 718, 673 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₄H₁₅DO₂+H]⁺에 대한 계산치: 218.1286, 확인치: 218.1297.

[0442] **참조예 76: (1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일-5-d)하이드라진 하이드로클로라이드.**

[0443] 하이드라진 수화물(9mL, 수성 졸. 64%, 183.98 mmol) 및 HCl 진한(0.2mL) 중 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-5-d-3(2H)-올(1.2g, 5.52 mmol)의 용액을 하룻밤 환류 하에 가열하였다. 이 용액을 냉각시키고, 이 현탁액을 여과시켰다. 얻어진 고체를 메탄올에 용해시키고, HCl/MeOH를 첨가하여 (1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2H)-일-5-d)하이드라진 하이드로클로라이드(1.26g, 85% 수율)를 제공하였다.

[0444] mp 232-235℃. IR (ATR): 3303, 3226, 2911, 2845, 2650, 1589, 1525, 1490, 1451, 1435, 1356, 1328, 1278, 1253, 1219, 1157, 1145, 1129, 1084, 1050, 1024, 1002, 958, 936, 892, 865, 830, 812, 771, 750, 721 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₄H₁₇DN₂O+H]⁺에 대한 계산치: 232.1555, 확인치: 232.1554.

- [0445] **참조예 77: 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-5-*d*-3(2*H*)-아민 하이드로클로라이드.**
- [0446] 에탄올(100ml) 중 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일-5-*d* 하이드라진 하이드로클로라이드(1g, 3.7 mmol) 및 PtO₂(100mg)의 용액을 실온에서, 1 atm의 기압에서 5일 동안 수소화시켰다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 잔사를 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공 하 제거하여 백색 고체를 제공하였다. 고체를 MeOH에 용해시키고, 과잉의 HCl/MeOH를 첨가하였다. 용매를 증발시켜 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-5-*d*-3(2*H*)-아민 하이드로클로라이드(791mg, 85% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 분석 샘플을 메탄올/Et₂O로부터의 결정화에 의해 얻었다.
- [0447] mp 195°C. IR (ATR): 3304, 3010, 2940, 2913, 2847, 1510, 1490, 1451, 1435, 1379, 1356, 1328, 1280, 1251, 1235, 1221, 1157, 1126, 1082, 1041, 1000, 957, 937, 866, 844, 773, 762, 755, 720, 670 cm⁻¹. HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺: [C₁₄H₁₆DNO+H]⁺에 대한 계산치: 217.1446, 확인치: 217.1449.
- [0448] **실시예 78: 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노-벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일-5-*d*)유레아.**
- [0449] 1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노벤조[e]옥소닌-5-*d*-3(2*H*)-아민 하이드로클로라이드로부터 그리고 실시예 37의 절차에 따라서, 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(1,5,6,7-테트라하이드로-1,5:3,7-다이메타노-벤조[e]옥소닌-3(2*H*)-일-5-*d*)유레아를 얻었다.
- [0450] **실시예 79: sEH 저해 활성도의 시험관내 결정**
- [0451] 이하의 형광 검정을 이용하여, 이하에 나타난 기질 및 비교 대조 화합물(TPPU)을 사용해서, sEH 저해 활성도(IC₅₀)를 결정하였다.
- [0452] **기질: 사이아노(6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸 2-(3-페닐옥시란-2-일)아세테이트(PHOME; Cayman Chemical사 제품, 품목 번호 10009134; CAS 1028430-42-3);** 문헌[N.M. Wolf et al., *Anal. Biochem.* 2006, vol. 355, pp. 71-80] 참조.
- [0453] **TPPU: *N*-[1-(1-옥소프로필)-4-피페리딘일]-*N'*-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]유레아.**
- [0454] **용액:**
- [0455] - 검정 완충액: 0.1 mg/ml의 소혈청 알부민(BSA)을 함유하는 Bis/Tris HCl 25mM pH 7.0.
- [0456] - DMSO 중 200 μM에서의 PHOME.
- [0457] - 검정 완충액으로 희석된 재조합 인간 sEH(hsEH)(Cayman Chemical, 품목 번호 10011669)의 용액.
- [0458] - 적절한 농도로 DMSO에 용해된 저해제.
- [0459] **프로토콜:** 흑색 96-웰 플레이트(Greiner Bio-One, 품목 번호 655900)에, 배경 웰에 90 μl를, 그리고 양성 대조군 및 저해제 웰에 85 μl의 검정 완충액을 채운다. 배경 및 양성 대조군 웰에 5 μl의 DMSO를 첨가하고, 이어서, 저해제 웰에 5 μl의 저해제 용액을 첨가한다. 양성 대조군 및 저해제 웰에 5 μl의 hsEH 용액을 첨가하고 이 혼합물을 교반한다. 요구되는 최종 용적에 따라서 검정 완충액을 이용해서 PHOME의 용액의 1/21 희석액을 제조하고, 이어서 각 웰에 105 μl를 첨가한다. 플레이트를 10초 동안 주의해서 진탕시키고 실온에서 5분 동안 인큐베이션한다. 여기 파장: 337nm 및 방출 파장: 460nm을 이용한 형광의 출현을 판독한다(FLUOStar OPTIMA 마이크로플레이트 리더, BMG). 형광 강도를 사용하여 IC₅₀ 값을 분석하고 계산하였다. 결과는 곡선의 선형 영역 내 적어도 3개의 데이터 점으로부터 회귀 분석에 의해 얻었다. IC₅₀ 값은 최소 3개의 독립적인 반복물의 평균치이다.

[0460] 표 1 및 표 2

선택된 화합물 (I)의 인간 sEH 저해 활성도(IC₅₀, nM)^a

실시예	TTPU	35	36	38	39	40	41	42	43	44	47	48	51	52	53	56
IC ₅₀	A	D	D	A	D	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B

실시예	57	58	59	60	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
IC ₅₀	D	A	B	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	D	A

^a A는 IC₅₀이 10nM 미만인 것을 의미하고, B는 IC₅₀이 적어도 10nM 내지 50nM 미만인 것을 의미하며, C는 IC₅₀이 적어도 50nM 내지 100nM 미만인 것을 의미하고, D는 IC₅₀이 적어도 100nM 내지 1000nM 미만인 것을 의미한다.

[0461]

[0462] 참고 문헌의 리스트

[0463] 설명에 인용된 비특허문헌

1. Abstracts of Papers, 241st ACS National Meeting & Exposition, Anaheim, CA, United States, March 27-31, 2011 (2011), MEDI-92

[0464]

2. ACS Chem Biol. 2018 Jan 19; 13:45-52

3. Alcoholism. 2018, 42, 1970

4. Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Jan 15;304(2):F168-76

5. Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Oct 15;307(8):F971-80

6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019, 316, G527-G538

7. Am J Respir Cell Mol Biol. 2012 May;46(5):614-22

8. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 15;190(8):848-50

9. Anal Biochem. 2006;355:71-80

10. Anticancer Res. 2013 Dec;33(12):5261-5271

11. Aust J Chem. 1983; 36:2465-2472

12. Bioorg Med Chem. 2010, 18, 46

13. Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942

14. Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678

15. Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290

16. Bioorg Med Chem Lett. 2014 Jan 15;24(2):565-70

17. BioRxiv. 2019 March 8, doi: 10.1101/571984

18. BioRxiv. 2019 Apr 10, doi:10.1101/605055

19. Cardiovasc Ther. 2011 Apr;29(2):99-111

20. Clinics Res Hepatol Gastroenterol. 2018, 42, 118-125

[0465]

21. Dig Dis Sci. 2012 Oct;57(10):2580-91
22. Drug Discov Today. 2015 Nov;20(11):1382-90
23. Drug Metab Dispos. 2015 May;43(5):788-802
24. Equine Vet J. 2017 May;49(3):345-351
25. Exp Diabetes Res. 2012;758614
26. Expert Opin Ther Patents. 2010, vol. 20, pp. 941-956
27. Experimental Molecular Medicine. 2018, 50:149
28. FASEB J. 2015 Mar;29(3):1092-101
29. FASEB J. March 2008 22 (Meeting Abstract Supplement) 479.17
30. Free Rad Biol Med., 2012, 53, 160
31. Frontiers Pharmacol. 2019, 9:1551
32. Frontiers Pharmacol. 2019, 10:95
33. Biomed. & Pharmacother. 2019, 115: 108897
34. Inflamm Allergy Drug Targets. 2012 Apr;11(2):143-58
35. Int J Cardiol. 2012 Mar 8;155(2):181-7
36. J Agric Food Chem. 2011 Apr 13;59(7):2816-24
37. J Biol Chem. 2014 Dec 26;289(52):35826-38
38. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Oct;52(4):314-23
39. J Neurosci Res. 2017 Dec;95(12):2483-2492
40. J Pharmacol Exp Ther. 2016 Jun;357(3):529-36
41. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Jun;361(3):408-416
42. J Surg Res. 2013 Jun 15;182(2):362-7
43. J Vet Pharmacol Ther. 2018 Apr;41(2):230-238
44. J Med Chem. 2012, vol. 55, pp. 1789-1808
45. J Neurosurg Anesthesiol. 2015 Jul; 27(3):222-240
46. Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850
47. Liebigs Ann. 1995;523-535.
48. Life Sci. 2013 Jun 21;92(23):1145-50
49. Med Hypotheses, 2017 Oct;108:81-5
50. Mol Neurobiol. 2015 Aug;52(1):187-95
51. Mol Pharmacol. 2015 Aug;88(2):281-90
52. Nature. 2017 Dec 14;552(7684):248-252
53. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Jul;22(7):598-604
54. Oncotarget. 2017 Sep 21;8(61):103236-60
55. Pharmacol Ther. 2017 Dec;180:62-76
56. Pharmacol Ther. 2017, vol 180, pp 62-76
57. Phytother Res. 2016 Jul;30(7):1119-27
58. PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e80922
59. PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97529
60. PLoS One. 2014 Oct 13, 9(10):e110162

61. PLoS One. 2019 Apr 19, 14(4):e0215033
62. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jul 12;102(28):9772-7
63. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 May 31;108(22):9038-43
64. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jul 21;112(29):9082-7
65. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Mar 29;113(13):E1944-52
66. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 May 15;115(20):5283-5288
67. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018, 115:E5815-E5823
68. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116:5154-5159
69. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116:7083-7088
70. Prog Lipid Res. 2014 Jan;53:108-23
71. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2014 Oct;113-115:30-7
72. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2017 Jul;131:67-74
73. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2018 May;136:84-89
74. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2006 Jan;1(1):67-72.
75. *Resp Res.*, 2018, 19:236
76. Scientific Reports. 2018, 8:5279

[0468]

77. Stroke. 2015 Jul;46(7):1916-22
78. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1585-1588.
79. Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Jul 15;286(2):102-11
80. Toxicology. 2017 Aug 15;389:31-41

[0469]

[0470]

설명에 인용된 특허 문헌

81. WO 00/23060 A2
82. WO 2007/009001 A1
83. WO 2003/002555 A1
84. WO 2017/120012 A1
85. WO 2016/133788 A1
86. DE 2210799
87. WO 2007/016496 A2

[0471]