(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 215/42

(45) 공고일자 2004년04월28일
(11) 등록번호 10-0428330
(24) 등록일자 2004년04월09일

(21) 출원번호 10-2001-7003402
(22) 출원일자 2001년03월16일
번역문 제출일자 2001년03월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IB1999/001532
(86) 국제출원출원일자 1999년09월10일
(65) 공개번호 10-2001-0085813
(43) 공개일자 2001년09월07일
(87) 국제공개번호 WO 2000/17164
(87) 국제공개일자 2000년03월30일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 짐바브웨, 유고슬라비아,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/100,860 1998년09월17일 미국(US)

(73) 특허권자
화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자
데닌노마이클폴
미국코넥티컷주06335게일즈페리허미티쥐드라이브9

매그너스-아리테이죠지티테
미국코넥티컷주06339레드야드미팅하우스레인18

루게리로저벤자민
미국코넥티컷주06385워터포드트윈레이크스드라이브53

웨스터로날드쑤어
미국코넥티컷주06339레드야드시버리애비뉴48

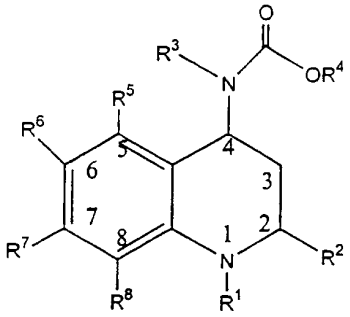
(74) 대리인 김창세

심사관 : 이재정

(54) CETP 저해제로서 4-카복시아미노-2-치환된-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질 저해제, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 제해제를 함유하는 약학 조성물, 및 고밀도 지단백질-콜레스테롤을 포함한 특정 혈장 지질 수준을 증가시키고, LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드와 같은 특정한 다른 혈장 지질 수준을 저하시켜, 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤 및/또는 높은 수준의 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드에 의해 영향을 받는 질환, 예를 들면 인간을 포함한 일부의 포유동물의 죽상경화증 및 심혈관 질환을 치료하기 위한 상기 저해제의 용도에 관한 것이다.
화학식 I



명세서

기술분야

본 발명은 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP) 저해제, 상기 저해제를 함유하는 약학 조성물, 및 고밀도 지단백질(HDL)-콜레스테롤을 포함한 특정 혈장 지질 수준을 증가시키고, 저밀도 지단백질(LDL)-콜레스테롤 및 트리글리세라이드와 같은 특정한 다른 혈장 지질 수준을 저하시켜, 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤 및/또는 높은 수준의 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드에 의해 영향을 받는 질환, 예를 들면 인간을 포함한 특정 포유동물(즉, 혈장에 CETP를 갖는 포유동물)의 죽상경화증 및 심혈관 질환을 치료하기 위한 상기 저해제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

죽상경화증 및 이와 관련된 관상동맥질환(CAD)은 산업화된 세계에서 사망의 주된 원인이 되고 있다. 2차적인 위험 인자(흡연, 비만, 운동 부족)를 조절하고, 식이요법의 조절 및 약물 치료를 이용하여 이상지혈증을 치료하려는 시도에도 불구하고, 관상심장질환(CHD)은 여전히 미국에서 사망의 가장 통상적인 원인이 되고 있다(심혈관 질환이 전체 사망의 44%를 차지하고, 죽상경화 관상심장질환이 53%를 차지한다).
이러한 상태로 될 위험은 특정 혈장 지질 수준과 강하게 관련되어 있는 것으로 제시되었다. 증가된 LDL-C는 이상지혈증의 가장 인지된 형태일 수는 있지만, CHD에 대한 유일한 중요 지질 관련 공여자인 것은 아니다. 낮은 HDL-C 또한 CHD에 대한 공지된 위험 인자이다(고든 디. 제이.(Gordon, D.J.) 등의 문헌["High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79 : 8-15]).
높은 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준은 심혈관 질환으로 진행될 위험과 양성적으로 관련되어 있지만, 높은 수준의 HDL-콜레스테롤은 음성적으로 관련되어 있다. 따라서, 이상지혈증은 CHD의 유일한 위험 프로파일이 아니라 하나 이상의 지질이상들로 이루어질 수 있다.
원리에 기초하여 이러한 질환의 혈장 수준을 조절하기 위한 다수의 인자들 중에서, 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질(CETP) 활성은 모두 3개에 영향을 미친다. 인간을 포함한 다수 동물 종에서 발견되는 70,000달톤의 혈장 당단백질은 콜레스테릴 에스테르 및 트리글리세라이드를 고밀도 지단백질(HDL), 저밀도 지단백질(LDL), 극 저밀도 지단백질(VLDL) 및 카일로마이크론을 포함한 지단백질 입자들 사이로 전이시키는 역할을 한다. CETP 활성의 순수 결과는 HDL 콜레스테롤의 저하 및 LDL 콜레스테롤의 증가이다. 지단백질 프로파일에 대한 이러한 효과는, 특히 지질 프로파일이 CHD의 위험을 증가시킬 때 전-죽종형성성이 되는 것으로 여겨진다.

현재 완전히 만족할만한 HDL-증가 치료법은 존재하지 않는다. 니아신은 HDL을 상당히 증가시킬 수 있지만, 순응성을 감소시키는 심각한 내성 문제를 갖는다. 피브레이트 및 HMG CoA 환원효소 저해제는 HDL-C를 단지 약간 증가시킨다(약 10 내지 12%). 따라서, 혈장 HDL 수준을 상당히 증가시켜 죽상경화의 경과를 역행시키거나 지연시킬 수 있는 내성이 적은 약제에 대한 의학적 요구가 계속되어 왔다.

따라서, 다양한 죽상경화방지 치료법이 존재하지만, 당해 분야에서는 다른 치료법에 대한 요구 및 연구가 계속되고 있다.

유럽 특허 제 0818448 (970624) 호는 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질 저해제로서 특정한 5,6,7,8 치환된 테트라하이드로퀴놀린 및 유사체의 제조방법을 개시하고 있다.

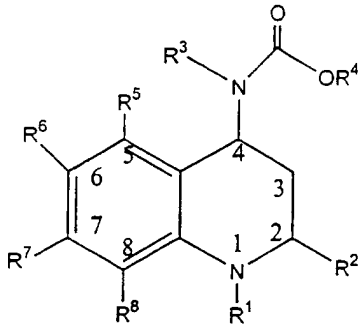
미국 특허 제 5,231,102 호는 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체의 특정 길항체여서 신경변성 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한, 2-위치에 산성 기(또는 생체내에서 전환가능한 기)를 갖는 4-치환된 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 부류를 개시하고 있다.

미국 특허 제 5,288,725 호는 피롤로퀴놀린 브라디키닌 길항제를 개시하고 있다.

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1은 수소, Y, W-X 또는 W-Y이고;

W는 카보닐, 티오카보닐, 술피닐 또는 술포닐이고;

X는 -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y 또는 $-N-(Y)_2$이고; 이 때,

Y는 각각 독립적으로 Z이거나, 또는 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 완전히 불포화된 1 내지 10원(membered) 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 이 때 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되며, 임의로 옥소로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 탄소 쇄는 임의로 Z로 일치환되고,

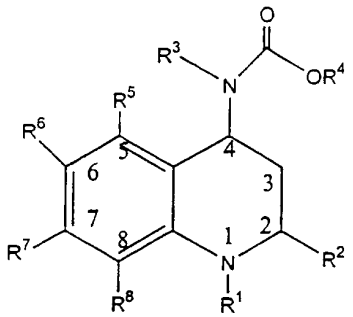
Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 8원 고리이거나, 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖고, 부분적으로 포화되거나 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리 2개가 독립적으로 취해져서 융합되어 이루어진 2환식 고리이고,

상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;

R^2는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 6원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 7원 고리이고, 이 때 상기 R^2 고리는 임의로 (C_1-C_4)알킬을 통해 부착되고, 이 때,

상기 R^2 고리는 임의로 할로, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되나(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된다),

단, R^2 는 메틸이 아니고;
R^3 은 수소 또는 Q이고, 이 때,
Q는 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화 또는 완전히 불포화된 1 내지 6원 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 이 때 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 임의로 옥소로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 탄소 쇄는 임의로 V로 일-치환되고,
V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 8원 고리이거나, 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖고, 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리 2개가 독립적으로 취해져서 융합되어 이루어진 2환식 고리이고,
상기 V 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복사모일, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬카복사모일, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)알케닐 치환기는 임의로 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^4 는 Q^1 또는 V^1 이고, 이 때,
Q^1 은 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화 또는 완전히 불포화된 1 내지 6원 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 이 때 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 임의로 옥소로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 탄소 쇄는 임의로 V^1 로 일-치환되고,
V^1 은 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고,
상기 V^1 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 아미노, 니트로, 시아노, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 옥소로 일-치환되고, 또한 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고,
R^3 은 V를 함유해야 하거나 또는 R^4 는 V^1 를 함유해야 하고;
R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 단일 결합, 니트로 또는 할로이고, 이 때 상기 단일 결합은 T로 치환되거나, 또는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 (C_1-C_{12}) 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 상기 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 임의로 옥소로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 탄소는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때,
T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 8원 고리이거나, 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖고, 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리 2개가 독립적으로 취해져서 융합되어 이루어진 2환식 고리이고,
상기 T 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고,
R^5 및 R^6, 또는 R^6 및 R^7, 및/또는 R^7 및 R^8 은 또한 함께 취해질 수 있고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 4 내지 8원 고리를 하나 이상 형성할 수 있고,
R^5 및 R^6, 또는 R^6 및 R^7, 및/또는 R^7 및 R^8 에 의해 형성된 고리(들)는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_4)알킬술포닐, (C_2-C_6)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되나(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환된다);
단, R^2 가 카복실 또는 (C_1-C_4)알킬카복실일 때, R^1 은 수소가 아니다.
A 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:
화학식 I



상기 식에서,
R 2 는 β이고;
C 4 질소는 β위치이고;
R 1 은 W-X이고;
W는 카보닐, 티오카보닐 또는 -SO 2 -이고;
X는 -O-Y-, -S-Y-, -N(H)-Y- 또는 -N-(Y) 2 -이고, 이 때,
Y는 각각 독립적으로 Z 또는 (C 1 -C 4)알킬이고, 상기 (C 1 -C 4)알킬은 임의로 1 내지 9개의 불소 또는 하이드록시로 치환되거나, 임의로 Z로 일-치환되고, 이 때,
Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고,
상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C 1 -C 4)알킬, (C 1 -C 4)알콕시, (C 1 -C 4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C 1 -C 6)알킬옥시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C 1 -C 4)알킬은 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R 2 는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,
상기 R 2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시 또는 (C 1 -C 6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R 3 은 Q-V이고, 이 때, Q는 (C 1 -C 4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,
V 고리는 임의로 할로, (C 1 -C 6)알킬, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C 1 -C 6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R 4 는 (C 1 -C 4)알킬이고;
R 6 및 R 7 은 각각 독립적으로 H, 할로, T 또는 (C 1 -C 6)알킬이고, 상기 (C 1 -C 6)알킬은 1 내지 9개의 불소를 임의로 갖거나 또는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때,
T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 6원 고리이고,
상기 T 치환기는 임의로 할로, (C 1 -C 6)알킬, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시, (C 1 -C 4)알킬 티오, 아미노, 옥소, 카복시, (C 1 -C 6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C 1 -C 6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C 1 -C 6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R 5 및 R 8 은 H이다.
A 그룹의 화합물들 중에서 바람직한 화합물 그룹, 즉 B 그룹은 W가 카보닐이고; X가 O-Y(이 때, Y는 (C 1 -C 4)알킬이고, 상기 (C 1 -C 4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소, 또는 하이드록시로 치환된다)이고; Q가 (C 1 -C 4)알킬이고, V가 페닐, 피리딜, 또는 피리미딜이고, 이 때, 상기 V 고리가 임의로 할로, (C 1 -C 6)알킬, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C 1 -C 6)알킬 치환기가 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고; R 2 가 완전히 포화된 (C 1 -C 4) 선형 또는 분지된 탄소 쇄이거나, 또는 완전히 포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때 R 2 쇄 또는 고리가 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고; R 6 및 R 7 이 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 (C 1 -C 6)알킬이고, 상기 (C 1 -C 6)알킬이 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다.
B 그룹의 화합물들 중에서 바람직한 화합물 그룹, 즉 C 그룹은 Q가 메틸이 고, V가 페닐 또는 피리딜이고, 이 때 상기 V 고리가 임의로 할로, (C 1 -C 2)알킬, 또는 니트로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C 1 -C 2)알킬이 임의로 1 내지 4개의 불소를 갖는 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다.
화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-클로로-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]2-사이클로프로필-4-[(3,5-디클로로-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-트

리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)- 메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤 질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

C 그룹의 화합물들중에서 특히 바람직한 화합물은,

a. Y가 이소프로필이고, R^2가 이소프로필이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

b. Y가 이소프로필이고, R^2가 사이클로프로필이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 클로로이며, R^7이 H인 화합물;

c. Y가 이소프로필이고, R^2가 사이클로프로필이고, R^3이 3,5-디클로로페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

d. Y가 3급-부틸이고, R^2가 사이클로프로필이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

e. Y가 이소프로필이고, R^2가 사이클로프로필이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

f. Y가 이소프로필이고, R^2가 사이클로부틸이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

g. Y가 이소프로필이고, R^2가 에틸이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

h. Y가 이소프로필이고, R^2가 메톡시메틸이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

i. Y가 2-하이드록시에틸이고, R^2가 에틸이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

j. Y가 에틸이고, R^2가 사이클로프로필이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메 틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

k. Y가 에틸이고, R^2가 에틸이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물;

l. Y가 n-프로필이고, R^2가 사이클로프로필이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물; 및

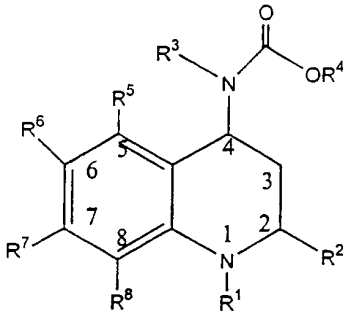
m. Y가 n-프로필이고, R^2가 에틸이고, R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4가 메틸이고, R^6이 트리플루오로메틸이며, R^7이 H인 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

다른 바람직한 화합물은 [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-클로로-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]2-사이클로프로필-4-[(3,5-디클로로-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아 미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리

플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르; [2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르; [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

E 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:

화학식 I



상기 식에서,

R^2는 β위치이고;

C^4 질소는 β위치이고;

R^1은 W-X이고;

W는 카보닐, 티오카보닐 또는 술포닐이고;

X는 -O-Y-, -S-Y-, -N(H)-Y- 또는 $-N-(Y)_2-$이고, 이 때,

Y는 각각 독립적으로 Z 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나 또는 임의로 Z로 일-치환되고, 이 때,

Z가 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고,

상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환 되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;

R^2는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,

상기 R^2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;

R^3은 Q-V이고, 이 때, Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,

상기 V 고리는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;

R^4는 (C_1-C_4)알킬이고;

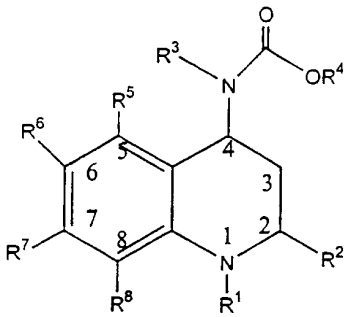
R^5 및 R^6, 또는 R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8은 또한 함께 취해질 수 있고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나 또는 완전히 불포화된 5 또는 6원 고리인 하나의 고리를 형성하고, 이 때,

R^5 및 R^6, 또는 R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8에 의해 형성된 상기 고리는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬술포닐, (C_2-C_4)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_4)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되나(이 때, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_4)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖는다);

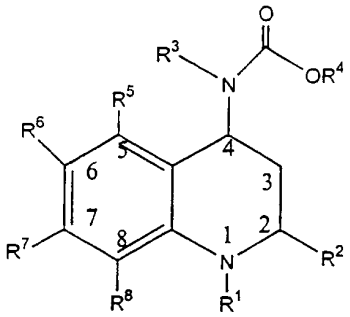
단, R^5, R^6, R^7 및/또는 R^8은 고리를 형성하지 않는 경우 수소일 수 있다.

F 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:

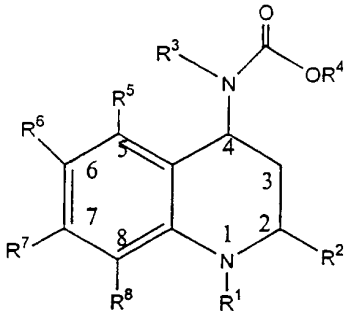
화학식 I



상기 식에서,
R 2 는 β위치이고;
C 4 질소는 β위치이고;
R 1 은 W-Y이고;
W는 카보닐, 티오카보닐 또는 술포닐이고;
Y는 (C 1 -C 6)알킬이고, 상기 (C 1 -C 6)알킬은 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나 또는 임의로 Z로 일-치환되고, 이 때,
상기 Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고,
상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C 1 -C 4)알킬, (C 1 -C 4)알콕시, (C 1 -C 4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C 1 -C 6)알킬옥시카보닐로 임의로 일-, 이- 또는 삼-치환되 고, 상기 (C 1 -C 4)알킬은 독립적으로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R 2 는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,
상기 R 2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시 또는 (C 1 -C 6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R 3 은 Q-V이고, 이 때, Q는 (C 1 -C 4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,
상기 V 고리는 임의로 할로, (C 1 -C 6)알킬, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C 1 -C 6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R 4 는 (C 1 -C 4)알킬이고;
R 6 및 R 7 은 각각 독립적으로 (C 1 -C 6)알킬 또는 (C 1 -C 6)알콕시(이 때, 상기 (C 1 -C 6)알킬 또는 (C 1 -C 6)알콕시 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때, T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 6원 고리이고, 상기 T 치환기는 임의로 할로, (C 1 -C 6)알킬, 하이드록시, (C 1 -C 6)알콕시, (C 1 -C 4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카복시, (C 1 -C 6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C 1 -C 6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C 1 -C 6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖는다)이거나, 또는 함께 취해지고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나 또는 완전히 불포화된 5 또는 6원 고리인 하나의 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R 6 및 R 7 에 의해 형성된 고리는 임의로 할로, (C 1 -C 4)알킬, (C 1 -C 4)알킬술포닐, (C 2 -C 4)알케닐, 하이드록시, (C 1 -C 4)알콕시, (C 1 -C 4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C 1 -C 4)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C 1 -C 4)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C 1 -C 4)알킬 치환기는 임의로 1 내 지 9개의 불소를 갖고;
R 5 및 R 8 은 H이다.
G 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:
화학식 I



상기 식에서,
R^2는 β위치이고;
C^4 질소는 β위치이고;
R^1은 Y이고;
Y는 (C_2-C_6)알케닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_2-C_6)알케닐 또는 (C_1-C_6)알킬은 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 Z로 일-치환되고, 이 때,
상기 Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리 이고,
상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,
상기 R^2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3은 Q-V이고, 이 때 Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,
상기 V 고리는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R^4는 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때, T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 6원 고리이고, 상기 T 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖는다)이거나, 또는 함께 취해지고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나 또는 완전히 불포화된 5 또는 6원 고리인 하나의 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R^6 및 R^7에 의해 형성된 고리는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬술포닐, (C_2-C_4)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_4)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R^5 및 R^8은 H이다.
H 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:
화학식 I



상기 식에서,
R^2는 β위치이고;
C^4 질소는 β위치이고;
R^1은 Z이고;
Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고, 이 때,
상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R^2는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이

외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,

상기 R^2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;

R^3 은 Q-V이고, 이 때, Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거 나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,

상기 V 고리는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;

R^4 는 (C_1-C_4)알킬이고;

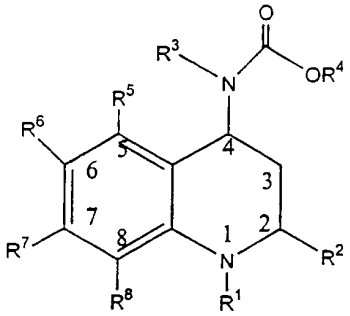
R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때, T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 6원 고리이고, 상기 T 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖는다)이거나, 또는 함께 취해지고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나 또는 완전히 불포화된 5 또는 6원 고리인 하나의 고리를 형성하고, 이 때,

상기 R^6 및 R^7 에 의해 형성된 고리는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬술포닐, (C_2-C_4)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_4)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;

R^5 및 R^8 은 H이다.

I 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:

화학식 I



상기 식에서,

R^2 는 β위치이고;

C^4 질소는 β위치이고;

R^1 은 W-Z이고;

W는 카보닐, 티오카보닐 또는 술포닐이고;

Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고, 이 때,

상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카보닐로 임의로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 독립적으로 1 내지 9개의 불소를 갖고;

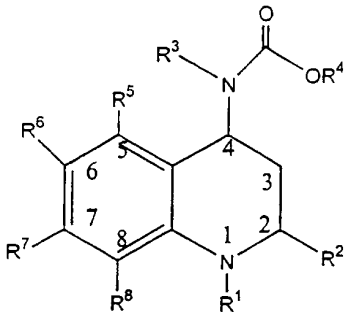
R^2 는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,

상기 R^2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;

R^3 은 Q-V이고, 이 때, Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,

상기 V 고리는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;

R^4는 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때, T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 6원 고리이고, 상기 T 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖는다)이거나, 또는 함께 취해지고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임 의로 갖는 부분적으로 포화되거나 또는 완전히 불포화된 5 또는 6원 고리인 하나의 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R^6 및 R^7에 의해 형성된 고리는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬술포닐, (C_2-C_4)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카복시, (C_1-C_4)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R^5 및 R^8은 H이다.
J 그룹으로 지정된 바람직한 화합물 그룹은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다:
화학식 I



상기 식에서,
R^2는 β위치이고;
C^4 질소는 β위치이고;
R^1은 W-X이고;
W는 카보닐, 티오카보닐 또는 술포닐이고;
X는 -O-Y-, -S-Y-, -N(H)-Y- 또는 -N-(Y)$_2$-이고;
Y는 각각 독립적으로 Z 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 Z로 일-치환되고, 이 때,
Z는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 6원 고리이고,
상기 Z 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 임의로 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 임의로 옥소로 일-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 상기 황은 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환되고, 상기 질소는 임의로 옥소로 일- 또는 이-치환된다)이거나, 또는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 3 내지 5원 고리이고, 이 때,
상기 R^2 고리는 임의로 할로, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알콕시카보닐로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3은 Q-V이고, 이 때, Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 또는 6원의 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 고리이고, 이 때,
상기 V 고리는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;
R^4는 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7 중 하나 이상은 (C_1-C_4)알콕시이고, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖거나, 또는 임의로 T로 일-치환되고, 이 때,
상기 T는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 6원 고리 이고,
상기 T 치환기는 임의로 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카복시, (C_1-C_6)알킬옥시카보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 임의로 1 내지 9개의 불소를 갖고;

R^5 및 R^8 은 H이다.

본 발명의 다른 양태는 죽상경화증, 말초 혈관 질환, 이상지혈증, 과베타지단백질혈증, 저알파지단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 과트리글리세라이드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 협심증, 국소빈혈증, 심장 허혈증, 발작, 심근경색, 재관류 손상, 혈관성형 재발협착증, 고혈압, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만 또는 내독소혈증의 치료가 요구되는 남성 또는 여성인 인간을 비롯한 포유동물에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 상기 포유동물의 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 죽상경화증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 죽상경화증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 말초 혈관 질환의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 말초 혈관 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 이상지혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 이상지혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 과베타지단백질혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 과베타지단백질혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 저알파지단백질혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 저알파지단백질혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 고콜레스테롤혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 과트리글리세라이드혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 과트리글리세라이드혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 가족성 고콜레스테롤혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 가족성 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 심혈관 질환의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 심혈관 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 협심증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 협심증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 국소빈혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 국소빈혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 심장 허혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포 함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 심장 허혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 발작의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 발작을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 심근경색의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 심근경색을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 재관류 손상의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 재관류 손상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 혈관성형 재발협착증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 혈관성형 재발협착증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 고혈압의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함) 에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 고혈압을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 당뇨병의 혈관 합병증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 당뇨병의 혈관 합병증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 비만의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 비만을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 내독소혈증의 치료가 요구되는 포유동물(인간을 포함함)에게 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써 포유동물의 내독소혈증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

바람직한 투여량은 약 0.001 내지 100㎎/kg/day의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염이다. 특히 바람직한 투여량은 약 0.01 내지 10㎎/kg/day의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염이다.

본 발명은 또한 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상 기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 죽상경화증, 말초 혈관 질환, 이상지혈증, 과베타지단백질혈증, 저알파지단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 과트리글리세라이드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 협심증, 국소빈혈증, 심장 허혈증, 발작, 심근경색, 재관류 손상, 혈관성형 재발협착증, 고혈압, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만 또는 내독소혈증의 치료를 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 죽상경화증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 말초 혈관 질환을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 이상지혈증을 치료하기 위한 약학 조 성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 과베타지단백질혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 저알파지단백질혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 과트리글리세라이드혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 가족성 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 협심증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 국소빈혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 심장 허혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 발작을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 심근경색을 치료하기 위한 약학 조성 물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 재관류 손상을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 혈관성형 재발협착증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 고혈압을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 당뇨병의 혈관 합병증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 비만을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물(인간을 포함함)의 내독소혈증을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물; HMG-CoA 환원효소 저해제, 마이크로솜의 트리글리세라이드 전이 단백질(MTP)/Apo B 분비 저해제, PPAR 활성화제, 담즙산 재흡수 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제, 콜레스테롤 합성 저해제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 산화방지제, ACAT 저해제 또는 담즙산 격리제인 제 2 화합물; 및/또는 임의로 약학 담체를 포함하는 치료 효과량의 조성물을 포함하는 조합된 약학 조성물에 관한 것이다.
제 2 화합물 중에서 HMG-CoA 환원효소 저해제 및 MTP/Apo B 분비 저해제가 바람직하다.
특히 바람직한 HMG-CoA 환원효소 저해제는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 또는 리바스타틴이다.
본 발명의 다른 양태는 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물; 및 HMG-CoA 환원효소 저해제, MTP/Apo B 분비 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제, 콜레스테롤 합성 저해제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 산화방지제, ACAT 저해제 또는 담즙 산 격리제인 제 2 화합물을 죽상경화증에 대해 치료 효과를 나타내는 양으로 죽상경화증의 치료가 요구되는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 죽상경화증을 치료하기 위한 방법이다.
상기 방법의 바람직한 양태는 제 2 화합물이 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 MTP/Apo B 분비 저해제인 경우이다.
상기 방법의 특히 바람직한 양태는 HMG-CoA 환원효소 저해제가 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 또는 리바스타틴인 경우이다.
본 발명의 다른 양태는 a) 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체인 제 1 단위 투여 형태의 제 1 화합물; b) HMG-CoA 환원효소 저해제, MTP/Apo B 분비 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제, 콜레스테롤 합성 저해제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 산화방지제, ACAT 저해제 또는 담즙산 격리제 및 약학적으로 허용가능한 담체인 제 2 단위 투여 형태의 제 2 화합물; 및 c) 상기 제 1 단위 투여 형태 및 제 2 단위 투여 형태를 함유하는 수단을 포함하되, 상기 제 1 화합물 및 제 2 화합물의 양이 치료 효과를 나타내는 양인, 키트이다.
바람직한 제 2 화합물은 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 MTP/Apo B 분비 저해제이다.
특히 바람직한 HMG-CoA 환원효소 저해제는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 또는 리바스타틴이다.
본원에서 사용되는 용어 포유동물은 혈장에 CETP를 함유하는 모든 포유동물, 예를 들면 래빗, 및 원숭이와 같은 영장류, 및 인간을 의미한다. 특정한 다른 포유동물, 예를 들면 개, 고양이, 소, 염소, 양 및 말은 혈장에 CETP를 함유하지 않아서 본원에 포함되지 않는다.
본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 예방적 치료(예를 들면, 예방법) 및 완화적 치료를 포함한다.
"약학적으로 허용가능한"은 담체, 희석제, 부형제 및/또는 염이 배합물의 다른 성분과 상용성이어야 하고, 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
"전구약물"이라는 표현은 투여후 임의의 화학적 또는 생리학적 방법을 통해 생체내에 약물을 유리시키는 전구약물 화합물을 의미한다(예를 들면, 전구약물은 생리학적 pH로 되거나 효소 작용을 통해 바람직한 약물 형태로 전환된다).
예시적인 전구약물은 절단시 상응하는 유리산을 유리시키고, 이러한 화학식 I의 화합물의 가수분해성 에스테르-형성 잔기는 자유 수소가 다음과 같은 치환기로 대체되는 카복실 잔기를 갖는 화합물이나 이로 제한되지 않는다: (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_7)알카노일옥시메틸, 탄소수가 4 내지 9인 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수가 5 내지 10인 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소수가 3 내지 6인 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수가 4 내지 7인 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수가 5 내지 8인 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수가 3 내지 9인 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수가 4 내지 10인 1-(N-알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, γ-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬(예: b-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N-디(C_1-C

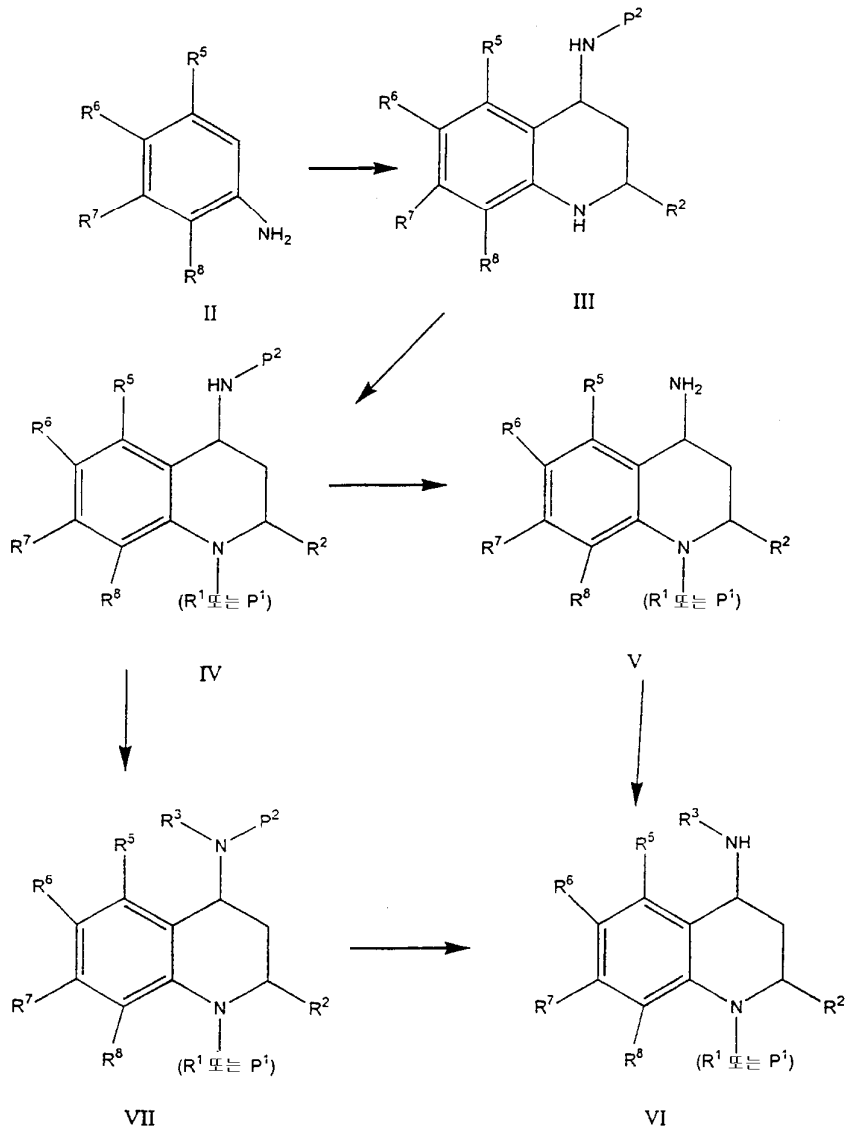
$_2$)알킬카바모일-(C_1-C_2)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C_2-C_3)알킬.
하기 단락에서는 본원에 포함된 일반적인 고리 설명을 위해 고리(들)의 예를 기술한다.
산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 내지 6원 방향족 고리의 예는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리디아지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다.
산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 내지 8원 고리의 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 페닐을 포함한다. 5원 고리의 추가의 예는 2H-피롤릴, 3H-피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-디티올릴, 1,3-디티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3,4-옥사트리아졸릴, 1,2,3,5-옥사트리아졸릴, 3H-1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 1,3,4-디옥 사졸릴, 5H-1,2,5-옥사티아졸릴 및 1,3-옥사티올릴을 포함한다.
6원 고리의 추가의 예는 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,2-디옥시닐, 1,3-디옥시닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 4H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,4-옥사지닐, o-이속사지닐, p-이속사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,2,6-옥사티아지닐, 1,4,2-옥사디아지닐 및 1,3,5,2-옥사디아지닐을 포함한다.
8원 고리의 추가의 예는 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐 및 사이클로옥타디에닐을 포함한다.
질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖고, 독립적으로 취한, 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 5 또는 6원 고리 2개가 융합되어 이루어진 2환식 고리의 예는 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-이소인돌릴, 인돌리닐, 사이클로펜타(b)피리디닐, 피라노(3,4-b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(c)티에닐, 1H-인다졸릴, 인독사지닐, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 인데닐, 이소인데닐, 나프틸, 테트랄리닐, 데칼리닐, 2H-1-벤조피라닐, 피리도(3,4-b)-피리디닐, 피리도(3,2-b)-피리디닐, 피리도(4,3-b)-피리디닐, 2H-1,3-벤족사지닐, 2H-1,4-벤족사지닐, 1H-2,3-벤족사지닐, 4H-3,1-벤족사지닐, 2H-1,2-벤족사지닐 및 4H-1,4-벤족사지닐을 포함한다.
알킬렌은 수소 원자가 각각의 말단 탄소로부터 제거된 포화 탄화수소(직쇄 또는 분지쇄)를 의미한다. 이러한 기의 예(단, 지정된 길이는 특정 예를 포함함)는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌이다.
할로는 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로를 의미한다.
알킬은 직쇄 포화 탄화수소 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 이러한 알킬기의 예(단, 지정된 길이는 특정 예를 포함함)는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸 및 옥틸이다.
알콕시는 옥시를 통해 결합된 직쇄 포화 알킬 또는 분지쇄 포화 알킬을 의미한다. 이러한 알콕시기의 예(단, 지정된 길이는 특정 예를 포함함)는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 3급-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 3급-펜톡시, 헥속시, 이소헥속시, 헵톡시 및 옥톡시이다.
본원에서 사용되는 용어 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_X)알킬...은 디-N,N-(C_1-C_X)알킬...인 경우 독립적으로 취한 (C_1-C_X)알킬 잔기를 의미한다(이 때, X는 정수를 의미한다).
카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기가 특정 부착 지점을 나타내지 않으면서 상이한 고리 원자를 통해 지정된 기재(substrate)에 결합되거나 또는 달리 부착될 수 있다면, 탄소 원자를 통하거나 또는 예를 들면 3가 질소 원자를 통해서든 모든 가능한 지점을 의도하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 용어 "피리딜"은 2-, 3- 또는 4-피리딜을 의미하고, 용어 "티에닐"은 2- 또는 3-티에닐 등을 의미한다.
"상기 탄소는 임의로 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 임의로 하이드록시로 일-치환되고, 임의로 옥소로 일-치환된다"라는 구절에서 "상기 탄소"라는 표현(예를 들면, 청구항 1)은 연결 탄소를 포함한 탄소 쇄에 존재하는 탄소 각각을 지칭한다.
본원에서 "옥소로 이-치환된 .... 질소"라는 표현(예를 들면, 청구항 1)은 니트로기를 구성하는 말단 질소를 지칭한다.
"약학적으로 허용가능한 염"이라는 표현은 음이온, 예를 들면 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 메탄술포네이트 및 4-톨루엔-술포네이트(이들로 제한되지 않음)를 함유하는 비독성의 음이온성 염을 의미한다. 또한, 상기 표현은 비독성의 양이온성 염, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 양성자화된 벤자틴(N,N'-디벤질에틸렌디아민), 클로린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글라민(N-메틸-글루카민), 벤에타민(N-벤질펜에틸아민), 피페라진 또는 트로메타민(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올)(이들로 제한되지 않음)을 의미한다.
본원에서 사용되는 "반응-불활성 용매" 및 "불활성 용매"라는 표현은 목적하는 생성물의 수율에 역효과를 주는 방식으로 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물 과 상호 작용하지 않는 용매 또는 그의 혼합물을 의미한다.
용어 "시스"는 서로에 대한 그리고 고리의 평면에 대한 2개의 치환기의 배향을 의미한다(둘다 "업"이거나 둘다 "다운"임). 유사하게, 용어 "트랜스"는 서로에 대한 그리고 고리의 평면에 대한 2개의 치환기의 배향을 의미한다(치환기는 고리의 반대측에 위치함).

α 및 β위치는 고리의 평면(즉, 면)에 대한 치환기의 배향을 의미한다. β위치는 고리의 평면(즉, 면) 위에 있는 것이고, α위치는 고리의 평면(즉, 면) 아래에 있는 것이다.
보통의 기술을 갖는 화학자라면 본 발명의 특정 화합물이 입체이성질체 및 형태상의 이성질체를 발생시키는, 특정한 입체 화학적 형태 또는 기하학적 형태로 존재할 수 있는 하나 이상의 원자를 함유함을 인지할 것이다. 이러한 모든 이성질체 및 그의 혼합물은 본원에 포함된다. 본 발명의 화합물의 수화물 및 용매 화합물도 또한 포함된다.
본 발명의 화합물이 방사성 표지된 형태로 존재할 수 있음을 인지할 것이다(즉, 상기 화합물은 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 함유하는 하나 이상의 원자를 함유할 수 있다). 수소, 탄소, 인, 불소 및 염소의 방사성 동위 원소는 ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 각각 포함한다. 상기와 같은 방사성 동위 원소 및/또는 다른 원자의 다른 방사성 동위 원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 범주내에 속한다. 삼중수소화, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 방사성 동위 원소는 제조 및 감지를 용이하게 하는데 특히 바람직하다. 본 발명의 화학식 I의 방사성 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 통상적으로, 상기 방사성 표지된 화합물은 방사성 표지되지 않은 시약대신 쉽게 이용가능한 방사성 표지된 시약을 사용하여 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 개시된 과정을 수행함으로써 제조될 수 있다.
DTT는 디티오트레이톨을 의미하고, DMSO는 디메틸 술폭사이드를 의미하며, EDTA는 에틸렌디아민 테트라아세트산을 의미한다.
본 발명의 다른 특징 및 이점은 본 발명을 기술하는 본 명세서 및 첨부된 청구의 범위로부터 명백할 것이다.

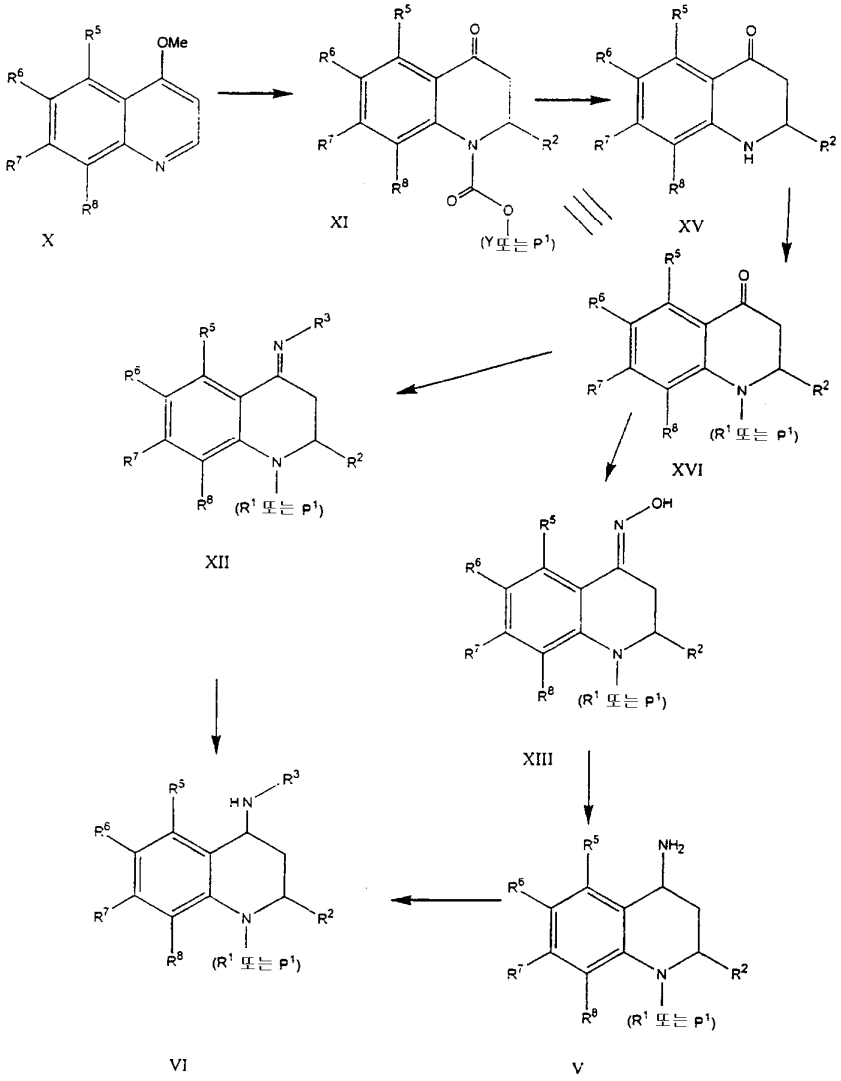
발명의 상세한 설명

일반적으로, 본 발명의 화합물은 당해 분야에 공지된 방법과 유사한 방법, 특히 본원에 포함된 설명을 고려한 방법을 포함한 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조를 위한 특정 방법은 본 발명의 추가의 특징으로서 제공되고, 하기 반응식으로 예시된다. 다른 방법은 실시예 부분에서 기술될 수 있다.

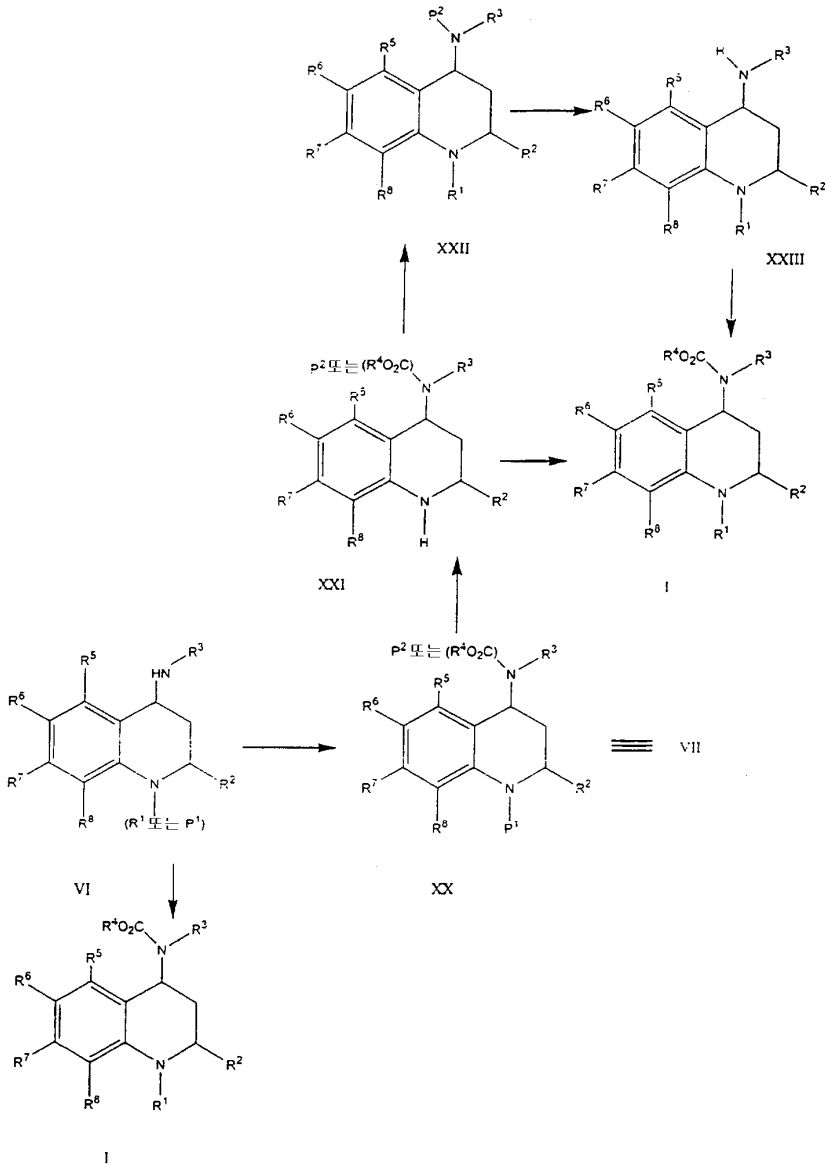
반응식 I



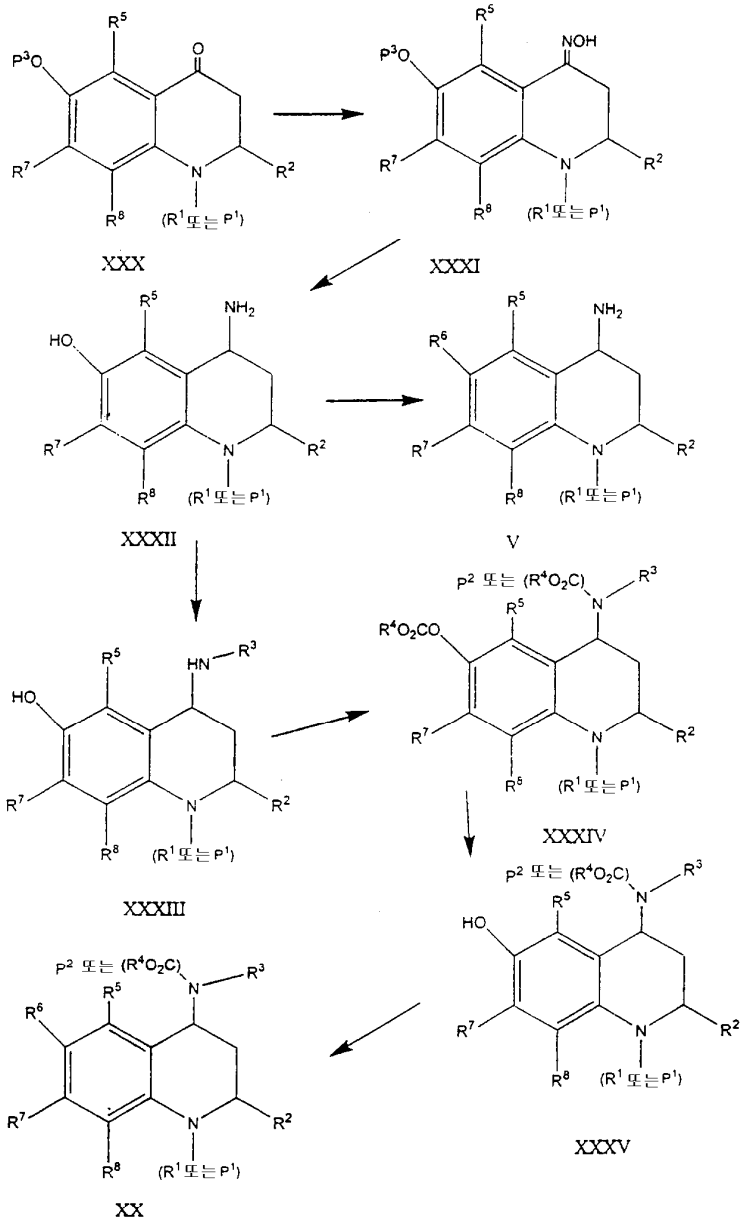
반응식 II



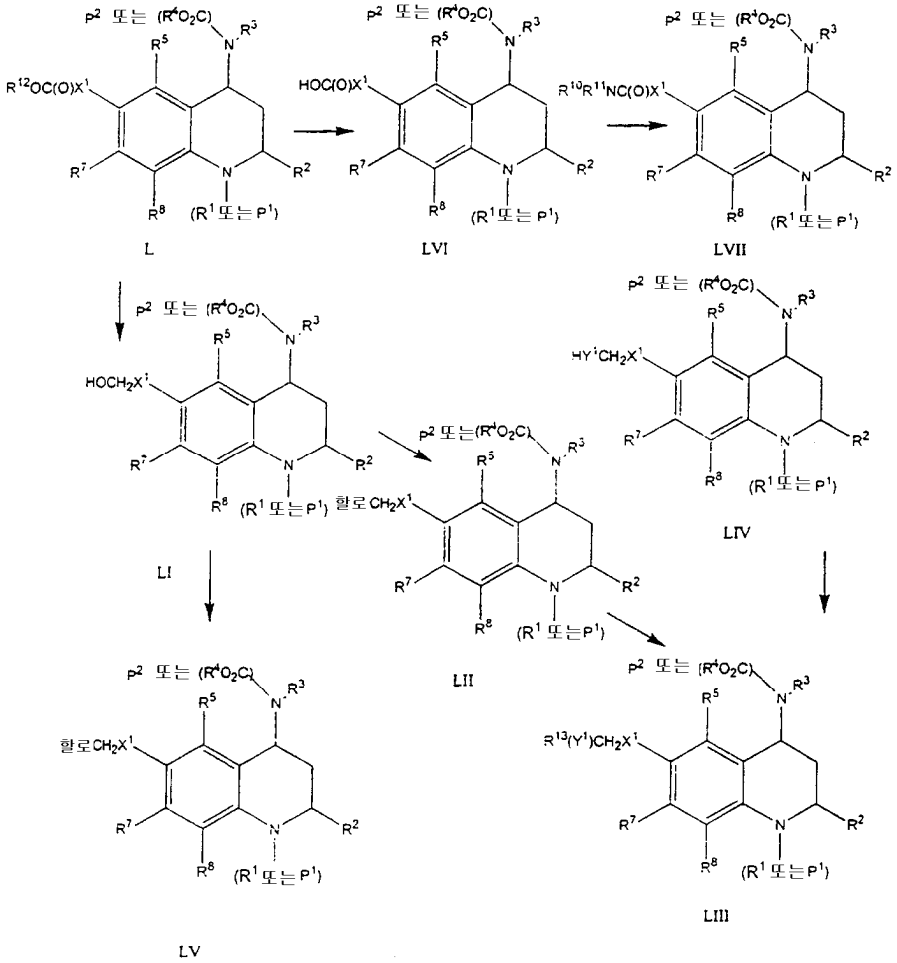
반응식 III



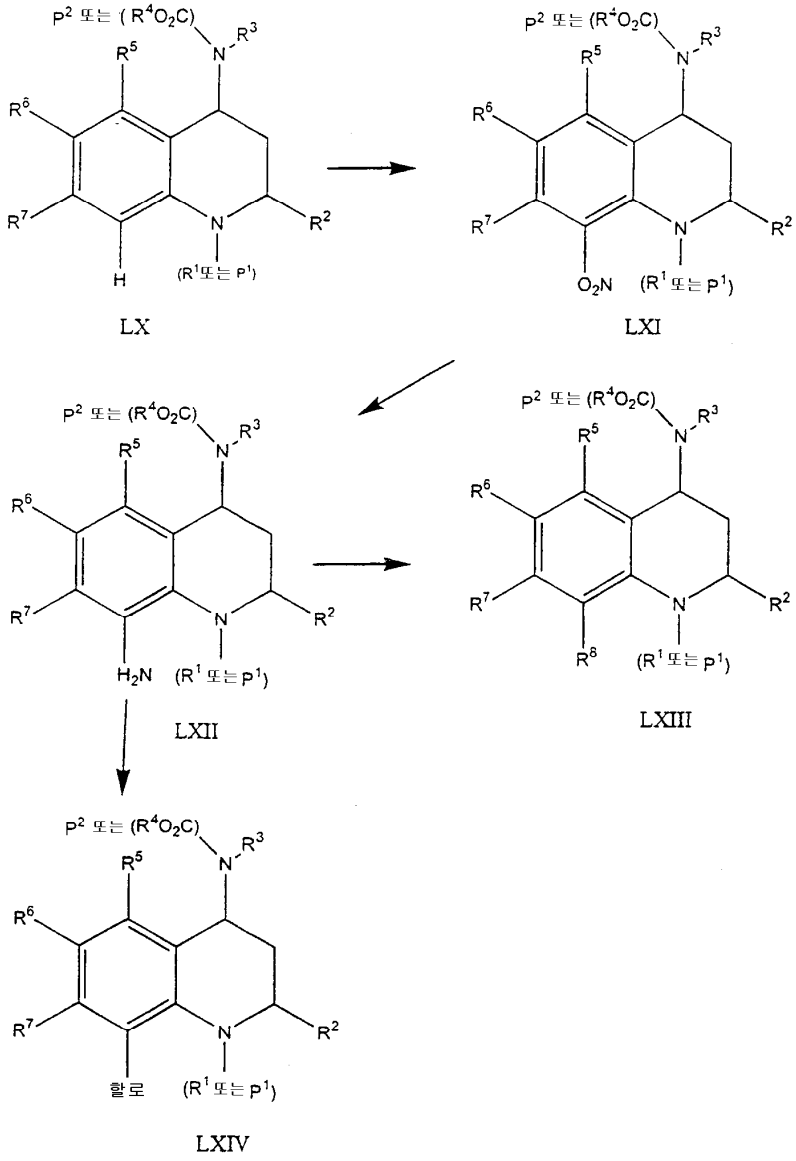
반응식 IV



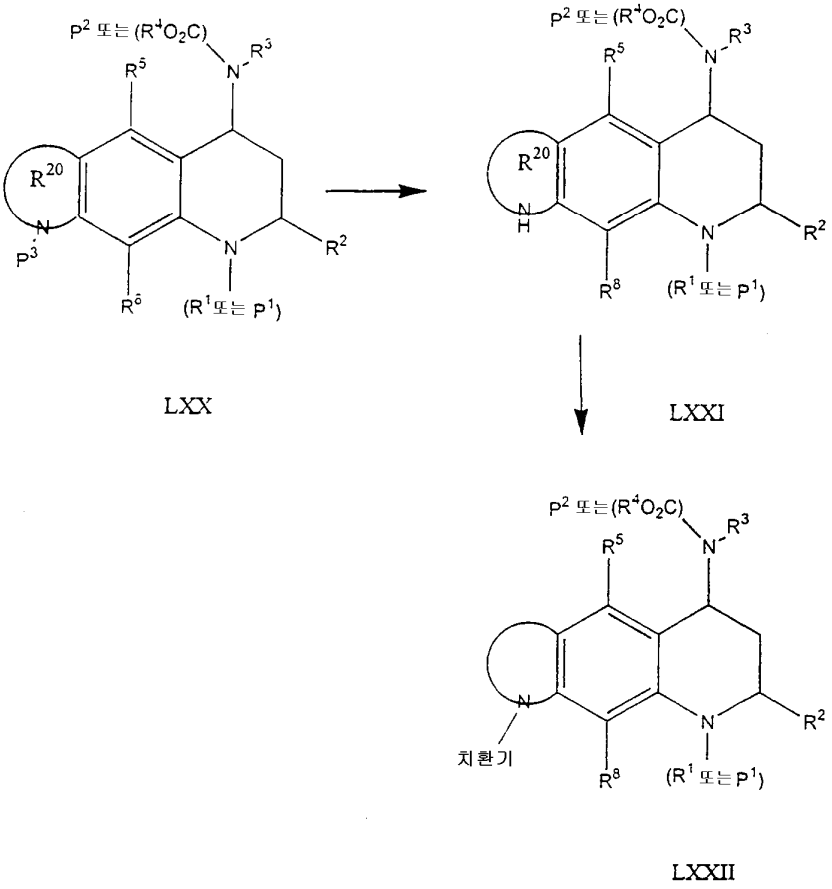
반응식 V


P2 또는 (R4O2C)
R5
N
R3
R12OC(O)X1
R7
R2
R8
(R1 또는 P1)
L
HOC(O)X1
LVI
R10R11NC(O)X1
LVII
HOCH2X1
할로CH2X1
LI
LII
HY1CH2X1
LIV
R13(Y1)CH2X1
LV
LIII

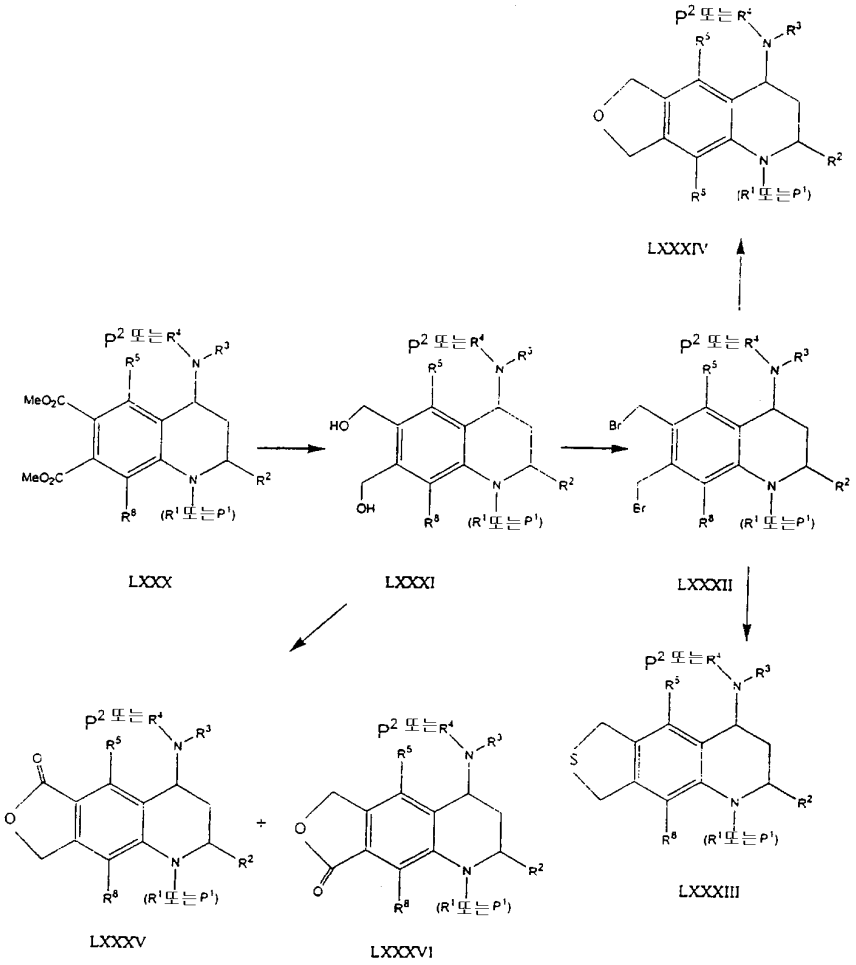
반응식 VI


P2 또는 (R4O2C)
R5
N
R3
R6
R7
R2
H
(R1또는 P1)
LX
O2N
LXI
H2N
LXII
LXIII
할로
LXIV

반응식 VII


P2 또는 (R4O2C)
R5
N
R3
R20
N
P3
R2
R6
(R1 또는 P1)
LXX
P2 또는 (R4O2C)
R5
N
R3
R20
N
H
R2
R8
(R1 또는 P1)
LXXI
P2 또는 (R4O2C)
R5
N
R3
N
치환기
R2
R8
(R1 또는 P1)
LXXII

반응식 VIII



서두에 제시한 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 제조에 있어서 본원에 기술된 화합물의 제조에 유용한 제조 방법중 일부는 멀리 떨어진 작용기(예를 들면, 화학식 I의 전구체중의 1차 아민, 2차 아민, 카복실)의 보호를 필요로 할 수 있음을 주목한다. 이러한 보호의 필요성은 멀리 떨어진 작용기의 성질 및 제조방법의 조건에 따라 변할 것이다. 이러한 보호의 필요성은 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다. 이러한 보호/탈보호 방법의 사용 또한 당해 분야의 숙련가들에 게 결정된다. 보호기 및 그의 용도에 대한 일반적인 설명을 위해 티.더블유. 그리네(T.W. Greene)의 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons, New York, 1991]을 참조한다.

예를 들면, 반응식 I 및 II에서 특정한 화학식 I의 화합물은 비보호된채로 남아있는 경우 분자의 다른 부위에서 반응을 간섭할 수 있는 1차 아민 또는 카복실산 작용기를 함유한다. 따라서, 상기 작용기는 후속 단계에서 제거될 수 있는 적합한 보호기에 의해 보호될 수 있다. 아민 및 카복실산 보호에 적합한 보호기는, 일반적으로 기술된 반응 조건하에서 화학적으로 반응하지 않고, 화학식 I의 화합물의 다른 작용기를 화학적으로 변경시키지 않으면서 전형적으로 제거될 수 있는, 펩타이드 합성에 통상적으로 사용되는 보호기(예를 들면, 아민, 및 카복실산의 저급 알킬 또는 벤질 에스테르를 위한 N-t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐)를 포함한다.

반응식 I에 따라, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^2가 적합한 보호기인 화학식 III의 화합물은 R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같은 적합한 화학식 II의 방향족 아민으로부터 제조될 수 있다.

화학식 III의 테트라하이드로퀴놀린은 적합한 화학식 II의 방향족 아민을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 불활성 용매, 예를 들면 탄화수소(예를 들면, 헥산, 펜탄 또는 사이클로헥산), 방향족 탄화수소(예를 들면, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌), 할로카본(예를 들면, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 또는 디클로로에탄), 에테르(예를 들면, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 디옥산, 디메톡시에탄, 메틸 3급-부틸 에테르 등), 니트릴(예를 들면, 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴), 니트로알칸(예를 들면, 니트로메탄 또는 니트로벤젠), 바람직하게는 탈수화제(예를 들면, 소듐 술페이트 또는 마그네슘 술페이트)를 갖는 디클로로메탄중의 요구되는 카복스알데히드로 처리함으로써 제조된다. 생성된 용액을 적합하게 치환된 (예를 들면, 벤질옥시카보닐, t-부톡시카보닐, 메톡시카보닐, 포르밀-, 아세틸-, 디알릴- 또는 디벤질-), 바람직하게는 카복시벤질옥시-, N-비닐 종으로 및 루이스산(예를 들면, 보론 트리플루오라이드, 보론 트리플루오라이드 에테레이트, 염화아연, 사염화티탄, 삼염화철, 삼염화알루미늄, 알킬 알루미늄 디클로라이드, 디알킬 알루미늄 클로라이드 또는 이테르븀(III) 트리플레이트, 바람직하게는 보론 트리플루오라이드 에테레이트), 또는 양성자성산, 예를 들면 하이드로 할로겐산(예를 들면, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 알킬 술폰산(예를 들면, p-톨루엔, 메탄 또는 트리플루오로메탄) 또는 카복실산(예를 들면, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 벤조산)으로 약 -78 내지 약 50℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 처리한다.

다르게는, 화학식 II의 아민 및 적합한 카복스알데히드는 극성 비양성자성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 아민 및 알킬 아민 염기(바람직하게는 트리에틸아민)의 용액을 약 -78 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 0℃)에서 극성 비양성 자성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 사염화티탄으로 처리한 후, 카복스알데히드로 약 -78 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 0℃)에서 처리함으로써 축합될 수 있다. 상기 반응을 약 0 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 약 0.1 내지 약 10시간(바람직하게는 1시간) 동안 수행하여 전술한 N-비닐 종과 반응하는 이민을 수득할 수 있다.

R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 IV의 화합물은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 아민 반응 경로에 의해 상응하는 화학식 III의 아민으로부터 제조될 수 있다.

따라서, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 아민 잔기를 위해 적절히 차별화된 보호기인 화학식 IV의 화합물은 아민을 R^1에 대해 전술한 작용기로 유도시키는 표준 방법을 이용하여 상응하는 화학식 III의 테트라하이드로퀴놀린으로부터 제조되고, 리차드 라록(Richard Larock)의 문헌[Comprehensive Organic Transformations , VCH Publishers Inc., New York, 1989] 및 제리 마취(Jerry March)의 문헌[Advanced Organic Chemistry , John Wiley Sons, New York, 1985]을 참조한다. 예를 들면, 화학식 III의 화합물을 약 -78 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 0℃에서 출발하여, 실온으로 가온시킨다)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 염기(바람직하게는 피리딘)의 존재하에 극성 비양성자성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 적합한 카보닐 클로라이드, 술포닐 클로라이드, 또는 술피닐 클로라이드, 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트로 처리 한다.

화학식 IV의 카바메이트 및 우레아 화합물(이 때, R^1은 W=C(O), X=O-Y, S-Y, N(H)-Y 또는 NY_2이다)은 화학식 III의 아민을 약 0 내지 약 200℃의 온도에서(바람직하게는 환류에서) 0.1 내지 24시간(바람직하게는 2시간) 동안 탄화수소 용매(바람직하게는 톨루엔)중 포스겐의 용액으로 처리함으로써 상응하는 카바모일 클로라이드를 통해 화학식 III의 아민으로부터 제조될 수 있다.

상응하는 우레아는 카바모일 클로라이드의 용액을 약 -78 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 적합한 아민으로 (바람직하게는 전술한 바와 같이) 처리함으로써 제조될 수 있다.

상응하는 카바메이트는 카바모일 클로라이드(전술한 바와 같이 제조됨)의 용액을 약 -78 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 디옥산)중 적합한 알콜 및 염기(바람직하게는 소듐 하이드라이드)로 처리함으로써 제조될 수 있다.

다르게는, 상응하는 카바메이트는 카바모일 클로라이드의 용액을 약 0 내지 약 200℃의 온도에서 1 내지 240시간(바람직하게는 24시간) 동안 적합한 알콜로 처리함으로써 제조될 수 있다.

R^1이 Y인 화학식 IV의 화합물은 알킬 또는 알킬 연결된 치환기와 같은 Y 치환기를 도입시키기 위해 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 상기 방법은, 예를 들면 화학식 III의 아민 및 활성화된 카복실산으로부터 아미드를 형성시킨 후 테트라하이드로푸란과 같은 에테르성 용매중 보란을 사용하여 상기 아미드를 환원시키는 것을 포함한다. 다르게는, 화학식 III의 아민을 요구되는 카보닐 함유 반응물과 축합시킨 후 환원시킴으로써 상기 알킬 또는 알킬 연결된 치환기를 부착시킬 수 있다. 또한, 아민을 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 따라 적합한 알킬 또는 아릴 할라이드와 반응시킬 수 있다.

따라서, 화학식 III의 아민 및 산(예를 들면, 할로겐산, 황산, 술폰산, 또는 카복실산, 바람직하게는 아세트산)을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 약 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중 적합한 카보닐 함유 반응물로 처리한 후, 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.1 내지 100시간(바람직하게는 5시간) 동안 하이드라이드 공급원(예를 들면, 소듐 보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드, 바람직하게는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드)으로 처리한다.

R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1이 보호기인 화학식 V의 아민은 가수소분해, 산처리(예를 들면, 트리플루오로아세트산, 하이드로브롬산), 염기처리(수산화나트륨), 또는 친핵체(예를 들면, 소듐 메틸티올레이트, 소듐 시아나이드 등)와의 반응을 포함한 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법을 이용한 탈보호(P^2)에 의해 상응하는 화학식 IV의 화합물로부터 제조될 수 있고, 트리알킬실릴에톡시 카보닐기에 대해 플루오라이드(예를 들면, 테트라부틸 암모늄 플루오라이드) 를 사용한다. 벤질옥시카보닐기의 제거를 위해, 화학식 IV의 화합물을 약 -78 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(예를 들면, 메탄올, 에탄올 또는 에틸 아세테이트, 바람직하게는 에탄올)중 적합한 촉매(예를 들면, 5 내지 20%의 탄소상 팔라듐, 팔라듐 하이드록사이드, 바람직하게는 10%의 탄소상 팔라듐)의 존재하에서 하이드라이드 공급원(예를 들면, 1 내지 10기압의 수소 기체, 사이클로헥센 또는 암모늄 포르메이트)으로 처리함으로써 가수소분해시킨다.

R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1이 전술한 바와 같은 보호기인 화학식 VI의 화합물은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 아민 반응 경로에 의해 상응하는 화학식 V의 아민으로부터 제조될 수 있다.

R^3이 전술한 바와 같은 화학식 VI의 2차 아민은 알킬 또는 알킬 연결된 치환기와 같은 R^3 치환기를 도입시키기 위해 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 상기 방법은, 예를 들면 화학식 V의 아민 및 활성화된 카복실산으로부터 아미드를 형성시킨 후 테트라하이드로푸란과 같은 에테르성 용매중 보란을 사용하여 상기 아미드를 환원시키는 것을 포함한다. 다르게는, 화학식 V의 아민을 요구되는 카보닐 함유 반응물과 축합시킴으로써 형성된 적합한 이민의 환원에 의해 상기 알킬 또는 알킬 연결된 치환기를 부착시킬 수 있다. 또한, 화학식 V의 아민을 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 따라 적합한 알킬 할라이드와 반응시킬 수 있다.

따라서, 화학식 V의 아민 및 산(예를 들면, 할로겐산, 황산, 술폰산, 또는 카복실산, 바람직하게는 염산)을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 약 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 디

클로로메탄)중 적합한 카보닐 함유 반응물로 처리한 후, 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.1 내지 100시간(바람직하게는 5시간) 동안 하이드라이드 공급원(예를 들면, 소듐 보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드, 바람직하게는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드)으로 처리한다.

R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 VII의 화합물은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법, 예를 들면 화학식 V의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 변형에 있어서 R^3 치환기를 도입시키기 위한 전술한 방법에 의해 상응하는 화학식 IV의 화합물로부터 제조될 수 있다. 상기 이후, 상응하는 화학식 VI의 화합물은 화학식 IV의 화합물의 화학식 V의 화합물로의 변형에 대해 전술한 방법과 같은 적합한 탈보호에 의해 화학식 VII의 화합물로부터 제조될 수 있다.

R^3이 H이고, R^4가 전술한 바와 같을 때, R^4를 반응식 I의 화학식 VI 및 화학식 VII의 화합물에서 R^3으로 나타낼 수 있으므로, 상기 화합물의 합성 반응식이 제공될 수 있다.

반응식 II에 따라, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 및 Y가 전술한 바와 같고, P^1이 보호기 인 화학식 XI의 디하이드로퀴놀론 화합물은 유기금속성 종 및 클로로포르메이트로 처리한 후 가수분해시켜 상응하는 화학식 X의 퀴놀린으로부터 제조될 수 있다.

따라서, 극성 비양성자성 용매(예를 들면, 디에틸 에테르 또는 디클로로메탄, 바람직하게는 테트라하이드로푸란)중 화학식 X의 퀴놀린과 과량(바람직하게는 1.5 당량)의 유기마그네슘 종(그리냐드 시약)의 혼합물을 약 -100 내지 약 70℃의 온도(바람직하게는 -78℃)에서 과량(바람직하게는 1.5 당량)의 Y- 또는 P^1-클로로포르메이트로 처리한 후 약 0 내지 약 70℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 가온시킨다. 생성된 혼합물을 과량(바람직하게는 2 당량)의 수성산(바람직하게는 1몰의 염산)과 조합시키고, 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간, 또는 중간체인 에놀 에테르의 가수분해가 완료될 때까지) 동안 격렬히 혼합한다.

물론, 화학식 XI의 화합물은 추가의 변형없이 R^1이 -C(O)OY이거나 또는 P^1이 $-C(O)OP^1$인 화학식 XVI의 화합물이 된다.

R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같은 화학식 XV의 화합물은 화학식 IV의 화합물의 화학식 V의 화합물로의 변형에 대해 전술한 바와 같은 적합한 탈보호(자발적인 탈카복실화를 포함함)에 의해 상응하는 화학식 XI의 디하이드로퀴놀린(이 때, 화학식 XI의 화합물은 P^1을 함유함)으로부터 제조될 수 있다.

R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1이 보호기인 화학식 XVI의 화합물은 화학식 III의 화합물의 화학식 IV의 화합물로의 변형에 대해 전술한 바와 같이 상응하는 화학식 XV의 디하이드로퀴놀론으로부터 제조될 수 있다. 시약이 또한 4-위치 카보닐 산소상에서 반응하는 특정한 경우, 치환기를 산(예를 들면, 수성 HCl) 또는 염기(예를 들면, 수성 수산화나트륨) 처리에 의해 편리하게 제거할 수 있다.

R^1 또는 P^1이 화학식 XI의 화합물에 대해서와 동일한 화학식 XVI의 화합물에 있어서, 전술한 바와 같은 변형은 요구되지 않는다.

R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1이 보호기인 화학식 VI의 아민 화합물은 환원성 아민화 순서에 의해 상응하는 화학식 XVI의 디하이드로퀴놀론으로부터 제조될 수 있다. 극성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 화학식 XVI의 디하이드로퀴놀론, 과량(바람직하게는 1.1 당량)의 R^3-아민 및 과량(바람직하게는 7 당량)의 아민 염기(바람직하게는 트리에틸아민)를 약 0 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 적합한 극성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중의 용액으로서 0.5 내지 1.0 당량(바람직하게는 0.55 당량)의 사염화티탄으로 처리한다. 생성된 화학식 XII의 이민을 약 0 내지 약 80℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 적합한 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중 환원제(바람직하게는 소듐 보로하 이드라이드)의 처리에 의해 환원시켜 화학식 VI의 아민의 부분입체이성질체성 혼합물(일반적으로, 트랜스 이성질체가 우세하다)을 생성시킨다. 다르게는, 화학식 XII의 이민을 약 0 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 에테르(바람직하게는 0.2 몰)중의 용액으로서 과량(바람직하게는 5 당량)의 아연 보로하이드라이드로 바로 처리함으로써 환원시켜 화학식 VI의 아민의 부분입체이성질체성 혼합물(일반적으로, 시스 이성질체가 우세함)을 생성시킬 수 있다.

다르게는, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1이 보호기인 화학식 VI의 아민은 옥심의 형성, 아민의 환원 및 치환에 의해 상응하는 화학식 XVI의 디하이드로퀴놀론으로부터 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 XVI의 디하이드로퀴놀론, 과량(바람직하게는 3 당량)의 하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 과량(바람직하게는 2.5 당량)의 염기(바람직하게는 아세트산나트륨)를 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중에서 약 0 내지 약 100℃의 온도에서(바람직하게는 환류에서) 1 내지 24시간(바람직하게는 2시간) 동안 반응시킨다. 생성된 화학식 XIII의 옥심을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.25 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중 과량(바람직하게는 6 당량)의 수성 염기(바람직하게는 2N의 수산화칼륨), 및 과량(바람직하게는 4 당량)의 니켈-알루미늄 합금(바람직하게는 1:1 중량)으로 처리한다. 생성된 화학식 V의 아민을 부분입체이성질체성 혼합물(일반적으로 시스 이성질체가 우세함)로서 수득 한다.

R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1이 보호기인 화학식 VI의 2차 아민은 화학식 V의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 변형에 대해 반응식 I에 기술된 바와 같은 적합한 화학식 V의 아민으로부터 제조될 수 있다.

반응식 III에 따라, 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물은 목적하는 카바메이트로의 전환에 의해 적합한 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 VI의 아민을 약 -20 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 과량의 아민 염기(바람직하게는 피리딘)의 존재하에 극성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)에서 활성 카보네이트(예를 들면, 적합한 알콜로 처리된 클로로포르메이트, 디카보네이트 또는 카보닐 디이미다졸)로 처리하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.

다르게는, 반응식 III에 따라, 적합한 경우 R^1의 작용기가 화학식 I의 화합물을 형성시키기 위한 상기 반응에 비상용성이라면, P^1 보호된 화학식 VI의 화합물은 보호/탈보호 순서 및 목적하는 치환기의 도입을 통해 화학식 I의 화합물로 변형될 수 있다. 따라서, 화학식 VI의 아민을 약 -20 내지 약 40℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 과량의 아민 염기(바람직하게는 피리딘)의 존재하에 극성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)에서 적합한 시약(예를 들면, 보호기 전구체, 활성화된 카보네이트(예를 들면, 클로로포르메이트, 디카보네이트 또는 카보닐 이미다졸))으로 처리하여 화학식 XX의 화합물을 수 득한다.

또한, P^2가 존재하는 화학식 XX의 화합물을 화학식 VII의 화합물(P^1을 가짐)에 대해 위해 반응식 I에서 제시한 바와 같이 수득할 수 있다.

R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^4가 전술한 바와 같고, P^2가 보호기인 화학식 XXI의 아민은 P^1의 선택적 탈보호에 의해 화학식 XX의 화합물로부터 제조될 수 있다.

P^1이 예를 들면 t-부톡시카보닐인 경우, 화학식 XXI의 화합물은 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 산(바람직하게는 트리플루오로아세트산) 처리하여 편리하게 제조된다.

화학식 I의 화합물 또는 화학식 XXII의 화합물(이 때, R^1은 전술한 바와 같음)은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 아민 반응 경로, 예를 들면 화학식 III의 화합물의 화학식 IV의 화합물로의 변형에 대해 반응식 I에 기술된 경로에 의해 상응하는 화학식 XXI의 아민(이 때, R^4 또는 P^2가 각각 존재함)으로부터 제조될 수 있다.

화학식 XXIII의 아민은 적합한 탈보호에 의해 화학식 XXII의 화합물로부터 제조될 수 있다. P^2가 예를 들면 벤질옥시카보닐인 경우, 화학식 XXII의 화합물은 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중 0.01 내지 2 당량(바람직하게는 0.1 당량)의 적합한 촉매(바람직하게는 10%의 탄소상 팔라듐)의 존재하에서 과량의 하이드라이드 공급원(예를 들면, 사이클로헥센, 수소 기체 또는 바람직하게는 암모늄 포르메이트)으로 처리함으로써 제조된다.

R^4가 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물은 반응식 III에서 화학식 VI의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 전환에 대해 기술한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

반응식 IV에 따라, R^1, R^2, R^5, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, R^6이 에테르 연결된 잔기인 화학식 V의 화합물은 R^6 위치에 OP^3 잔기(이 때, P^3은 보호기임)를 갖는 화학식 XXX의 퀴놀론으로부터 하기 방법을 이용하여 수득할 수 있다. 또한, 유사한 방식으로, 상기 방법을 사용하여 R^5, R^7 또는 R^8 위치에 OP^3 잔기를 갖는 상응하는 화학식 XXX의 화합물로부터 출발하여 R^5, R^7 또는 R^8이 에테르 연결된 잔기인 상응하는 화합물을 제조할 수 있다.

따라서, 화학식 XXX의 퀴놀론을 약 0 내지 약 100℃의 온도에서(바람직하게는 환류에서) 1 내지 24시간(바람직하게는 2시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중 하이드록실아민 하이드로클로라이드 및 무기 염기(바람직하게는 아세트산나트륨)와 조합하여 화학식 XXXI의 옥심을 수득한다.

화학식 XXXI의 옥심을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 0.25 내지 24시간(바람직하게는 2시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 에탄올) 중 과량(바람직하게는 6 당량)의 수성 염기(바람직하게는 2N의 수산화칼륨) 및 과량(바람직하게는 4 당량)의 니켈-알루미늄 합금(바람직하게는 1:1 중량)으로 처리하여 상응하는 화학식 XXXII의 아민을 제조한다. 필요하다면, 옥심 변형이 이러한 절단에서 생기지 않는 경우 표준 방법을 사용하여 P^3 보호기를 제거할 수 있다.

다르게는, 화학식 XXXI의 옥심을 형성시키기 전에 당해 분야에 공지된 방법으로 화학식 XXX의 화합물을 탈보호(P^3의 제거)시키고 이를 환원시켜 화학식 XXXII의 아민을 형성시킬 수 있다.

R^6이 옥시-연결된 잔기인 화학식 V의 화합물은 화학식 XXXII의 알콜을, 예를 들면 미쯔노부(Mitsunobu) 조건하에서 처리함으로써 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 XXXII의 페놀을 포스핀(바람직하게는 트리페닐포스핀) 및 아조디카복실레이트(바람직하게는 비스-(N-메틸피페라지닐)-아조디카복스아미도), 및 극성 용매(바람직하게는 벤젠)중의 요구되는 알콜로 처리한다.

물론, 반응식 I 및 II를 통해, 생성된 화학식 V의 화합물을 본 발명의 화학식 I의 화합물의 전구체인 화학식 VI로 변형시킬 수 있다.

다르게는, R^6이 에테르 연결된 잔기이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 XX의 화합물은 하기 기술되는 바와 같이 화학식 XXXII의 알콜로부터 제조될 수 있다. 또한, 유사한 방식으로, 상기 방법을 이용하 여 R^5, R^7 또는 R^8이 에테르 연결된 잔기인 상응하는 화합물을 상응하는 화학식 XXXII의 화합물, 궁극적으로 화학식 XXX의 화합물(즉, R^5, R^7 또는 R^8 위치에 P^3O-를 갖는 화학식 XXX의 화합물)로부터 출발하여 제조할 수 있다.

R^3이 전술한 바와 같은 화학식 XXXIII의 2차 아민은 화학식 V의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 전환에 대해 기술한 반응식 I의 방법에 따라 상응하는 화학식 XXXII의 화합물로부터 제조될 수 있다.

R^4가 전술한 바와 같은 화학식 XXXIV의 화합물은 화학식 VI의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 변형에 대해 반응식 III에 기술된 바와 유사한 방법으로 화학식 XXXIII의 아민으로부터 제조될 수 있다.

화학식 XXXV의 페놀은, 예를 들면 R^4O_2CO-가 존재하는 경우 화학식 XXXIV의 카보네이트를 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 주위 온도)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 12시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 메탄올)중 탄산칼륨으로 처리함으로서 선택적으로 탈보호될 수 있다.

상응하는 XX의 에테르는, 예를 들면 화학식 XXXII의 화합물의 화학식 V의 화합물로의 전환에 대해 전술한 미쯔노부 조건을 사용하여 화학식 XXXV의 페놀로부터 제조될 수 있다.

물론, 당해 분야의 숙련가들은 페놀이 표준 방법, 예를 들면 마취의 문헌 또는 라록의 문헌에 기술된 방법 또는 전이 금속 촉매 작용을 포함한 다양한 반응의 이용에 상응하는 트리플레이트로의 전환에 의해 다양한 작용기로 유도될 수 있음을 이해할 것이다.

반응식 V에 대한 하기 설명은 R^6 위치(화학식 I에 기술된 R^6 위치)의 변경에 관한 것이지만, 당해 분야의 숙련가들은 R^5, R^7 및 R^8 위치에 유사 방법을 적용시킬 수 있음을 이해할 것이다.

반응식 V에 따라, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, X^1이 연결기인 화학식 LI의 알콜(이 때, 탄소(예를 들면, 메틸렌)는 카보닐 잔기에 직접 연결됨)은 환원에 의해 상응하는 에스테르(R^{12}가 편리한 알킬 잔기임)로부터 제조될 수 있다.

따라서, 화학식 L의 에스테르를 약 0 내지 약 100℃의 온도에서(바람직하게는 환류에서) 1 내지 24시간(바람직하게는 3시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 테트라하이드로푸란)중 소듐 보로하이드라이드/메탄올 또는 보란-디메틸술파이드 착체로 처리한다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^6 위치가 알킬 할라이드 작용기를 포함하는 화학식 LII의 화합물은 약 -78 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 0℃)에서 0.1 내지 10시간(바람직하게는 0.5시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 트리알킬포스핀(바람직하게는 트리페닐포스핀) 및 디할로겐(예를 들면, 브로민)으로 처리한 후 0.1 내지 10시간(바람직하게는 3시간) 동안 실온으로 가온시킴으로써 상응하는 화학식 LI의 알콜로부터 제조될 수 있다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^6 위치가 에테르 또는 티오에테르 잔기(즉, Y^1이 S 또는 O임)이고, R^{13}이 탄소 연결된 치환기인 화학식 LIII의 화합물은 극성 용매(바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드)중 화학식 LII의 알킬 할라이드를 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 1 내지 24시간(바람직하게는 6시간) 동안 필요한 알콕사이드 또는 티오알콕사이드로 처리함으로써 제조될 수 있다.

다르게는, 화학식 LIII의 에테르 및 티오에테르는 X^1이 탄소를 통해 메틸렌 잔기에 직접 연결된 치환기인 상응하는 화학식 LIV의 알콜 및 티올(즉, Y^1이 S 또는 O임)을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 1 내지 50시간(바람직하게는 18시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드)중 염기(바람직하게는 수산화나트륨) 및 필요한 알킬화제로 처리함으로써 제조될 수 있다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^6 위치가 알킬 할라이드(예를 들면, 플루오라이드)를 포함하고, X^1이 치환기(메틸렌 잔기에 직접 연결된 탄소임)인 화학식 LV의 화합물은 상응하는 화학식 LI의 알콜을 할로겐화제로 처리함으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 상기 알콜을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 80℃)에서 0.1 내지 10시간(바람직하게는 0.75시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 1,2-디클로로에탄)중 불소화제(바람직하게는 디에틸아미노술퍼 트리플루오라이드)로 처리한다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^6이 아미드 작용기(X^1이 카보닐 잔기에 직접 연결된 탄소인 치환기이고, R^{10} 및 R^{11}이 상기 정의된 목적하는 R^6 치환기를 수득하도록 선택된 치환기가 되도록 한다)를 포함하는 화학식 LVII의 아미드 화합물은 상응하는 화학식 L의 카복실릭 에스테르로부터 또한 제조될 수 있는 상응하는 화학식 LVI의 카복실산으로부터 제조될 수 있다.

따라서, 화학식 L의 에스테르를 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 0.1 내지 100시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 테트라하이드로푸란 및/또는 메탄올)중 수성 하이드록사이드(바람직하게는 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)로 처리한다.

화학식 LVII의 아미드는 표준 방법에 의해 상응하는 화학식 LVI의 산으로부터 제조될 수 있다. 카복실산을 티오닐 클로라이드에 용해시키고, 과량의 티오닐 클로라이드가 증발하기 전에 상기 용액을 약 0 내지 약 80℃의 온도에(바람직하게는 환류에) 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 유지시킴으로써 카복실산을 산 클로라이드로 전환시키는 것이 바람직하다. 이러한 단계는 극성 용매(바람직하 게는 디클로로메탄)중의 생성된 산 클로라이드 잔류물을 약 -78 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 0.1 내지 100시간(바람직하게는 1시간) 동안 아미드 작용기를 수득하도록 선택된 적합한 아민, 및 임의로 아민 염기(바람직하게는 트리에틸아민)로 처리함으로써 수행된다.

반응식 VI에 대한 하기 설명은 R^8 위치의 변경에 관한 것이지만, 당해 분야의 숙련가들은 유사한 방법이 R^5, R^6 및 R^7 위치에 적용될 수 있음을 이해할 것이다.

반응식 VI에 따라, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 LXI의 화합물은 상응하는 화학식 LX의 화합물로부터 질화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 LX의 화합물을 약 -78 내지 약 0℃에서 약 0.5 내지 약 3시간 동안 디클로로메탄과 같은 할로겐화 용매중의 니트로실트리플레이트로 처리한 후 주위 온도로 가온시킨다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 LXII의 아민은 상응하는 화학식 LXI의 화합물로부터 환원에 의해 제조될 수 있다. 화학식 LXI의 화합물을 약 0 내지 약 100℃의 온도에서 약 1 내지 24시간 동안 승압(예를 들면, 1 내지 3기압)하에 에탄올과 같은 극성 용매중 귀금속 촉매(예를 들면, 탄소상 팔라듐)의 존재하에서 수소 기체로 처리함으로써 수소화시킨다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^8이 아민 연결된 작용기인 화학식 LXIII의 화합물은 상응하는 화학식 LXII의 화합물로부터 제조될 수 있다.

간단히, 화학식 LXII의 아민을 화학식 III의 화합물의 화학식 IV의 화합물로의 전환에 대해 반응식 I에 기술된 바와 유사한 하기 과정으로 유도시킨다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 LXIV의 화합물은 상응하는 화학식 LXII의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 LXII의 아민을 약 30 내지 약 100℃의 온도에서 약 1 내

지 약 24시간 동안 극성 용매중 t-부틸 니트레이트 및 무수 할로겐화구리로 처리한다.
물론, 당해 분야의 숙련가들은, 예를 들면 라록의 문헌 또는 마취의 문헌에 기술된 바와 같은 표준 방법을 사용하여 상기 할라이드를 다양한 작용기로 유도시킬 수 있음을 이해할 것이다.
반응식 VII에 따라, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^{20}이 퀴놀린 고리 구조체에 융합된 질소 함유 헤테로사이클인 화학식 LXXI의 헤테로사이클은 P^3이 보호기인 화학식 LXX의 화합물로부터 선택적 탈보호에 의해 제조될 수 있다.
P^3이 예를 들면 벤질옥시카보닐인 경우, 화학식 LXX의 화합물을 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 0.1 내지 24시간(바람직하게는 1시간) 동안 극성 용매(바람직하게는 에탄올)중 적합한 촉매(바람직하게는 10%의 탄소상 팔 라듐)의 존재하에서 수소 공급원(바람직하게는 3기압의 수소 기체)으로 처리함으로써 편리하게 절단하여 화학식 LXXI의 화합물을 수득한다.
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기이고, R^{20}이 퀴놀린 고리 구조체에 융합된 질소 함유 헤테로사이클이며, "치환기"가 전술한 바람직한 화합물을 제공하도록 선택된 화학식 LXXII의 화합물은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 아민 반응 경로, 예를 들면 화학식 III의 화합물의 화학식 IV의 화합물로의 변형에 대해 반응식 I에 기술된 경로에 의해 상응하는 화학식 LXXI의 아민으로부터 제조될 수 있다.
화학식 LXX의 화합물은 반응식 I, II 및 III에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, 반응식 II에서 화학식 X의 퀴놀린을 R^5 및 R^6, R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8이 전술한 바와 같은 고리를 포함하는 화학식 II의 아릴아민으로부터 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 의해 형성시킨다. 이러한 2환식 아릴아민은 또한 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 방법에 의해 합성된다. 이러한 2환식 아릴아민을 반응식 I 및 III에 예시한 바와 같은 변형 과정에 사용하여 목적하는 화합물을 제조한다.
화학식 LXX의 화합물은 또한 R^5 및 R^6, R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8이 고리화(예를 들면, 반응식 VIII에 따라)에 순응할 수 있는 작용기를 함유하여 목적하는 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물로부터, 상기 치환기를 고리화시키기 위해 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법을 사용하여 수득될 수 있다.
예를 들면, 반응식 VIII의 화학식 LXXXII의 화합물은 P^3NH_2와 반응하여 P^3 보호된 이소인돌린을 제공한다.
반응식 VIII에 따라, 화학식 LXXX의 디에스테르를 환원시켜 화학식 L의 화합물의 화학식 LI의 화합물로의 변형에 대해 반응식 V에 기술된 바와 유사한 방법으로 상응하는 화학식 LXXXI의 디알콜을 제공한다. 다수의 표준 방법, 예를 들면 할라이드 또는 술포네이트로의 전환(바람직하게는, 2 당량의 디브로모트리페닐포스포란의 처리에 의한 화학식 LXXXII의 비스-브로마이드로의 전환)에 의해 친전자성 공격에 대한 상기 알콜의 활성을 성취할 수 있다. 상기 비스-브로마이드를 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 실온)에서 1 내지 100시간(바람직하게는 12시간) 동안 적합한 상 전이 촉매(바람직하게는 트리에틸헥실암모늄 브로마이드) 함유 수성/유기 불혼화성 용매 시스템(바람직하게는 물과 톨루엔 혼합물)중 술파이드(바람직하게는 소듐 술파이드)로 처리함으로써 화학식 LXXXIII의 티아사이클을 형성시킬 수 있다.
상응하는 화학식 LXXXII의 화합물로부터의 적합한 비스-친전자체와의 친핵성 치환 반응을 포함하는 표준 에테르화 방법을 사용하여 화학식 LXXXIV의 산소 헤테로사이클을 형성시킬 수 있다. 예를 들면, 수불혼화성 용매(바람직하게는 벤젠)중 비스-브로마이드를 약 0 내지 약 100℃의 온도(바람직하게는 80℃)에서 1 내지 100시간(바람직하게는 4시간) 동안 적합한 상 전이 촉매(바람직하게는 벤질 트리-n-부 틸암모늄 클로라이드) 함유 하이드록사이드 수용액(바람직하게는 30%의 수산화나트륨)으로 처리함으로써 옥사사이클을 형성시킬 수 있다.
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8이 전술한 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 LXXXV의 락톤 및 화학식 LXXXVI의 락톤을 상응하는 화학식 LXXXI의 디알콜의 산화성 고리화를 포함한 표준 락톤화 방법에 의해 형성시킬 수 있다. 따라서, 적합한 비스-알콜을 약 0 내지 약 100℃의 온도(편리하게는 실온)에서 1 내지 100시간(바람직하게는 24시간) 동안 극성 비양성자성 용매(바람직하게는 디클로로메탄)중 산화제(바람직하게는 피리디늄 클로로크로메이트)로 처리하여 표준 방법에 의해 분리시킬 수 있는 화학식 LXXXV의 락톤과 화학식 LXXXVI의 락톤의 혼합물을 제조한다.
화학식 I의 화합물의 전구약물은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예시적인 방법이 하기에 기술된다.
화학식 I의 카복실산의 카복실기가 에스테르로 대체된 본 발명의 전구약물은 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매중 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 약 0 내지 100℃의 온도에서 약 1 내지 약 24시간 동안 상기 카복실산을 적합한 알킬 할라이드와 조합시킴으로써 제조될 수 있다. 다르게는, 상기 산을 약 20 내지 100℃의 온도에서, 바람직하게는 환류에서 약 1 내지 약 24시간 동안 농축 황산과 같은 촉매량의 산의 존재하에서 용매로서 적합한 알콜과 조합시킨다. 다른 방법은 톨루엔 또는 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 용매중 촉매량의 산의 존재하에서 상기 카복실산을 화학량론적 양의 알콜과 반응시키고, 동시에 생성된 물을 물리적(예를 들 면, 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩) 또는 화학적(예를 들면, 분자체) 수단에 의해 제거하는 것이다.
알콜 작용이 에테르로서 유도된 본 발명의 전구약물은 약 0 내지 100℃의 온도에서 약 1 내지 약 24시간 동안 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매중 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에서 상기 알콜을 적합한 알킬 브로마이드 또는 요오다이드와 조합시킴으로써 제조될 수 있다. 미국 특허 제 4,997,984 호에 기술된 방법에 따라 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 용매중 촉매량의 산의 존재하에서 상기 알콜을 비스-(알카노일아미노)메탄과 반응시킴으로써 알카노일아미노메틸 에테르를 수득할 수 있다. 다르게는, 상기 화합물을 호프만(Hoffman) 등의 문헌[J. Org. Chem. 1994, 59, 3530]에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다.
산의 존재하에서 톨루엔과 같은 불활성 용매중 알콜과 카보하이드레이트를 반응시켜 글리코사이드를 제조한다. 전형적으로, 반응에서 형성된 물은 전술된 바와 같이 형성된 만큼 제거된다. 다른 과정은 염기의 존재하에서 적합하게 보

호된 글리코실 할라이드를 알콜과 반응시킨 후 탈보호시키는 것이다.
N-(1-하이드록시알킬)아미드, N-(1-하이드록시-1-(알콕시카보닐)메틸)아미드는 중성 또는 염기성 조건(예를 들면, 에탄올중 소듐 에톡사이드)하에 25 내지 70℃의 온도에서 모(parent) 아미드를 적합한 알데히드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. N-알콕시메틸 또는 N-1-(알콕시)알킬 유도체는 불활성 용매중 염기의 존재하에서 N-비치환된 화합물을 필요한 알킬 할라이드와 반응시킴으로써 수득될 수 있다.
본 발명의 화합물은 또한 본원에 기술된 질환/상태의 치료를 위해 다른 약학 제제(예를 들면, LDL-콜레스테롤 저하제, 트리글리세라이드 저하제)와 함께 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 콜레스테롤 합성 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제, MTP/Apo B 분비 저해제, 및 다른 콜레스테롤 저하제, 예를 들면 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 산화방지제, ACAT 저해제 및 담즙산 격리제와 함께 사용될 수 있다. 복합 치료법에 있어서, 본 발명의 화합물 및 다른 약물 치료는 둘다 종래의 방법에 의해 포유동물(예를 들면, 인간, 숫컷 또는 암컷)에게 투여된다.
임의의 HMG-CoA 환원효소 저해제는 본 발명의 복합 양태에서 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. HMG-CoA 환원효소 저해제라는 용어는 HMG-CoA 환원효소에 의해 촉진된 하이드록시메틸글루타릴-조효소의 메발론산으로의 생물학적 전환을 저해시키는 화합물을 의미한다. 이러한 저해는 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(예를 들면, 문헌[Meth. Enzymol. 1981; 71: 455-509] 및 인용된 문헌을 참조). 상기 화합물의 종류가 하기에 기술되어 있고 참고되어 있지만, 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 4,231,938 호(본원에 참고로 인용됨)는 아스페르질루스(*Aspergillus*)속에 속하는 미생물을 배양시킨 후 단리된 특정 화합물, 예를 들면 로바스타틴을 개시하고 있다. 또한, 미국 특허 제 4,444,784 호(본원에 참고로 인용됨)는 상기 화합물의 합성 유도체, 예를 들면 심바스타틴을 개시하고 있다. 또한, 미국 특허 제 4,739,073 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 치환 된 인돌, 예를 들면 플루바스타틴을 개시하고 있다. 또한, 미국 특허 제 4,346,227 호(본원에 참고로 인용됨)는 ML-236B 유도체, 예를 들면 프라바스타틴을 개시하고 있다. 또한, 유럽 특허 제 EP-491226A 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 피리딜디하이드록시헵텐산, 예를 들면 리바스타틴을 개시하고 있다. 또한, 미국 특허 제 5,273,995 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 6-[2-(치환된-피롤-1-일)알킬]피란-2-원, 예를 들면 아토르바스타틴을 개시하고 있다.
임의의 MTP/Apo B 분비(마이크로솜의 트리글리세라이드 전이 단백질 및/또는 아포리포단백질 B) 저해제는 본 발명의 복합 양태에 있어서 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. MTP/Apo B 분비 저해제라는 용어는 트리글리세라이드, 콜레스테릴 에스테르 및 포스포리피드의 분비를 저해시키는 화합물을 의미한다. 이러한 저해는 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(예를 들면, 문헌([Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999]). 상기 화합물의 종류가 하기에 기술되어 있고 참고되어 있지만, 다른 MTP/Apo B 분비 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 국제 공개특허공보 제 WO 96/40640 호 및 제 WO 98/23593 호가 그 예이다. 예를 들면, 다음과 같은 MTP/Apo B 분비 저해제가 특히 유용하다: 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카복실산[2-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드; 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카복실산[2-(2-아세틸아미노-에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드; (2-{6-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카보닐)-아미노]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-에틸)-카밤산 메틸 에스테르; 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2- 카복실산[2-(1H-이미다졸-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드; 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카복실산[2-(2,2-디페닐-에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드; 및 4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카복실산 [2-(2-에톡시-에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드.
임의의 HMG-CoA 신타제 저해제는 본 발명의 복합 양태에 있어서 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. HMG-CoA 신타제 저해제라는 용어는 HMG-CoA 신타제에 의해 촉진된 아세틸-조효소 A 및 아세토아세틸-조효소 A로부터의 하이드록시메틸글루타릴-조효소 A의 생합성을 저해시키는 화합물을 의미한다. 이러한 저해는 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(문헌[Meth Enzymol. 1975; 35:155-160: Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26] 및 본원에 인용된 문헌). 상기 화합물의 종류는 하기에 기술되어 있고 참고되어 있지만, 다른 HMG-CoA 신타제 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 5,120,729 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 β-락탐 유도체를 개시하고 있다. 미국 특허 제 5,064,856 호(본원에 참고로 인용됨)는 미생물(MF5253)의 배양에 의해 제조된 특정 스피로-락톤 유도체를 개시하고 있다. 미국 특허 제 4,847,271 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 옥세탄 화합물, 예를 들면 11-(3-하이드록시메틸-4-옥소-2-옥세타일-3,5,7-트리메틸-2,4-운데카-디엔산 유도체를 개시하고 있다.
HMG-CoA 환원효소 유전자 표현을 감소시키는 임의의 화합물은 본 발명의 복합 양태에 있어서 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. 이러한 약제는 DNA의 복사를 막는 HMG-CoA 환원효소 복사 저해제이거나 또는 HMG-CoA 환원효소에 대한 mRNA 코 딩의 단백질로의 번역을 방지시키는 번역 저해제일 수 있다. 이러한 화합물은 복사 또는 번역에 직접 영향을 끼칠 수 있거나, 또는 콜레스테롤 생합성 다단계에서 하나 이상의 효소에 의해 전술한 활성을 갖는 화합물로 생체내변화될 수 있거나, 또는 전술한 활성을 갖는 이소프렌 대사물질의 축적을 발생시킬 수 있다. 이러한 조절은 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(문헌[Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19]). 수개의 화합물이 하기에 기술되고 참고되어 있지만, HMG-CoA 환원효소 유전자 표현의 다른 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 5,041,432 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 15-치환된 라노스테롤 유도체를 개시하고 있다. HMG-CoA 환원효소의 합성을 억제시키는 다른 산화된 스테롤은 이.아이. 머서(E.I. Mercer)의 문헌[Prog. Lip. Res. 1993;32:357-416]에 기술되어 있다.
임의의 스켈렌(squalene) 신테타제 저해제는 본 발명의 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. 스켈렌 신테타제 저해제라는 용어는 스켈렌 신테타제에 의해 촉진된 스켈렌을 형성시키는 2몰의 파르네실피로포스페이트의 축합을 저해시키는 화합물을 의미한다. 이러한 저해는 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(문헌[Meth.

Enzymol. 1969; 15:393-454] 및 [Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373] 및 본원에 인용된 문헌). 상기 화합물의 종류가 하기에 기술되어 있고 참고되어 있지만, 다른 스켈렌 신테타제 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 5,026,554 호(본원에 참고로 인용됨)는 자라고즈산(zaragozic acid)을 포함한 미생물 MF5465(ATCC 74011)의 발효 생성물을 개시 하고 있다. 다른 특허결정된 스켈렌 신테타제 저해제에 대한 요약이 문헌[Curr. Op. Ther. Patents(1993) 861~4]에 수록되었다.

임의의 스켈렌 에폭시다제 저해제는 본 발명의 복합 양태에 있어서 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. 스켈렌 에폭시다제 저해제라는 용어는 스켈렌 에폭시다제에 의해 촉진된 스켈렌 및 산소 분자의 스켈렌-2,3-에폭사이드로의 생체내전환을 저해시키는 화합물을 의미한다. 이러한 저해는 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(문헌[Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471]). 상기 화합물의 종류는 하기에 기술되고 참고되지만, 다른 스켈렌 에폭시다제 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 5,011,859 호 및 제 5,064,864 호(본원에 참고로 인용됨)는 스켈렌의 특정 플루오로 유사체를 개시하고 있다. 유럽 공개공보 제 395,768A 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 치환된 알릴아민 유도체를 개시하고 있다. PCT 공개공보 제 WO 9312069A 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 아미노 알콜 유도체를 개시하고 있다. 미국 특허 제 5,051,534 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 사이클로프로필옥시-스켈렌 유도체를 개시하고 있다.

임의의 스켈렌 사이클라제 저해제는 본 발명의 복합 양태에 있어서, 제 2 성분으로서 사용될 수 있다. 스켈렌 사이클라제 저해제라는 용어는 스켈렌 사이클라제에 의해 촉진된 스켈렌-2,3-에폭사이드의 라노스테롤로의 생체내전환을 저해시키는 화합물을 의미한다. 이러한 저해는 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다(문헌[FEBS Lett. 1989;244:347-350]). 추가로, 하기에 기술되고 참고된 화합물은 스켈렌 사이클라제 저해제이지만, 다른 스켈렌 사이클라제 저해제가 또한 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. PCT 공개공보 제 WO 9410150 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 1,2,3,5,6,7,8,8α-옥타하이드로-5,5,8α(β)-트리메틸-6-이소퀴놀린아민 유도체, 예를 들면 N-트리플루오로아세틸-1,2,3,5,6,7,8,8α-옥타하이드로-2-알릴-5,5,8α(β)-트리메틸-6-(β)-이소퀴놀린아민을 개시하고 있다. 프랑스 특허 공개공보 제 2697250 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 β,β-디메틸-4-피페리딘 에탄올 유도체, 예를 들면 1-(1,5,9-트리메틸데실)-β,β-디메틸-4-피페리딘에탄올을 개시하고 있다.

임의의 조합된 스켈렌 에폭시다제/스켈렌 사이클라제 저해제는 본 발명의 복합 양태에 있어서 제 2 성분으로서 사용될 수 있다. 스켈렌 에폭시다제/스켈렌 사이클라제 저해제라는 용어는 스켈렌-2,3-에폭사이드 중간체를 통한 스켈렌의 라노스테롤로의 생체내전환을 저해시키는 화합물을 의미한다. 일부의 검정법에서는 스켈렌 에폭시다제 저해제와 스켈렌 사이클라제 저해제를 구별할 수 없지만, 검정법은 당해 분야의 숙련가들에 의해 인지되어 있다. 따라서, 조합된 스켈렌 에폭시다제/스켈렌 사이클라제 저해제에 의한 저해는 스켈렌 사이클라제 또는 스켈렌 에폭시다제 저해제에 대해 전술한 표준 검정법에 따라 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정된다. 상기 화합물의 종류는 하기에 기술되고 참고되지만, 다른 스켈렌 에폭시다제/스켈렌 사이클라제 저해제가 당해 분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 5,084,461 호 및 제 5,278,171 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 아자데칼린 유도체를 개시하고 있다. 유럽 공개공보 제 468,434 호(본원에 참 고로 인용됨)는 특정 피페리딜 에테르 및 티오-에테르 유도체, 예를 들면 2-(1-피페리딜)펜틸 이소펜틸 술폭사이드 및 2-(1-피페리딜)에틸 에틸 술파이드를 개시하고 있다. PCT 공개공보 제 WO 9401404 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 아실-피페리딘, 예를 들면 1-(1-옥소펜틸-5-페닐티오)-4-(2-하이드록시-1-메틸)-에틸)피페리딘을 개시하고 있다. 미국 특허 제 5,102,915 호(본원에 참고로 인용됨)는 특정 사이클로프로필옥시-스켈렌 유도체를 개시하고 있다.

전술한 화학식 I의 화합물을 위한 출발 물질 및 시약은 또한 통상적인 유기 합성 방법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 용이하게 이용되거나 합성될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에서 사용되는 다수의 화합물은 과학적 이점이 많고 상업적으로 요구되는 화합물과 관련되거나, 또는 이 화합물로부터 유도되므로, 이러한 다수의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 문헌에 보고되어 있거나, 또는 문헌에 보고된 방법에 의해 다른 통상적인 물질로부터 용이하게 제조된다.

본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 그의 합성에 있어서의 중간체중 일부는 비대칭성 탄소 원자를 가지므로, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다. 부분입체이성질체성 혼합물은 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별결정에 의해 동일 반응계에서 상기 혼합물의 물리화학적 차이를 근거로 하여 개별적인 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는, 예를 들면 키랄성 HPLC 방법에 의해 분리되거나, 또는 적합한 광학 활성 화합물(예를 들면, 알콜)과의 반응에 의해 거울상이성질체성 혼합물을 부분입체이성질체성 혼합물로 전환시키고, 상기 부분입체이성질체를 분리시키고, 개별적인 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예를 들면, 가수분해)시켜 분리될 수 있다. 또한, 산성 및 염기성 잔기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체성 혼합물 또는 상기 화합물의 합성에서의 중간체를, 광학적으로 순수한 키랄성 염기 또는 산(예를 들면, 1-페닐-에틸 아민 또는 타르타르산)으로 부분입체이성질체성 염을 형성시키고, 상기 부분입체이성질체를 분별경정에 의해 분리시킨 후 중화시켜 염을 파쇄시킴으로써 상응하는 순수한 거울상이성질체를 제공하여 배합성의 순수한 거울상이성질체로 분리시킬 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한 이성질체는 모두 본 발명의 부분으로서 고려된다. 또한, 본 발명의 화합물중 일부는 회전장애이성질체(예를 들면, 치환된 비아릴)이고, 이들은 본 발명의 부분으로서 고려된다.

보다 구체적으로, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 그의 합성에 있어 최종 화합물 또는 중간체(바람직하게는 최종 화합물)의 라세미체를 0 내지 50%의 이소프로판올(바람직하게는 2 내지 20%) 및 0 내지 5%의 알킬 아민(바람직하게는 0.1%의 디에틸아민) 함유 탄화수소(바람직하게는 헵탄 또는 헥산)로 이루어진 이동상을 이용한 비대칭성 수지(바람직하게는 키랄셀 ™ (Chiralcel) AD 또는 OD(펜실바니아주 엑스톤 소재의 키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies)로부터 구입))상 크로마토그래피(바람직하게는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC))를 사용하여 분석함으로써 거울상

이성질체가 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 생성물 함유 분획의 농도는 목적하는 물질을 제공한다.
본 발명의 화학식 I의 화합물중 일부는 산성으로, 약학적으로 허용가능한 양이온을 갖는 염을 형성시킨다. 본 발명의 화학식 I의 화합물중 일부는 염기성으로, 약학적으로 허용가능한 음이온을 갖는 염을 형성시킨다. 상기 염은 모두 본 발명의 범주내에 속하고, 종래의 방법, 예를 들면 산성 및 염기성 물질을 수성, 비수성 또는 부분적으로 수성인 매질에 통상적으로 화학량론적 비율로 적절히 조합시키는 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 염을 여과, 여과후 비용매를 이용한 침전, 용매의 증발, 또는 수용액의 경우 동결건조에 의해 적절히 회수한다. 상기 화합물을 적합한 용매(들), 예를 들면 에탄올, 헥산 또는 물/에탄올 혼합물에 용해시켜 결정질 형태로 수득할 수 있다.
또한, 본 발명의 화학식 I의 화합물이 수화물 또는 용매 화합물을 형성하는 경우, 이들 또한 본 발명의 범주내에 속한다.
본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 염은 모두 포유동물, 특히 인간의 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 활성을 저해시키는 약제로서의 치료학적 용도로 적용된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 혈장 HDL 콜레스테롤, 그와 관련된 성분, 및 포유동물 특히 인간에게서 수행되는 이들의 기능을 향상시킨다. 이러한 활성에 의해, 상기 약제는 또한 포유동물 특히 인간에게서 트리글리세라이드, VLDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 이들과 관련된 성분의 혈장 수준을 감소시킨다. 따라서, 상기 화합물은 저알파지단백질혈증, 과베타지단백질혈증, 과트리글리세라이드혈증 및 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함한, 죽상경화증 및 심혈관 질환의 발달 및 발병과 관련되는 것으로 관찰된 다양한 이상지질혈증을 치료하고 고치는데 유용하다.
또한, CETP가 부족한 동물(마우스)에게 기능성 CETP 유전자를 도입시킴으로써 HDL 수준이 감소되고(아젤론 엘.비.(Agellon, L.B.) 등의 문헌[*J. Biol. Chem.* (1991) 266: 10796-10801]) 죽상경화 감염성이 증가된다(마로티 케이.알.(Marotti, K.R.) 등의 문헌[*Nature* (1993) 364: 73-75]). 또한, 저해성 항체를 이용하여 CETP 활성을 저해시킴으로써 햄스터(에반스 지.에프(Evans, G.F.)등의 문헌[*J. of Lipid Research* (1994) 35: 1634-1645]) 및 래빗(위틀록 엠.이.(Whitlock, M.E.) 등의 문헌[*J. Clin. Invest.* (1989) 84: 129-137])의 HDL-콜레스테롤이 증가된다. CETP mRNA에 대한 안티센스 올리고데옥시뉴클레오티드를 정맥내 주입시킴으로써 증가된 혈장 CETP 억제로 인해 콜레스테롤-공급된 래빗의 죽상경화가 감소되었다(수가노 엠.(Sugano, M.)등의 문헌 [*J. Biol. Chem.* (1998) 273: 5033-5036]). 중요하게도, 유전성 돌연변이로 인해 혈장 CETP가 결핍된 인간 대상은 혈장 HDL-콜레스테롤 수준 및 HDL의 주된 아포단백질 성분인 아포리포단백질 A-1이 현저히 증가된다. 이는 또한 혈장 LDL 콜레스테롤 및 아포리포단백질 B(LDL의 주된 아포리포단백질 성분)가 현저히 감소되었음을 증명한다(이나주 에이.(Inazu, A.), 브라운 엠.엘.(Brown, M.L.), 헤슬러 씨.비.(Hesler, C.B.) 등의 문헌[*N. Engl. J. Med.* (1990) 323: 1234-1238]).
HDL 콜레스테롤과 HDL 관련 지단백질의 수준 사이에는 음성 관계가 제공되고, 트리글리세라이드, LDL 콜레스테롤과 심혈관 질환, 뇌혈관 및 말초 혈관 질환이 발달된 혈액내 그와 관련된 아포리포단백질 사이에는 양성 관계가 제공되므로, 본 발명의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 염은 약학적 작용에 의해 죽상경화 및 그와 관련된 질환 상태의 예방, 정지 및/또는 완화에 유용하다. 이러한 질환은 심혈관 질환(예를 들면, 협심증, 심장 허혈증 및 심근경색), 심혈관 질환의 치료로 인한 합병증(예를 들면, 재관류 손상 및 혈관성형 재발협착증), 고혈압, 발작, 및 장기 이식과 관련된 죽상경화를 포함한다.
증가된 HDL 수준과 관련된 광범위한 유리한 효과로 인해, 인간의 CETP 활성을 저해시키는 약제는 그의 HDL 증가 능 덕분에 다른 수많은 질환의 치료를 위한 가치있는 방법을 제공한다.
따라서, 콜레스테롤 에스테르 전이의 저해를 통해 지단백질 조성물을 변경시키는 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 염의 능력으로 인해, 당뇨병과 관련된 혈관 합병증 치료에 상기 화합물이 사용된다. 당뇨병이 있는 대부분의 대상에게는 과지질혈증이 존재한다(1987년 하워드 비.브이.(Howard, B.V.)의 문헌[J. Lipid Res. 28, 613]). 정상적인 지질 수준이 존재하더라도, 당뇨병 환자가 심혈관 질환에 걸릴 위험이 더욱 크다(1979년 칸넬 더블유.비.(Kannel, W.B.) 및 맥기 디.엘.(McGee, D.L.)의 문헌[Diabetes Care 2, 120]). CETP-중재된 콜레스테릴 에스테르 전이가 인슐린 의존성 당뇨병(1991년 바그다데 제이.디.(Bagdade, J.D.), 수바이아 피.브이.(Subbaiah, P.V.) 및 리터 엠.씨.(Ritter, M.C.)의 문헌[Eur. J. Cln. Invest. 21, 161]) 및 비-인슐린 의존성 당뇨병(1993년 바그다데 제이.디., 리터. 엠.씨., 레인 제이.(Lane, J.) 및 수바이의 문헌[Atherosclerosis 104, 69])을 둘 다 비정상적으 로 증가시키는 것으로 알려져 있다. 콜레스테롤 전이의 비정상적인 증가로 인해 지단백질 조성, 특히 VLDL 및 LDL에 변화가 발생한다(즉, 더욱 죽종형성성이 된다)(1995년 바그다데 제이.디., 와그너 제이.디.(Wagner, J.D.), 루델 엘.엘.(Rudel, L.L.) 및 클락슨 티.비.(Clarkson, T.B.)의 문헌[J. Lipid Res. 36, 759]). 이러한 변화는 정기적인 지질 검진 동안 반드시 관찰되지는 않는다. 따라서, 본 발명은 당뇨 상태의 결과인 혈관 합병증의 위험을 감소시키는데 유용할 것이다.
상기 약제는 비만 치료에 유용하다. 인간(1995년 라디우 티.(Radeau, T.), 라우 피.(Lau, P.), 로브 엠.(Robb, M.), 맥도넬 엠.(McDonnell, M.), 아일하우드 지.(Ailhaud, G.) 및 맥퍼슨 알.(McPherson, R.)의 문헌[*Journal of Lipid Research.* 36 (12):2552-61]) 및 비인간 영장류(1991년 퀴네트 이.(Quinet, E.), 톨 에이.(Tall, A.), 라마크리쉬난 알.(Ramakrishnan, R.) 및 루델 엘.(Rudel, L.)의 문헌[*Journal of Clinical Investigation.* 87(5):1559-66]) 둘다에 있어서, CETP에 대한 mRNA는 지방조직에서 매우 높은 수준으로 표현된다. 상기 지방 메시지는 지방 공급과 함께 증가하고(1993년 마틴 엘.제이.(Martin, L.J.), 코넬리 피.더블유.(Connelly, P.W.), 난쿠 디.(Nancoo, D.), 우드 엔.(Wood, N.), 짱 제트.제이.(Zhang, Z.J.), 마구어 지.(Maguire, G.), 퀴네트 이., 톨 에이.알.(Tall, A.R.), 마르셀 와이.엘.(Marcel, Y.L.) 및 맥퍼슨 알.의 문헌[*Journal of Lipid Research.* 34 (3):437-46]), 작용성 전이 단백질로 번역되며, 분비를 통해 혈장 CETP 수준에 상당히 기여한다. 인간 지방세포에 있어서, 혈장 LDL 및 HDL에 의해 콜레스테롤의 벌크가 제공된다(1989년 퐁 비.에스.(Fong, B.S.) 및 앤젤 에이.(Angel, A.)의 문헌[*Biochimica et Biophysica Acta.* 1004 (1):53-60]). HDL 콜레스테릴 에스테르의 섭취는 CETP의 많은 부분에 따라 달라진다(1997년 베노이스트 에프.

(Benoist, F.), 라우 피., 맥도넬 엠. 도엘레 에이치.(Doelle, H.), 밀네 알.(Milne, R.) 및 맥퍼슨 알의 문헌[*Journal of Biological Chemistry.* 272 (38):23572-7]). 비만 대상의 지방세포와 HDL의 결합이 증강된 것과 결부되는, HDL 콜레스테릴 섭취를 자극시키는 CETP의 능력은(1989년 지메네즈 제이.지.(Jimenez, J.G.), 퐁 비., 줄리엔 피.(Julien, P.), 데스프레스 제이.피.(Despres, J.P.), 로트스테인 엘.(Rotstein, L.) 및 엔젤 에이의 문헌[*International Journal of Obesity.* 13 (5):699-709]) 비만 대상의 낮은 HDL 표현형의 발생, 뿐만 아니라 콜레스테롤 축적의 증진에 의한 비만 자체의 발달에 있어서 CETP의 역할을 제시한다. 따라서, 이러한 과정을 차단시키는 CETP 활성 저해제는 체중 감량을 일으키는 식이 요법에 대한 유용한 보강제로서 작용한다.

CETP 저해제는 그람-음성 패혈증 및 패혈성 쇼크에 기인된 염증의 치료에 유용하다. 예를 들면, 그람-음성 패혈증의 전신성 독성은 대부분 내독소, 즉 세균의 외표면으로부터 유리된 지다당류(LPS)에 기인된 것으로, 광범위한 염증성 반응을 일으킨다. 지다당류는 지단백질과 착체를 형성할 수 있다(1981년 울레비치 알.제이.(Ulevitch, R.J.), 조스튼 에이.알.(Johhston, A.R.) 및 웨인스테인 디.비.(Weinstein, D.B.)의 문헌[J. Clin. Invest. 67, 827-37]). 생체외 연구는 LPS와 HDL의 결합이 염증 매개체의 생성 및 유리를 실질적으로 감소시킴을 증명하 였다(1978년 울레비치 알.제이., 조스튼 에이.알.의 문헌[J. Clin. Invest. 62, 1313-24]). 생체내 연구는 인간의 아포-A1 및 증가된 HDL 수준을 나타내는 트랜스제닉(transgenic) 마이스가 패혈성 쇼크로부터 보호됨을 제시하였다(1993년 레빈 디.엠.(Levine, D.M.), 파커 티.에스.(Parker, T.S.), 도넬리 티.엠.(Donnelly, T.M.), 왈쉬 에이.엠.(Walsh, A.M.) 및 루빈 에이.엘.(Rubin A.L.)의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44]). 중요하게도, 내독소가 유발된 인간에게 재구성된 HDL을 투여한 결과 염증성 반응이 감소되었다(1996년 페이크르트 디.(Pajkrt, D.), 도란 제이.이.(Doran, J.E.), 코스터 에프.(Koster, F.), 레르츠 피.지.(Lerch, P.G.), 아르네트 비.(Arnet, B.), 반 데르 폴 티.(van der Poll. T.), 텐 케이트 제이.더블유.(ten Cate J.W.) 및 반 디벤터 에스.제이.에이치.(van Deventer, S.J.H.)의 문헌 [J. Exp. Med. 184, 1601-08]). CETP 저해제가 HDL 수준을 증가시킨다는 사실 덕분에 CETP 저해제는 염증 및 패혈성 쇼크의 발달을 약화시킨다.

포유동물(예를 들면, 인간, 숫컷 또는 암컷)의 전술한 질환/상태를 치료하는데 있어서 의학 약제로서 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 염의 유용성은 통상적인 검정법 및 하기 기술되는 생체내 검정법에서 본 발명의 화합물의 활성에 의해 증명된다. 생체내 검정법(당해 분야의 숙련가들에 의한 적합한 변경을 이용하여)은 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 다른 지질 또는 트리글리세라이드 조절제의 활성을 결정하는데 사용될 수 있다. 하기 기술되는 조합 프로토콜은 본원에 기술된 지질과 트리글리세라이드 약제(예를 들면, 본 발명의 화합물)의 조합물의 유용성을 증명하는데 유용하다. 이러한 검정법은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 염(또는 본원에 기술된 다른 약제)의 활성을 서로 비교하고, 다른 공지된 화합물의 활성과도 비교할 수 있는 수단을 제공한다. 상기와 같은 비교의 결과는 상기 질환의 치료에 있어서 인간을 포함한 포유동물의 투여량 수준을 결정하는데 유용하다.

다음과 같은 프로토콜은 물론 당해 분야의 숙련가들에 의해 변경될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 과알파콜레스테롤혈증성 활성은, 본질적으로 모튼(Morton)의 문헌[J. Biol. Chem. 256, 1199 2, 1981] 및 다이아스(Dias)의 문헌[Clin. Chem. 34, 2322, 1988]에 이미 기술된 바와 같이 지단백질 분획들 사이의 방사성 표지된 지질의 상대적인 전이 비율을 측정함으로써 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질의 작용에 대한 상기 화합물의 효과를 평가하여 결정될 수 있다.

CETP 생체외 검정법

하기에 인간 혈장(생체외) 및 동물 혈장(탈체)의 콜레스테릴 에스테르 전이의 검정법에 대해 간단히 기술한다: 인간 혈장에서 외인성 추적자 HDL로부터 비-HDL 지단백질 분획으로, 또는 트랜스제닉 마우스 혈장에서 ^{3}H-표지된 LDL로부터 HDL 분획으로의 ^{3}H-표지된 콜레스테릴 올리에이트(CO)의 전이를 결정함으로써 약물의 존재 또는 부재하에서 CETP 활성을 검정한다. 표지된 인간 지단백질 기질은 혈장에서의 외인성 CETP 활성을 이용하여 인지질 리포솜으로부터 혈장내 모든 지단백질 분획으로 ^{3}H-CO를 전이시키는 모튼의 문헌에 기술된 방법과 유사하게 제조한다. 후속적으로, ^{3}H-표지된 LDL 및 HDL을 연속적인 초원심분리에 의해 각각 1.019 내지 1.063 및 1.10 내지 1.21g/㎖의 밀도 커트에서 단리시킨다. 활성 검정을 위해, ^{3}H-표지된 지단백질을 10 내지 25㎚㏖ CO/㎖로 혈장에 첨가하고, 그 시료를 37℃에서 2.5 내지 3시간 동안 배양시킨다. 이어서, 20%(중량/부피)의 폴리에틸렌 글리콜 8000(다이아스(Dias))을 동일한 부피로 첨가하여 비-HDL 지단백질을 침전시킨다. 상기 시료를 750g¡20분으로 원심분리시키고, HDL 함유 상청액에 함유된 방사능을 액정 섬광에 의해 결정한다. 방사성 표지된 콜레스테릴 올리에이트를 첨가하기 전에 디메틸술폭사이드중 용액으로서 다양한 양의 본 발명의 화합물을 인간 혈장에 도입시키고, 전이된 방사성 동위원소의 상대적인 양을 비교하여 상대적인 콜레스테릴 에스테르 전이 저해성 활성을 결정한다.

CETP 생체내 검정법

다양한 탈체 시점에서 콜레스테릴 에스테르 전이 활성을 50%로 조절하고, 저해시키거나, 또는 CETP-함유 동물 종에서 HDL 콜레스테롤을 주어진 %로 증가시키는 것에 대한 투여하는데 요구되는 약제의 양으로 생체내에서의 본 발명 화합물의 활성을 결정할 수 있다. 인간 CETP 및 인간 아포리포단백질 AI을 둘다 나타내는 트랜스제닉 마이스(매사추세츠주 보스톤 소재 챨스 리버(Charles River))를 사용하여 생체내에서 화합물을 평가할 수 있다. 시험되는 화합물을 올리브유 및 소듐 타우로콜레이트를 함유한 유화액 비히클중 경구 섭식(gavage)으로 투여한다. 복용시키 기 전에 안화후방성으로(retroorbitally) 마이스로부터 혈액을 취한다. 복용시킨 후 여러번, 4 내지 24시간 범위로, 상기 동물을 희생시키고, 심장천자에 의해 혈액을 수득하여, 전체 콜레스테롤, HDL 및 LDL 콜레스테롤, 및 트리글리세라이드를 포함하는 지질 파라미터를 측정한다. ^{3}H-콜레스테릴 올리에이트 함유 LDL을 HDL과 반대되는 공여자 공급원으로서 사용하는 것을 제외하고는 전술한 바와 유사한 방법으로 CETP 활성을 결정한다. 지질 및 전이 활성에 대해 수득한 값을 투여 전 수득한 값 및/또는 비히클 만을 수용한 마이스로부터 수득한 값과 비교한다.

혈장 지질 검정법

특정 포유동물, 예를 들면 인간과 유사한 CETP 활성 및 혈장 지단백질 프로파일을 갖는 명주원숭이의 혈장내 혈장 지질 수준, 예를 들면 HDL 콜레스테롤 수준, LDL 콜레스테롤 수준, VLDL 콜레스테롤 수준 또는 트리글리세라이드를 변경시키는데 요구되는 약제의 양을 결정함으로써 상기 화합물의 활성을 또한 증명할 수 있다(크룩(Crook) 등의 문헌[Arteriosclerosis 10, 625, 1990]). 성인 명주원숭이를 치료 그룹으로 지정하여 각 그룹이 전체 HDL 및/또는 LDL 혈장 콜레스테롤 농도에 대해 유사한 평균¡SD를 갖도록 한다. 그룹 지정 후, 명주원숭이에게 식이와의 혼합물로 또는 위내 삽관에 의해 1 내지 8일 동안 화합물을 복용시킨다. 대조 명주원숭이에게는 복용 비히클만을 수용시킨다. 전주정맥으로부터 혈액을 수득하고, 혈장 지단백질을 밀도 구배 원심분리에 의해 개별적인 하위부류로 분리시키며, 이미 기술된 바와 같이(크룩 등의 문헌[Arteriosclerosis 10, 625, 1990]) 콜레스테 롤 농도를 측정함으로써 연구 동안 임의의 지점에서 혈장 전체 LDL, VLDL 및 HDL 콜레스테롤 값을 결정할 수 있다.

생체내 죽상경화 검정법

상기 화합물의 죽상경화방지 효과는 래빗의 대동맥내 지질 침착을 감소시키는데 요구되는 화합물의 양에 의해 결정될 수 있다. 뉴질랜드산 화이트 래빗 숫컷에게 콜레스테롤 0.2% 및 야자유 10%가 함유된 식이를 4일 동안 공급한다(하루 한번씩 식사 공급). 래빗의 가장자리 귀 정맥으로부터 출혈시키고, 이로부터 전체 혈장 콜레스테롤 값을 결정한다. 이어서, 상기 래빗을 치료 그룹으로 지정하여, 각각의 그룹이 전체 혈장 콜레스테롤 농도, HDL 콜레스테롤 농도, 트리글리세라이드 농도 및/또는 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질 활성에 대해 유사한 평균¡SD를 갖도록 한다. 그룹 지정 후, 래빗에게 식이와의 혼합물로 또는 젤라틴계 당제의 작은 단편으로서 화합물을 매일 복용시킨다. 대조 래빗에게는 복용 비히클, 즉 음식 또는 젤라틴 당제만을 수용시킨다. 콜레스테롤/아쟈유 식이를 연구내내 화합물 투여와 함께 계속 실행한다. 가장자리 귀 정맥으로부터 혈액을 수득함으로써 혈장 콜레스테롤 값 및 콜레스테릴 에스테르 전이 단백질 활성을 연구 동안 임의의 지점에서 결정할 수 있다. 3 내지 5개월 후, 래빗을 희생시키고, 흉부 아치로부터 장골동맥 가지로 대동맥을 제거한다. 대동맥 외막을 세척하고, 종방향으로 개방시킨 후 홀만(Holman) 등의 문헌[Lab. Invest. 1958, 7, 42-47]에 기술된 바와 같이 수단(Sudan) IV로 염색시킨다. 최적 이미지 분석 시스템(Optimas Image Analyzing System)(이미지 처리 시스템(Image Processing System))을 이용한 농도계에 의해 염색된 표면적의 %를 정량한다. 대조 래빗과 비교하여 화합물-수용 그룹중 염색된 %표면적의 감소는 지질 침착이 감소됨을 지시한다.

비만방지 프로토콜

체중 감량을 유발시키는 CETP 저해제의 능력을 신체 질량 지수(BMI)가 30kg/㎡ 이상인 인간 비만 대상에게서 평가할 수 있다. HDL 콜레스테롤 수준이 25% 이상 충분히 증가되도록 하는 투여량의 저해제를 투여한다. BMI 및 신체 지방 분포(허리(W) 대 엉덩이(H)의 비율(WHR)로 정의됨)를 3 내지 6개월간의 연구 과정 동안 모니터링하여, 치료 그룹의 결과를 플라시보를 수용한 그룹과 비교한다.

생체내 패혈증 검정법

생체내 연구는 인간 apo-A1 및 증가된 HDL 수준을 나타내는 트랜스제닉 마이스가 패혈성 쇼크로부터 보호됨을 보여준다. 따라서, CETP 저해제의 패혈성 쇼크를 방지시키는 능력을 인간 apo-A1 및 인간 CETP 트랜스유전자(transgene)를 둘다 나타나는 트랜스제닉 마이스에게서 입증할 수 있다(1993년 레빈 디.엠., 파커 티.에스, 도넬리 티.엠., 왈쉬 에이.엠. 및 루빈 에이.엘.의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44]). 대장균으로부터 유도된 LPS를 CETP 저해제가 적합한 투여량으로 투여된 동물에게 복강내 주입으로 30㎎/kg 투여하였더니 HDL이 증가하였다. LPS 주입 후 48시간까지 때때로 살아있는 마이스의 수를 결정하고, 비히클(CETP 저해제가 없다)만 투여된 마이스와 비교한다.

본 발명의 화합물의 투여는 상기 화합물을 전신으로 및/또는 국부적으로 전달시키는 임의의 방법을 통해서일 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 비경구, 십 이지장 경로 등을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 경구적으로 투여하지만, 예를 들면 경구 투여가 표적에 부적합하다거나 환자가 약물을 섭취할 수 없는 경우 비경구적 투여(예를 들면, 정맥내, 근육내, 피하 또는 골수)를 이용할 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물의 양은 목적하는 치료상의 효과(예를 들면, HDL 증가)를 성취시키기에 충분하도록 사용된다.

일반적으로, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 상기 화합물 및 상기 전구약물의 염의 효과적인 투여량은 0.01 내지 10㎎/kg/day, 바람직하게는 0.1 내지 5㎎/kg/day이다.

CETP 저해제와 함께 사용되는 조합 약학 제제의 투여량은 치료되는 증후에 효과적이도록 사용된다.

예를 들면, HMG-CoA 환원효소 저해제의 효과적인 투여량은 전형적으로 0.01 내지 100㎎/kg/day이다. 일반적으로, MTP/Apo B 분비 저해제의 효과적인 투여량은 0.01 내지 100㎎/kg/day이다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 경구, 비경구, 직장 또는 경피 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다.

경구 투여를 위해, 약학 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐, 분말 등의 형태를 취할 수 있다. 다양한 부형제(예를 들면, 소듐 시트레이트, 탄산칼슘 및 인산칼슘)를 함유한 정제를 다양한 붕해제(예를 들면, 전분 및 바람직하게는 감자 또는 타피오카 전분 및 특정 착체 실리케이트) 및 결합제(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아카시아)와 함께 사용한다. 또한, 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트 및 운모는 종종 정제화 목적에 매우 유용하다. 유사한 형태의 고형 조성물은 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐의 충전제로서도 사용되고, 이 때 바람직한 물질은 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 뿐만 아니라 락토스 또는 유당을 또한 포함한다. 바람직한 배합물은 연질 젤라틴 캡슐중 오일, 예를 들면 올리브유, 미글리올 ™ (Miglyol) 또는 캡물 ™ (Capmul)중의 용액 또는 현탁액이다. 산화방지제를 첨가하여 장기간 분해를 적합하게 방지할 수 있다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경

구 투여에 바람직한 경우, 본 발명의 화합물을 다양한 감미제, 풍미제, 착색제, 유화제 및/또는 현탁화제, 뿐만 아니라 희석제, 예를 들면 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 혼합물과 조합시킬 수 있다.
비경구적 투여를 위해, 참기름 또는 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜중 용액, 뿐만 아니라 상응하는 수용성 염의 살균 수용액을 사용할 수 있다. 이러한 수용액을 필요에 따라 적절히 완충시킬 수 있고, 우선 액체 희석제를 충부한 염수 또는 글루코스와 등장성이 되게 할 수 있다. 이러한 수용액은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 주입 목적에 특히 적합하다. 이러한 관계에서, 사용된 살균 수성 매질은 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 표준 기법에 의해 용이하게 수득될 수 있다.
경피(예를 들면, 국부적) 투여의 목적을 위해, 희석된 살균 수용액 또는 부분적 수용액(통상적으로 약 0.1 내지 5% 농도)을 상기 비경구적 용액과 유사하게 제조한다.
특정량의 활성 성분을 갖는 다양한 약학 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 또는 당해 분야의 숙련가들에게 본 명세서를 통해 명백해질 것이다. 예를 들면, 약학 조성물을 제조하는 방법에 대해 펜실바니아주 이스터 소재의 맥 퍼블리싱 캄파니(Mack Publishing Company)의 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition (1975)]을 참조한다.
본 발명에 따른 약학 조성물은 본 발명의 화합물(들)을 0.1 내지 95%, 바람직하게는 1 내지 70% 함유할 수 있다. 임의의 경우, 투여되는 조성물 또는 배합물은 본 발명에 따른 화합물의 양을 치료되는 대상의 질환/상태, 예를 들면 죽상경화증을 치료하는데 효과적인 양으로 함유할 수 있다.
본 발명은 별도로 투여될 수 있는 활성 성분의 조합물과 함께 본원에 기술된 질환/상태의 치료와 관련된 양태를 가지므로, 본 발명은 또한 별도의 약학 조성물을 키트 형태로 조합하는 것에 관한 것이다. 키트는 2개의 별도의 약학 조성물, 즉 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 상기 전구약물의 염과 전술한 제 2 화합물을 포함한다. 키트는 별도의 조성물을 함유하는 수단, 예를 들면 용기, 분리된 병 또는 분리된 호일 패킷(foil packet)을 포함한다. 전형적으로 키트는 별도의 성분의 투여를 위한 방침을 포함한다. 키트 형태는 별도의 성분 이 상이한 투여 형태(예를 들면, 경구 및 비경구)로 바람직하게 투여되고, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 또는 조합물중 개별적인 성분의 적정이 전문의의 처방에 의해 요구될 때 특히 유리하다.
이러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 널리 공지되어 있고, 약학 단위 투여 형태(정제, 캡슐 등)를 포장하는데 광범위하게 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직한 투명 플라스틱 물질의 호일로 덮혀진 비교적 경질 물질의 시이트로 이루어져 있다. 포장 공정 동안 오목부는 플라스틱 호일로 형성된다. 상기 오목부는 포장되는 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 갖는다. 다음으로, 정제 또는 캡슐을 오목부에 놓고, 오목부가 형성된 방향과 반대인 플라스틱 호일 면에서 비교적 경질 물질의 시이트를 상기 플라스틱 호일에 대항하여 밀봉한다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시이트 사이의 오목부에서 밀봉된다. 바람직하게는, 시이트의 강도는 정제 또는 캡슐이 오목부에 압력을 수동으로 가함으로써 블리스터 팩으로부터 제거될 수 있도록 하는 정도이므로, 오목부의 위치에서 개구가 시이트에 형성된다. 따라서, 정제 또는 캡슐을 상기 개구를 통해 제거할 수 있다.
키트에 기억 보조를, 예를 들면 정제 또는 캡슐 옆에 숫자 형태로 제공하여 그 숫자가 특정 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 섭생 날짜에 상응하도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 기억 보조의 예는 카드상에 인쇄된 칼렌더, 예를 들면 "첫째 주 월요일, 화요일... 등, 둘째 주 월요일, 화요일... "등이다. 다른 기억 보조의 종류가 쉽게 명백해질 것이다. "1일 투여량"은 주어진 날에 취해지는 하나의 정제 또는 캡슐 또는 수개의 환약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 1일 투여량은 하나의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있는 반면, 제 2 화합물의 1일 투여량은 수개의 정제 또는 캡슐(캡슐 또는 정제)로 이루어질 수 있다. 기억 보조는 이를 반영해야 한다.
본 발명의 다른 특정 양태에 있어서, 의도된 용도를 위해 1일 투여량을 1회 한 개로 조제하는 조제자가 제공된다. 바람직하게는, 조제자는 기억 보조를 갖추고 있어 섭생에 대한 순응을 더욱 용이하게 할 수 있다. 이러한 기억 보조의 예는 조제된 1일 투여량의 수를 지시하는 기계적인 계수기이다. 기억 보조의 또 다른 예는 액정 판독, 또는 다음 투여량이 취해질 때 마지막 1일 투여량을 취하고/취하거나 한 개가 남아있다는 데이터를 판독해내는 청각용 암시 신호와 커플링된 배터리-동력 마이크로-칩 메모리이다.
본 발명의 화합물 단독, 또는 서로 또는 다른 화합물과의 조합물을 편리한 배합물로 투여할 것이다. 다음과 같은 배합물의 예는 단지 예시적인 것이고, 본 발명의 범주를 제한하고자 함은 아니다.
배합물에서, 하기 "활성 성분"은 본 발명의 화합물을 의미한다.
배합물 1: 젤라틴 캡슐
하기를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다:

성분	양(mg/캡슐)
활성 성분	0.25 내지 100
전분, NF	0 내지 650
전분 유동성 분말	0 내지 50
실리콘 유체 350센티스토크	0 내지 15

하기 성분을 사용하여 정제 배합물을 제조한다:
배합물 2: 정제

성분	양(㎎/정제)
활성 성분	0.25 내지 100
셀룰로스, 마이크로결정질	200 내지 650
이산화규소, 훈증됨	10 내지 650
스테아레이트 산	5 내지 15

성분을 블렌딩시키고 압축하여 정제를 형성한다.
달리, 0.25 내지 100㎎의 활성 성분을 함유한 정제는 각각 하기와 같이 구성되어 있다:
배합물 3: 정제

성분	양(㎎/정제)
활성 성분	0.25 내지 100
전분	45
셀룰로스, 마이크로결정질	35
폴리비닐피롤리돈(물중 10%용액)	4
소듐 카복시메틸 셀룰로스	4.5
마그네슘 스테아레이트	0.5
운모	1

활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 45번 메쉬 미국 체에 통과시켜 완전히 혼합한다. 생성된 분말을 폴리비닐피롤리돈 용액과 혼합한 후 14번 메쉬 미국 체에 통과시킨다. 생성된 과립을 50 내지 60℃에서 건조하고, 18번 메쉬 미국 체에 통과시킨다. 이어서, 60번 미국 체에 이미 통과된 소듐 카복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 운모를 상기 과립에 첨가하고, 혼합한 후 정제화 기계로 압축하여 정제를 수득한다.
5㎖의 투여량 당 활성 성분을 0.25 내지 100㎎으로 함유한 현탁액을 다음과 같이 제조한다:
배합물 4: 현탁액

성분	양(㎎/5㎖)
활성 성분	0.25 내지 100㎎
소듐 카복시메틸 셀룰로스	50㎎
시럽	1.25㎎
벤조산 용액	0.10㎖
풍미제	바라는 만큼
착색제	바라는 만큼
정화된 물	5㎖

활성 성분을 45번 메쉬 미국 체에 통과시키고, 소듐 카복시메틸 셀룰로스 및 시럽과 혼합하여 부드러운 페이스트를 형성한다. 베조산 용액, 풍미제 및 착색제를 일부의 물로 희석시키고, 교반하면서 첨가한다. 이어서, 충분한 물을 첨가하여 요구되는 부피를 생성시킨다.
하기 성분을 함유한 에어로졸 용액을 제조한다.
배합물 5: 에어로졸

성분	양(중량%)
활성 성분	0.25
에탄올	25.75
추진체 22 (클로로디플루오로메탄)	70.00

활성 성분을 에탄올과 혼합하고, 그 혼합물을 추진체 22의 일부에 첨가하고, 30℃로 냉각시키며, 충전 장치로 전이시킨다. 이어서, 요구량을 스테인레스 강 용기에 공급하고, 남아있는 추진체로 희석시킨다. 이어서, 밸브 장치를 용기에 고정시킨다.
좌약을 다음과 같이 제조한다:
배합물 6: 좌약

성분	양(㎎/좌약)
활성 성분	250
포화 지방산 글리세라이드	2,000

활성 성분을 60번 메쉬 미국 체에 통과시키고, 최소한의 필요한 열을 이용하여 이미 용융된 포화 지방산 글리세라이드에 현탁시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 명목상 2g 용량의 좌약 틀에 붓고 냉각시킨다.
정맥내 주입용 배합물을 하기와 같이 제조한다:
배합물 7: 정맥내 주입용 용액

성분	양
1% 에탄올에 용해된 활성 성분	20㎎
인트라리피드 ™ (Intralipid) 유화액	1,000㎖

상기 성분의 용액을 약 1㎖/min의 속도로 환자에게 정맥내 투여한다.
하기를 사용하여 연질 젤라틴 캡슐을 제조한다.
배합물 8: 오일 배합물을 갖는 연질 젤라틴 캡슐

성분	양(㎎/캡슐)
활성 성분	10 내지 500
올리브유 또는 미글리올 ™ 오일	500 내지 1000

상기 활성 성분은 또한 약제의 조합물일 수 있다.
일반적인 실험 과정
양성자에 대해 300MHz 및 탄소 핵에 대해 75.4MHz로 약 23℃에서 배리언(Varian) XL-300(캘리포니아주 파올 알토 소재의 배리언 캄파니(Varian Co.)), 브루커(Bruker) AM-300 분광계(매사추세츠주 빌레리카 소재의 브루커 캄파니(Bruker Co.)) 또는 배리언 유니트 400상에 NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동을 테트라메틸실란으로부터 다운필드로 ppm으로 표현한다. 피크 형태는 하기를 의미한다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; bs, 브로드(broad) 단일선. 교환가능한 것으로서 제시된 공명은 시료가 동일 용매중 D_2O의 수개 방울로 진탕되는 경우 별도의 NMR 실험에서 나타나지 않았다. 대기압 화학적 이온화(Atmospheric pressure chemical ionization; APCI) 질량 스펙트럼을 피슨즈 플랫폼(Fisons Platform) II 분광계상에서 수득하였다. 화학적 이온화 질량 스펙트럼을 휴렛-팩커드(Hewlett-Packard) 5989 기구(캘리포니아주 파올 알토 소재의 휴렛-팩커드 캄파니(Hewlett-Packard Co.)(암모니아 이온화, PBMS)상에서 수득하였다. 염소 또는 브롬 함유 이온의 세기를 기술하는 경우, 예상된 세기 비율을 관찰하였고($^{35}Cl/^{37}Cl$ 함유 이온에 대해 대략 3:1 및 $^{79}Br/^{81}Br$ 함유 이온에 대해 1:1), 낮은 질량의 이온의 세기만이 제시된다.
칼럼 크로마토그래피를 낮은 질소 압력하에서 기체 칼럼중 베이커(Baker) 실리카 겔(40㎛)(뉴저지주 필립스버그 소재의 제이.티. 베이커(J.T. Baker)) 또는 실리카 겔 60(뉴저지주 깁스타운 소재의 이엠 사이언시즈(EM Sciences))을 이용하여 수행하였다. 방사성 크로마토그래피를 크로마트론(Chromatron)(모델 7924T, 해리슨 리써치(Harrison Research))을 이용하여 수행하였다. 달리 지시되지 않는 한, 시약은 상업적 공급원으로부터 수득한 것을 사용하였다. 반응 용매로서 사용되는 디메틸포름아미드, 2-프로판올, 테트라하이드로푸란 및 디클로로메탄은 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company)(위스콘신주 밀워키 소재)로부터 공급되는 무수 등급이었다. 뉴욕주 우드사이드 소재의 취와즈코프 마이크로어낼리티컬 래보러터리(Schwarzkopf Microanalytical Laboratory)에 의해 마이크로분석을 수행하였다. "농축" 및 "증발"이라는 용어는 45℃ 미만의 욕 온도를 이용하여 회전식 증발기상에서 물 흡입기 압력으로 용매를 제거시키는 것을 의미한다. "0 내지 20℃" 또는 "0 내지 25℃"에서 수행된 반응은 절연된 냉욕의 용기를 초기 냉각시키면서, 수 시간에 걸쳐 실온으로 가온시켜 수행된다. 약자 "min" 및 "h"는 각각 "분" 및 "시간"을 의미한다.

실시예

실시예 1

시스-4-벤질옥시카보닐아미노-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산 부틸 에스테르 :

3,4-디메톡시아닐린(7.5g, 49.0mmol), n-부틸 글리옥실레이트(6.5g, 49.0mmol) 및 무수 소듐 술페이트(20g)를 실온에서 무수 디클로로메탄(100ml)중에 교반하였다. 90분 후, 소듐 술페이트를 여과하고, 상기 여과액에 O-벤질-N-비닐 카바메이트(5.0g, 28.2mmol)를 첨가한 후 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(1.0ml)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 용리액으로서 25% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 상기 조 생성물을 정제하여 표제 생성물 7.0g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 5.2 (q, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.4 (m, 5H).

실시예 2

시스-4-벤질옥시카보닐아미노-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르:

무수 디클로로메탄(100ml)중 시스-4-벤질옥시카보닐아미노-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산 부틸 에스테르(실시예 1)(3.0g, 6.8mmol)의 용액에 피리딘(1.34g, 16.9)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 에틸 클로로포르메이트(1.47g, 13.6mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 반응을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 2N HCl로 2회 세척하고, 유기 층을 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 용리액으로서 20% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(3.1g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.85 (t, 3H), 1.3 (m, 5H), 1.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.4 (m, 6H).

실시예 3

시스-4-아미노-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르:

시스-4-벤질옥시카보닐아미노-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2- 디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르(실시예 2)(800mg), 10%의 탄소상 팔라듐(800mg), 및 에탄올-사이클로헥센(2:1, 60ml) 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 R (Celite)를 통해 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 5% 메탄올/에틸 아세테이트를 이용한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(500mg)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H), 1.4 (m, 5H), 2.5 (m, 1H), 3.9 (d, 6H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H).

실시예 4

시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르:

무수 디클로로에탄(30ml)중 4-아미노-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르(실시예 3)(500mg, 1.30mmol)의 용액에 아세트산(79mg, 1.30mmol)을 첨가한 후, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(318mg, 1.30mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(418mg, 1.97mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석시키고, 1N NaOH로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 실시예 5에 바로 사용되는 조질의 표제 화합물(대략 500mg)을 수득하였다.

실시예 5

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르:

시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르(실시예 4)(대략 500mg, 0.83mmol) 및 피리딘(195mg, 2.5mmol)을 무수 디클로로메탄(100ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 메틸 클로로포르메이트(195mg, 2.1mmol)를 천천히 첨가하였다. 상기 반응을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온에서 18시간 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석시키고, 1N HCl로 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 용리액으로서 15% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물(400mg)을 수득하였다.

MS *m/z* 664.2 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.0 (t, 2H) 6.3 (s, 1H), 7.8 (s, 1H).

실시예 6

트랜스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르:

트랜스-4-아미노-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르를 실시예 3의 제조 동안 소량의 성분으로서 단리시 키고, 실시예 4 및 5에 기술된 바와 같이 목적하는 생성물로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (t, 2H), 6.3 (s, 1H), 7.8 (s, 1H).

실시예 7A

프로필리덴-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아민:

냉욕/수욕에서 냉각된, 디클로로메탄 100㎖중 4-트리플루오로메틸아닐린 (3.3g, 20.5mmol) 및 트리에틸아민(8.3g, 83mmol)의 용액에 사염화티탄(디클로로메탄중 1.0M 용액 11.4㎖, 11.4mmol)을 천천히 첨가하였다. 25분 후, 프로피온알데히드 (1.8g, 25.6mmol)를 디클로로메탄중 용액으로서 천천히 첨가하였다. 냉욕/수욕에서 추가의 시간 동안 교반한 후, 탄산칼륨 수용액을 첨가하였다(1M 용액 약 100㎖). 유기 층을 분리하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 추가의 정제 없이도 사용되는 조질의 표제 생성물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H), 2.5 (dq, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.84 (t, 1H, J = 4.4 Hz).

실시예 7B

시스-(2-에틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-카밤산 벤질 에스테르:

실시예 7A로부터의 조질의 프로필리덴-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아민 및 O-벤질-N-비닐 카바메이트(3.1g, 17.4mmol)를 디클로로메탄 200㎖중에서 조합하고, 그 혼합물에 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(.025g, 1.7mmol)를 첨가하면 서 냉욕/수욕에서 냉각시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 약 50㎖로 농축시키고, 바로 용리액으로서 50% 디클로로메탄/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 2.5g 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.96 (t, 3H), 1.42 (q, 1H), 1.53 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.00, (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.38 (m, 6H).

실시예 7C

시스-4-벤질옥시카보닐아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르:

디클로로메탄(1ℓ)중 시스-(2-에틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-카밤산 벤질 에스테르(실시예 7B)(37.0g, 97.9mmol) 및 피리딘(23.2g, 293.7mmol)의 용액에 에틸 클로로포르메이트(37.2g, 342.6mmol)를 천천히 첨가하면서 냉욕/수욕에서 냉각시켰다. 실온에서 밤새 교반한 후, 상기 혼합물에 1M의 수산화칼륨 용액을 첨가하면서 냉욕/수욕을 이용하여 냉각시켜 반응을 권칭시켰다. 유기상을 2M의 염산 용액으로 2회 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이 조 생성물을 용리액으로서 10 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 40g 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.83 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.4-1.6 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 8H).

실시예 7D

시스-4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르:

사이클로헥센 및 에탄올 각각 150㎖중 시스-4-벤질옥시카보닐아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르(실시예 7C)의 용액을 10%의 탄소상 팔라듐(10.0g, 50중량%의 물)으로 처리하였다. 1시간 동안 환류에서 가열한 후, 냉각된 혼합물을 셀라이트 ® 를 통해 여과하고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이 조 생성물을 용리액으로서 20 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 8.8g 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.83 (t, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.69 (s, 1H).

실시예 7E

시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르:

시스-4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르(실시예 7D)(8.8g, 27.8mmol)의 용액을 후속적으로 아세트산(5.0g, 83.5mmol), 3,5-비스-트리플루오로메틸-벤즈알데히드(6.74g, 27.8mmol)로 처리한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(29.5g, 139.2mmol)로 처리하였 다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 1M의 수산화칼륨 500㎖와 조합하고, 수성 층을 디클로로메탄(2¡200㎖)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이 조 생성물을 용리액으로서 5 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 13.8g 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.85 (t, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (s, 2H).

실시예 7F

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르:

디클로로메탄 100㎖중 시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르(실시예 7E)(2.0g, 3.7mmol) 및 피리딘(0.58g, 7.4mmol)의 용액에 메틸 클로로포르메이트(0.87g, 9.2mmol)를 천천히 첨가하면서 냉욕/수욕에서 냉각시켰다. 실온에서 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 2N의 염산 용액으로 2회 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이 조 생성물을 용리액으로서 5 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실 리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 1.8g 수득하였다.

MS *m/z* 601 (M^+ + 1); ^{1}H NMR (이형태체의 융합 혼합물, $CDCl_3$) δ 0.6-0.8 (bm, 3H), 1.2-1.3 (bm, 3H), 1.3-1.5 (bm, 2H), 1.6-1.75 (bm, 1H), 2.1-2.3 (bm, 1H), 3.7-3.9 (bs, 3H), 4.0-4.4 (bm, 4H), 5.0-5.6 (bm, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.4-7.6 (bm, 2H), 7.6-7.8 (bm, 3H).

적합한 출발 물질을 이용하여, 실시예 8 내지 91을 실시예 1 내지 5 또는 7A 내지 7F에 적절히 기술된 반응 순서와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 8

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 628.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.85(s, 1H).

실시예 9

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6,7-디플루오로-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 580.2(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.8(t, 1H).

실시예 10

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 626.5(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.75(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 11

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6,7-디메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 586.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.7(s, 1H).

실시예 12

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-펜타플루오로에틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 662.4(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.7(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 13

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 642.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.75(s, 1H).

실시예 14

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-7-트리플루오로메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 642.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.0(m, 1H).

실시예 15

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 614.5(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 16

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 328(M^+-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 17

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-2급-부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 642.5(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.0

(s, 1H).

실시예 18

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-이소프로폭시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 655(M^++1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.8(br, 1H), 2.4(br, 1H), 7.1(s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(s, 1H).

실시예 19

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 342(M^+-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.9(m, 6H), 1.1(br, 1H), 2.2(br, 1H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5-7.9(m, 5H).

실시예 20

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 629.2(M^++1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.7(d, 3H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.6(br, 2H), 7.8(m, 3H).

실시예 21

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 328(M^+-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.1(br, 1H), 2.1(br, 1H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.6(br, 2H).

실시예 22

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-에톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 643.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.7(d, 3H), 0.8(d, 3H), 2.1(br, 2H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 23

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-이소프로폭시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 656.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.7(d, 3H), 0.8(d, 3H), 1.2(d, 3H), 1.3(d, 3H), 7.1(s, 1H), 7.6(br, 2H), 7.8(s, 2H).

실시예 24

시스-6-아세틸-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 586.4(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.6(s, 3H), 3.8(s, 3H), 7.5-8.0(m, 6H).

실시예 25

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-메톡시-7-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 642.5(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.3(t, 3H), 3.8(s, 6H), 6.5(s, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(s, 2H), 7.85(s, 1H).

실시예 26

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-5,6-디메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 572.7(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.3(t, 3H), 1.7(d, 3H), 1.8(d, 3H), 3.9(d, 3H), 4.3(m, 2H), 6.9(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.3(s, 1H), 7.5(s, 1H).

실시예 27

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6,7-디메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 272.7(M^+-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.3(t, 3H), 2.3(d, 6H), 3.8(s, 3H), 6.6(s, 1H), 7.2(s, 1H), 7.7(m, 3H).

실시예 28

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-7-트리플루오로메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 642.2(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.4(s, 1H), 7.8(s, 1H).

실시예 29

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2,2,2-트리클로로-1,1-디메틸-에틸 에스테르. MS *m/z* 743.2(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.9(s, 3H), 2.0(s, 3H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.8(s, 1H).

실시예 30

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-메틸술파닐-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 604.5(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.2(s, 3H), 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H), 7.1(d, 1H), 7.4(s, 1H), 7.7(m, 3H).

실시예 31

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-메탄술포닐-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 637.5(M^++1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.2(m, 6H), 3.1(s, 3H), 3.8(s, 3H), 7.5(s, 1H).

실시예 32

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-에톡시카보닐-아미노]-2-이소부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 642.6(M^++1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.9(d, 6H), 1.1(br, 1H), 7.1(s, 1H), 7.6(m, 2H), 7.8(m, 3H).

실시예 33

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-클로로-2-사이 클로프로필-7-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 662(M^++2), 679(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.03(s, 1H), 3.81(s, 3H).

실시예 34

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6,7-디클로로-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 627(M^+), 644(M^++17); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.00(s, 1H), 3.81(s, 3H).

실시예 35

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-7-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 627(M^++1), 644(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.40(d, 1H), 7.06(d, 1H), 3.81(s, 3H).

실시예 36

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-7-클로로-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.18(s, 1H), 3.81(s, 3H).

실시예 37

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6,7-비스-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 695(M^++1), 712(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 8.01(s, 1H), 3.83(s, 1H).

실시예 38

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-7-플루오로-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 645(M^++1), 662(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.81(s, 1H), 3.81(s, 3H).

실시예 39

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-에톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-2-페닐-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 654.6(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.1(t, 3H), 2.4(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.5(s, 1H), 7.6(br, 2H), 7.7(br, 1H).

실시예 40

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-에톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 722.6(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.2(t, 3H), 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.5(s, 1H), 7.3(d, 2H), 7.5(d, 2H), 7.7(br, 2H), 7.8(br, 1H).

실시예 41

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-2-티오펜-2-일-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 646(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.2(t, 3H), 3.8(s, 3H), 6.4(s, 1H), 6.9(m, 2H), 7.1(m, 2H), 7.5(br, 1H), 7.6(br, 1H), 7.8(br, 1H).

실시예 42

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-클로로-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 594(M^++1), 611(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.91(C5, s, 1H).

실시예 43

시스-4-[(4-브로모-티오펜-2-일메틸)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 576(M^++1), 593(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.45-2.50(m, 1H), 3.86(s, 3H).

실시예 44

시스-2-사이클로프로필-4-(메톡시카보닐-티오펜-2-일메틸-아미노)-6-트리플루오로 메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 496(M^+), 514(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.86(s, 3H), 7.26(s, 1H).

실시예 45

시스-2-사이클로프로필-4-[(3,5-디클로로-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 559(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.40-2.34(m, 1H), 3.80(s, 3H).

실시예 46

시스-4-(벤질-메톡시카보닐-아미노)-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 492(M^++2), 509(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.30-2.35(m, 1H), 3.79(s, 3H).

실시예 47

시스-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(2-사이클로프로필-1-트리플루오로아세틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-카밤산 메틸 에스테르. MS *m/z* 655(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.25(C5, s, 1H).

실시예 48

시스-2-사이클로프로필-4-[(4-이소프로페닐-사이클로헥스-1-에닐메틸)-메톡시카보 닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 536(M^++2), 553(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.74(s, 3H), 7.18(s, 1H).

실시예 49

시스-4-(사이클로헥스-3-에닐메틸-메톡시카보닐-아미노)-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 496(M^++2), 513(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.73(s, 3H), 5.68(bs, 2H).

실시예 50

시스-2-사이클로프로필-4-[(6,6-디메틸-비사이클로[3.1.1]헵트-2-엔-2-일메틸)-메톡시카보닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 536(M^++2), 553(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.74(s, 3H), 7.16(s, 1H).

실시예 51

시스-4-(비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일메틸-메톡시카보닐-아미노)-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 508(M^++2), 525(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.30-1.42(m, 6H), 3.73(s, 3H).

실시예 52

시스-4-[(2-브로모-3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 706(M^++1), 724(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.78(s, 3H), 7.22(s, 1H).

실시예 53

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-(2-에톡시카보닐-사이클로프로필)-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 698.6(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.2(t, 3H), 2.3(br, 1H), 3.8(s, 3H), 4.1(q, 4H), 7.1(s, 1H), 7.5(s, 2H), 7.8(s, 1H).

실시예 54

시스-4-[(2,4-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 628(M^++2), 645(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.78(s, 3H), 7.20(s, 1H).

실시예 55

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-7-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 642(M^++2), 659(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.46(s, 3H), 3.80(3H).

실시예 56

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-3급-부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 643(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.6(s, 9H), 1.1(br, 6H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(s, 2H).

실시예 57

시스-4-[(6-클로로-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일메틸)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 595(M^++2), 612(M^++19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.78(s, 3H), 7.15(s, 1H).

실시예 58

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로헥실-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 669.1(M^++1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(s, 2H).

실시예 59

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-에틸술파닐-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 318(M^+-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.3(t, 3H), 2.9(q, 2H), 3.8(s, 3H), 6.9(s, 1H), 7.4(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(s, 1H).

실시예 60

시스-2-사이클로프로필-4-[(4-머캅토-3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 657(M^+-1), 658(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.80(s, 3H), 7.15(s, 1H).

실시예 61

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로페닐 에스테르. MS *m/z* 625.5(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.0(s,

3H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 62

시스-4-{[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-메톡시카보닐-아미노}-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 657(M+NH3) $^{+}$; ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.26(d, 3H), 1.31(d, 3H), 7.12(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.65(s, 2H), 7.76(s, 1H).

실시예 63

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르. MS *m/z* 627(M^{+}+1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5-7.8(m, 5H).

실시예 64

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-사이클로펜타[g]퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 584(M^{+}); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H), 7.3(s, 1H).

실시예 65

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-에탄술피닐-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.8(m, 3H), 4.1(2H), 3.8(s, 3H), 7.8(s, 1H).

실시예 66

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-에탄술포닐-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 651.1(M^{+}); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.7(s, H), 7.5(s, 1H).

실시예 67

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-사이클로펜타[g]퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 298.3(M^{+}-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.9(t, 4H), 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(s, 1H).

실시예 68

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로펜틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 655.2(M^{+}); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 69

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 640.1(M^{+}); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 70

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-7-메톡시-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 658(M^{+}+2), 675(M^{+}+19); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.88(s, 3H), 3.79(s, 3H).

실시예 71

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-사이클로펜타[g]퀴놀린-1-카복실산 1-에틸-프로필 에스테르. MS *m/z* 326.6(M^{+}-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H), 7.3(s, 1H).

실시예 72

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-사이클로펜타[g]퀴놀린-1-카복실산 2,2,2-트리플루오로-에틸 에스테르. MS *m/z* 338.1(M^{+}-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.9(m, 4H), 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H).

실시예 73

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-사이클로펜타[g]퀴놀린-1-카복실산 디사이클로프로필메틸 에스테르. MS *m/z* 350.2(M^{+}-300); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H).

실시예 74

시스-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(2-사이클로프로필-1-트리플루오로아세틸-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-1H-사이클로펜타[g]퀴놀린-4-일)-카밤산 메틸 에스테르. ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.9(br, 1H), 7.8(br, 2H).

실시예 75

시스-4-[(4-클로로-3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 660(M^{+}); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.81(s, 3H), 7.12(s, 1H).

실시예 76

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 77

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 78

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 613.1(M^+); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 79

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르. MS *m/z* 314.1(M^+-300); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 80

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 2.0(br, 3H), 3.8(s, 5H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 81

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(s, 2H).

실시예 82

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-메톡시-에틸 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.3(m, 4H), 3.6(m, 4H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 83

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. MS *m/z* 326(M^+-300); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.5(br, 2H).

실시예 84

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르. MS *m/z* 316.1(M^+-300); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 85

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르. MS *m/z* 643.1(M^++2); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.8(m, 5H), 7.1(s, 1H), 7.5-7.8(m, 5H).

실시예 86

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.2(s, 3H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 87

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.1(s, 3H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 88

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르. MS *m/z* 630.9(M^+); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.2(s, 3H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H).

실시예 89

시스-2-사이클로프로필-4-[메톡시카보닐-(4-메틸-3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 640.8(M^+); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 2.55(s, 3H), 3.79(s, 3H).

실시예 90

시스-4-[(2,6-비스-트리플루오로메틸-비페닐-4-일메틸)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 703(M^++1), 705(M^++3); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 2.15-2.39(m, 1H), 3.83(bs, 3H).

실시예 91

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-사이클로헥실메틸)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르. MS *m/z* 633(M^++1); ^{1}H NMR(CDCl$_3$) δ 3.74(s, 3H), 7.18(s, 1H).

실시예 92

6,7-디메톡시-2-이소프로필-4-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르

4,6,7-트리메톡시퀴놀린(0.3g, 1.4mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(6mℓ)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 이소프로필 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로푸란중 2M 용액 0.8mℓ, 1.6mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 에틸 클로로포르메이트(0.16mℓ, 1.6mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반한 다음, 1N HCl(6mℓ)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란을 진공하에서 제거하고, 잔류하는 수성상을 에틸 아세테이트(3¡Á50mℓ)로 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 물(15mℓ)로 세척하고, 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 0.26g 수득하였다. 용리액으로서 0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.23g, 51%) 을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.85 (d, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.8 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H).

실시예 93 및 94

시스-4-벤질아미노-6,7-디메톡시-2-이소프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르 및 트랜스-4-벤질아미노-6,7-디메톡시-2-이소프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르

6,7-디메톡시-2-이소프로필-4-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르(실시예 92)(0.254g, 0.79mmol)를 무수 디클로로메탄(4mℓ)중 트리에틸아민(0.75mℓ, 5.4mmol) 및 벤질아민(0.17mℓ, 1.6mmol)과 조합하였다. 상기 용액을 실온에서 수욕에 침지시키고, 사염화티탄(디클로로메탄중 1M 용액 0.8mℓ, 0.8mmol)을 천천히 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 메탄올(6mℓ)중 소듐 보로하이드라이드 (0.27g, 7.2mmol)의 용액을 상기 혼합물에 주의깊게 첨가하였다. 3일 후, 2N KOH를 이용하여 상기 혼합물을 염기성으로 만들고, 에틸 아세테이트(3¡Á50mℓ)로 추출하고, 조합된 유기 상을 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 물질을 0.315g 수득하였다. 헥산중 0 내지 30%의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 상기 물질을 정제하여 실시예 93의 표제 화합물의 시스 생성물을 35mg 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.78 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.43 (ddd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

헥산중 40%의 에틸 아세테이트를 이용한 실리카 겔로 추가로 용리시켜 실시예 94의 표제 화합물의 트랜스 생성물을 130mg 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.78 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.08 (t, 2H), 3.70-3.85 (m, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.10-4.35 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

실시예 95

시스-4-(벤질-메톡시카보닐-아미노)-2-이소프로필-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르

무수 디클로로메탄(1mℓ)중 시스-4-벤질아미노-6,7-디메톡시-2-이소프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르(실시예 93)(22mg, 0.05mmol) 및 피리딘(0.50mℓ, 6.2mmol)의 용액에 메틸 클로로포르메이트(0.10mℓ, 1.3mmol)를 첨가하면서 냉욕에서 냉각시켰다. 실온에서 밤새 교반한 후, 물(10mℓ) 및 수성 2N KOH(10mℓ)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 30분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(2¡Á10mℓ)로 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 1N HCl(2¡Á10mℓ), 포화 중탄산나트륨 용액(10mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척하였다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 88mg 수득하였다. 용리액으로서 0 내지 40%의 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 실리카 겔 크로마 토그래피로 정제하여 표제 생성물을(12mg, 50%) 수득하였다.

MS *m/z* 471 (M^+ + 1), 488 (M^+ + 18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.6-0.8 (m, 6H), 1.25 (t, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.8-2.3 (m, 3H), 3.8 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.0-4.3 (m, 5H), 5.1 (m, 1H), 6.96 (C8, bs, 1H), 6.42 (C5, bs, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

실시예 96은 실시예 95와 유사한 방식으로 실시예 94로부터 제조하였다.

실시예 96

트랜스-4-(벤질-메톡시카보닐-아미노)-2-이소프로필-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르 MS *m/z* 471(M^+ +1), 488(M^+ +18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.86(C6-OMe, s, 3H), 3.77(C7-OMe, s, 3H).

실시예 97 내지 99는 실시예 92 내지 95에 기술된 반응 순서와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 97

시스-4-(벤질-에톡시카보닐-아미노)-2-에틸-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스

테르 MS *m/z* 471(M^++1), 488(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.00(C8, s, 1H), 6.42(C5, s, 1H) 0.71(C2-Et, m, 3H).

실시예 98

트랜스-4-(벤질-에톡시카보닐-아미노)-2-에틸-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르 MS *m/z* 471(M^++1), 488(M^++18); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 6.47(C5, s, 1H), 0.86(C2-Et, t, 3H).

실시예 99

시스-2-알릴-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르 MS *m/z* 605(M^++H); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.7(bs, 1H), 7.5(bs, 2H), 7.2(bs, 1H), 6.3(bs, 1H), 3.6(s, 3H), 1.35(t, 3H, J=7Hz).

실시예 100A

시스-4-아미노-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린

디클로로메탄 20㎖중 시스-4-벤질옥시카보닐아미노-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린(1.0g)(실시예 1에서와 같이 2-브로모-4-트리플루오로메틸아닐린 및 사이클로판카복스알데히드로부터 제조됨)을 HPAc(10㎖)중 30%의 HBr을 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 1M K_2CO_3 용액으로 권칭시키고, 층을 분리하여, 수성 층을 50㎖ 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 농축시켜, 잔류물을 크로마토그래피(70% EtOAc/헥산)하여 표제 생성물(500㎎)을 수득하였다.

MS *m/z* 335.9 (M^+ + 1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.3 (m, 2H), 0.6 (m, 2H), 1.0 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H),

실시예 100B

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린

무수 디클로로메탄(10㎖)중 시스-4-아미노-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린(실시예 100A)(250㎎, 0.75㎜ol))의 용액에 아세트산(112㎎, 1.90㎜ol)을 첨가한 후, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(180㎎, 0.75㎜ol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(791㎎, 3.73㎜ol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 1N NaOH로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜, 추가로 정제하지 않고 사용되는 조질의 표제 생성물(420㎎)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.3 (m, 2H), 0.6 (m, 2H), 1.0 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.9 (s, 2H).

실시예 100C

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린(실시예 100B)(420㎎, 0.75㎜ol)) 및 피리딘(148㎎, 1.88㎜ol)을 무수 디클로로메탄(15㎖)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메틸 클로로포르메이트(142㎎, 1.5㎜ol)를 1분에 걸쳐 첨가하였 다. 상기 반응을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 50㎖로 희석시키고, 1N HCl로 2회 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜, 추가로 정제하지 않고 사용되는 표제 생성물(400㎎)을 수득하였다. MS *m/z* 618.8(M^+).

실시예 100D

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐 클로라이드

톨루엔 용액중 20%의 포스겐 50㎖중 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린(실시예 100C)(1.0g)을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 추가의 포스겐/톨루엔(50㎖)을 첨가하고, 추가로 24시간 동안 계속 가열하였다. 질소로 퍼징시키면서 과량의 포스겐을 제거하였다. 생성된 용액을 농축시켜 추가로 정제하지 않고 사용되는 조질의 표제 생성물을 수득하였다. MS *m/z* 681.5(M^+).

실시예 101

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르

이소프로판올중 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아 미노]-8-브로모-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐 클로라이드(실시예 100D)(1.5g)의 용액을 48시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응을 냉각시키고, 농축시켜, 잔류물을 크로마토그래피하여(5 내지 10%의 EtOAc/헥산) 표제 생성물(1.0g)을 수득하였다.

MS *m/z* 705.4 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.8 (s, 2H).

실시예 102A

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린

시스-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(2-사이클로프로필-1-트리플루오로아세틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-카밤산 메틸 에스테르(실시예 47)(900㎎, 1.41㎜㏖)을 메탄올 20㎖ 및 테트라하이드로푸란 60㎖에 용해시킨 다음 그 용액에 수산화리튬(1.0M 수용액 1.6㎖, 1.6㎜㏖)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 물 100㎖을 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(3¡100㎖)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 50㎖로 세척하고, 소듐 술페이트로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 추가로 정제하지 않고 사용되는 무색의 고형물로서 표제 생성물(740㎎)을 수득하였다.

MS *m/z* 542 $(M + 2)^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.2 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.8 (m, 1H).

실시예 102B

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐 클로라이드

톨루엔중 1.93M의 포스겐 용액 2㎖중 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린(실시예 102A)(180㎎, 0.33㎜㏖)의 용액을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 질소를 퍼징시킴으로써 과량의 포스겐을 제거하고, 생성된 용액을 농축시켜 추가로 정제하지 않고 사용되는 조질의 표제 생성물(208㎎)을 수득하였다.

MS *m/z* 621 $(M + 19^+)$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.2 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.55 (1H), 0.75 (m, 1H).

실시예 102C

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2,2,2-트리플루오로-에틸 에스테르

2,2,2-트리플루오로에탄올(5㎖)중 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카보닐 클로라이드(실시예 102B)(20㎎)의 용액을 가열 환류시켰다. 1시간 후, 상기 반응을 냉각시키고, 농축시켜, 잔류물을 크로마토그래피(5 내지 10%의 EtOAc/헥산)하여 표제 생성물(22㎎, 77%)을 수득하였다.

MS *m/z* 685 $(M^+ + 19)$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.82 (s, 3H), 7.17 (C5, s, 1H).

실시예 103 내지 106은 실시예 102A 내지 102C에 사용된 반응 순서와 유사한 방식으로 적합한 알콜을 사용하여 제조하였다.

실시예 103

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 사이클로프로필메틸 에스테르 MS *m/z* 640($M^+ + 2$), 657($M^+ + 19$); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.81(s, 3H), 7.14(C5, s, 1H).

실시예 104

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 부틸 에스테르 MS *m/z* 642($M^+ + 2$), 659($M^+ + 19$); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.81(s, 3H), 7.14(C5, s, 1H).

실시예 105

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2,2-디메틸-프로필 에스테르 MS *m/z* 656($M^+ + 2$), 673($M^+ + 19$); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.81(s, 3H), 7.14(C5, s, 1H).

실시예 106

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 펜틸 에스테르 MS *m/z* 656($M^+ + 2$), 673($M^+ + 19$); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.81(s, 3H), 7.14(C5, s, 1H).

실시예 107A

시스-4-(N-벤질옥시카보닐-N-3급-부톡시카보닐)아미노-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

무수 테트라하이드로푸란 150㎖중 시스-(2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-카밤산 벤질 에스테르(4.0g, 10.3㎜㏖)(실시예 1에서와 같이 4-트리플루오로메틸아닐린 및 사이클로프로판 카복스알데히드로부터 제조됨)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘(5.0g) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(8.96g, 41㎜㏖)를 첨가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 2N의 HCl 100㎖에 붓고, 2¡200㎖의 EtOAc로 추출하였다. 조합된 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 농축시켜 추가로 정제하지 않고 사용되는 표제 생성물(6.5g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4 (s, 9H), 1.5 (s, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 4.0 (q, 1H), 7.3 (s, 5H), 7.5 (m, 3H).

실시예 107B

시스-4-3급-부톡시카보닐아미노-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

EtOH 50㎖ 및 사이클로헥센 50㎖중 시스-4-(N-벤질옥시카보닐-N-3급-부톡시카보닐)아미노-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1- 카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 107A)(6.5g) 및 10% Pd/C의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 냉각된 상기 반응 혼합물을 셀라이트 ^{R}로 여과시키고, 농축시켜 추가로 정제하지 않고 사용되는 표제 생성물(3.4g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.5 (d, 18H), 1.7 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 4.0 (q, 1H), 7.6 (m, 3H).

실시예 107C

시스-4-아미노-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

디클로로메탄 150㎖중 시스-4-3급-부톡시카보닐아미노-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 107B)(3.4g; 7.4mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(3.4g)을 부분적으로 첨가하고, 출발 물질이 박층 크로마토그래피에 의해 관찰되지 않을 때까지 상기 반응을 교반시켰다. 소량의 1N NaOH를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔(5% MeOH:디클로로메탄을 통한 50% 에틸 아세테이트:헥산)중 크로마토그래피하여 표제 생성물(1.0g)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 4.1 (q, 1H), 7.6 (m, 3H).

실시예 107D

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

시스-4-아미노-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 107C)(1.0g)를 환원성 아민화시켜(실시예 4에서와 같은 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈알데히드, 및 실시예 5에서와 같은 메틸 클로로포르메이트를 이용한 아실화) 표제 화합물을 2.4g 수득하였다.

MS *m/z* 640 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.5 (s, 9H), 3.8 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.5-8.0 (m, 4H).

실시예 108 내지 111은 실시예 107A 내지 107D에 기술된 반응 순서와 유사한 방식으로 적합한 출발 물질로부터 제조하였다.

실시예 108

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 MS *m/z* 657.3(M^+); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.8(s, 3H), 6.8(t, 1H).

실시예 109

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 MS *m/z* 529.1(M^+-CO2-tBu); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.9(t, 3H), 1.4(s, 9H), 8(s, 3H), 7.4(s, 1H).

실시예 110

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6- 트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.4(s, 9H), 3.8(s, 3H), 7.1(s, 1H), 7.8(br, 2H).

실시예 111

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-사이클로펜타[g]퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 MS *m/z* 513.2(M^+-CO2-tBu); ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.1(t, 2H), 2.9(m, 4H), 3.8(s, 3H), 6.8(s, 1H).

실시예 112A

(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(7,8-디메톡시-1-옥소-3,3a,4,5-테트라하이드로-2-옥사-9b-아자-사이클로펜타[a]나프탈렌-5-일)-카밤산 메틸 에스테르:

0°C에서 메탄올 8.5㎖중 시스 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1,2-디카복실산 2-부틸 에스테르 1-에틸 에스테르(실시예 5)(100㎎, 0.15mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(57㎎, 1.5mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 조합된 추출물을 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 80% 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 생성물(70㎎)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.8 (br, 1H), 2.4 (br, 1H), 3.6 (s, 3H), 6.5 (br, 1H), 7.6 (br, 2H), 7.9 (s, 1H).

실시예 112B

시스-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(6,7-디메톡시-2-메틸술파닐메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-아민:

디메틸 포름아미드(15㎖)중 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(7,8-디메톡시-1-옥소-3,3a,4,5-테트라하이드로-2-옥사-9b-아자-사이클로펜타[a]나프탈렌-5-일)-카밤산 메틸 에스테르(실시예 112A)(700㎎)의 용액에 소듐 메틸티올레이트(105㎎, 1.5㎜㏖)를 첨가하고, 생성된 용액을 90℃에서 15시간 동안 가열하였다. 상기 반응을 냉각시키고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 25% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 생성물(120㎎)을 수득하였다.

실시예 112C

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-에톡시카보닐-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸술파닐메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르

디클로로메탄(30㎖)중 시스-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(6,7-디메톡시-2-메틸술파닐메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-4-일)-아민(실시예 112B)(120㎎) 및 피리딘(0.50㎖)의 아이스-냉각된 용액에 에틸 클로로포르메이트(0.5㎖)를 첨가하였다. 상기 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 물로 권칭시키고, 그 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 조합된 추출물을 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하고, 농축시켰 다. 25% 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 잔류물을 크로마토그래하여 표제 생성물(100㎎)을 수득하였다.

MS *m/z* 638.3 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.1 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (s, 1H).

실시예 113

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-(2-하이드록시메틸-사이클로프로필)-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르

환류성 메탄올(40㎖)중 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-(2-에톡시카보닐-사이클로프로필)-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르(실시예 53)(100㎎, 0.14㎜㏖)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(1.0g)를 부분적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 추가로 30분 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 2N HCl 사이에 분배시켰다. 수성 층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 15 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 생성물(55㎎)을 수득하였다.

MS *m/z* 657.2 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (q, 1H), 7.1 (s, 1H), 7. 5 (s, 2H), 7.7 (s, 1H).

실시예 114 내지 122는 본원에 기술된 방법을 이용하여, 지시된 상응하는 라 세미체, 또는 합성중의 중간체를 재용해시킴으로써 광학상 풍부한 형태로 제조하였다.

실시예 114

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(S)-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르

실시예 20의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 115

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(S)-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르

실시예 10의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 116

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(S)-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

실시예 107D의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 117

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(S)-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르

실시예 63의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 118

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(R)-에틸-6-트리 플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르

실시예 15의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 119

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(S)-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르

실시예 78의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 120

4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(R)-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르

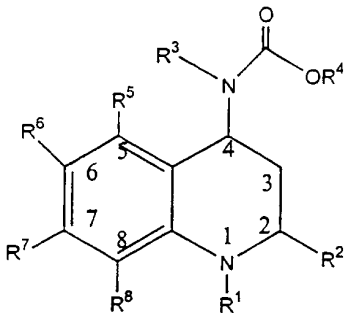
실시예 7F의 표제 생성물의 거울상이성질체

실시예 121
4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(R)-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르
실시예 79의 표제 생성물의 거울상이성질체
실시예 122
4(S)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2(R)-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르
실시예 84의 거울상이성질체

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염:
화학식 I



상기 식에서,
R^1은 옥소, W-X 또는 W-Y이고;
W는 카보닐 또는 티오카보닐이고;
X는 -O-Y이고; 이 때,
Y는 각각 독립적으로 Z이거나, 또는 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 완전히 불포화된 1 내지 8원(membered) 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 이 때 상기 탄소는 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 하이드록시로 치환되지 않거나 일-치환되며, 상기 탄소 쇄는 치환되지 않거나 Z로 일치환되고,
Z는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고,
상기 Z 치환기는 치환되지 않거나 할로, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시, 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 6원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리는 치환되지 않거나 할로, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되나(이 때, (C_1-C_6)알킬 치환기는 치환되지 않거나 할로 또는 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된다),
단, R^2는 메틸이 아니고;
R^3은 수소 또는 Q이고, 이 때,
Q는 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화 또는 완전히 불포화된 1 내지 6원 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 이 때, 연결 탄소 이외의 탄소는 1개의 산소원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소는 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 치환되지 않거나 하이드록시 또는 옥소로 일-치환되고, 상기 탄소 쇄는 치환되지 않거나 V로 일-치환되고,
V는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 비사이클로헵테닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고,
상기 V 치환기는 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_4)알킬티오로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)알케닐 치환기는 치환되지 않거나 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^4는 Q^1 또는 V^1이고, 이 때,
Q^1은 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화 또는 완전히 불포화된 1 내지 6원 선형 또는 분지된 탄소 쇄로서, 이 때, 상기 탄소는 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 하이드록시로 치환되지 않거나 일-치환되며, 상기 탄소 쇄는 치환되지 않거나 V^1로 일-치환되고,

V^1 은 페닐이고,
상기 V^1 치환기는 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼-, 또는 사-치환되고, 이 때 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고,
R^3 은 V를 함유해야 하거나 또는 R^4 는 V^1 를 함유해야 하고;
R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 (C_1-C_6) 선형 또는 분지된 탄소 쇄이고, 상기 탄소는 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자는 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 하이드록시 또는 옥소로 치환되지 않거나 일-치환되고, 상기 황은 치환되지 않거나 옥소로 일- 또는 이-치환되고,
R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8 은 또한 함께 취해져 사이클로펜틸 또는 푸릴 고리를 형성할 수 있고,
R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8 에 의해 형성된 고리는 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬 또는 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환된다(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 치환되지 않거나 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 또한 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환된다).

청구항 2.
제 1 항에 있어서,
R^2 가 β위치이고;
C^4 질소가 β위치이고;
R^1 이 W-X이고;
W가 카보닐 또는 티오카보닐이고;
X가 -O-Y-이고;
Y가 각각 독립적으로 Z 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소 또는 하이드록시로 치환되거나, 치환되지 않거나 Z로 일-치환되고, 이 때,
Z가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고,
상기 Z 치환기가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2 가 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소가 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소가 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리가 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3 이 Q-V이고, 이 때, Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 비사이클로헵테닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^4 가 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H, 할로 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알킬이 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고,
R^5 및 R^8 이 H인,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.
제 2 항에 있어서,
W가 카보닐이고;
X가 O-Y이고, 이 때, Y가 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소 또는 하이드록시로 치환되고;
Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 페닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^2 가 완전히 포화된 (C_1-C_4) 선형 또는 분지된 탄소 쇄이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 이 때 R^2 쇄 또는 고리가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알킬이 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않는,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4.
제 3 항에 있어서,
Q가 메틸이고, V가 페닐 또는 피리디닐이고, 이 때 상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로 또는 (C_1-C_2)알킬로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_2)알킬이 1 내지 5개의 불소를 갖거나 갖지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5.
제 1 항에 있어서,
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-클로로-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]2-사이클로프로필-4-[(3,5-디클로로-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테 르; 또는
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6.
제 1 항에 있어서,
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르;
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르; 또는
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리 플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 이소프로필이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 사이클로프로필이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 클로로이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 사이클로프로필이고, R^3 이 3,5-디클로로페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10.
제 4 항에 있어서,
Y가 3급-부틸이고, R^2 가 사이클로프로필이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 사이클로프로필이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 사이클로부틸이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 에틸이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14.
제 4 항에 있어서,
Y가 이소프로필이고, R^2 가 메톡시메틸이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15.
제 4 항에 있어서,
Y가 2-하이드록시에틸이고, R^2 가 에틸이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16.
제 4 항에 있어서,
Y가 에틸이고, R^2 가 사이클로프로필이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학 적으로 허용가능한 염.

청구항 17.
제 4 항에 있어서,
Y가 에틸이고, R^2 가 에틸이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18.
제 4 항에 있어서,
Y가 n-프로필이고, R^2 가 사이클로프로필이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19.
제 4 항에 있어서,
Y가 n-프로필이고, R^2 가 에틸이고, R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고, R^4 가 메틸이고, R^6 이 트리플루오로메틸이며, R^7 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20.
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-이소프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-클로로-2-사이클로프로필-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]2-사이클로프로필-4-[(3,5-디클로로-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 3급-부틸 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르;
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리 플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 2-하이드록시-에틸 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르;
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르;
[2S,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-사이클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르; 및
[2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 프로필 에스테르 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물.

청구항 21.
제 1 항에 있어서,
R^2 가 β위치이고;
C^4 질소가 β위치이고;
R^1 이 W-X이고;
W가 카보닐 또는 티오카보닐이고;

X가 -O-Y-이고;
Y가 각각 독립적으로 Z 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고 또는 치환되지 않거나 Z로 일-치환되고, 이 때,
Z가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고,
상기 Z 치환기가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2가 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소가 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소가 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리가 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3이 Q-V이고, 이 때, Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^4가 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8이 함께 취해져 사이클로펜틸 또는 푸릴 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R^6 및 R^7, 또는 R^7 및 R^8에 의해 형성된 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되나(이 때, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 치환되지 않거나 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되거나, 또는 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않는다),
단, R^6, R^7 또는 R^8이 고리를 형성하지 않는 경우 수소인,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22.

제 1 항에 있어서,
R^2가 β위치이고;
C^4 질소가 β위치이고;
R^1이 W-Y이고;
W가 카보닐 또는 티오카보닐이고;
Y가 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알킬이 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고 또는 Z로 치환되지 않거나 일-치환되고, 이 때,
Z가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고,
상기 Z 치환기가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2가 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소가 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소가 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리가 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3이 Q-V이고, 이 때, Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^4가 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7이 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않는다)이거나, 또는 함께 취해져 사이클로펜틸 또는 푸릴 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R^6 및 R^7에 의해 형성된 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^5 및 R^8이 H인,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23.

삭제

청구항 24.

제 1 항에 있어서,
R^2가 β위치이고;
C^4 질소가 β위치이고;
R^1이 Z이고;

Z가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 이 때,
상기 Z 치환기가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^2가 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소가 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소가 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리가 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3이 Q-V이고, 이 때, Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^4가 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7이 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않는다)이거나, 또는 함께 취해져 사이클로펜틸 또는 푸릴 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R^6 및 R^7에 의해 형성된 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^5 및 R^8이 H인,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25.

제 1 항에 있어서,
R^2가 β위치이고;
C^4 질소가 β위치이고;
R^1이 W-Z이고;
W가 카보닐 또는 티오카보닐이고;
Z가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 이 때,
상기 Z 치환기가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^2가 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소가 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소가 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리가 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3이 Q-V이고, 이 때, Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^4가 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7이 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시(이 때, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않는다)이거나, 또는 함께 취해져 사이클로펜틸 또는 푸릴 고리를 형성하고, 이 때,
상기 R^6 및 R^7에 의해 형성된 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 하이드록시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^5 및 R^8이 H인,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26.

제 1 항에 있어서,
R^2가 β위치이고;
C^4 질소가 β위치이고;
R^1이 W-X이고;
W가 카보닐 또는 티오카보닐이고;
X가 -O-Y-이고;
Y가 각각 독립적으로 Z 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고, 또는 Z로 치환되지 않거나 일-치환되고, 이 때,
상기 Z가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고,

상기 Z 치환기가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기가 치환되지 않거나 1 내지 9개의 불소로 치환되고;
R^2가 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화 또는 불포화된 1 내지 4원 선형 또는 분지된 탄소 쇄(이 때, 연결 탄소 이외의 탄소가 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자로 대체되지 않거나 대체될 수 있고, 상기 탄소 원자가 치환되지 않거나 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소가 치환되지 않거나 옥소 또는 하이드록시로 일-치환된다)이거나, 또는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 티에닐이고, 이 때,
상기 R^2 고리가 치환되지 않거나 할로, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되고;
R^3이 Q-V이고, 이 때, Q가 (C_1-C_4)알킬이고, V가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, 이 때,
상기 V 고리가 치환되지 않거나 할로, (C_1-C_6)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_6)알콕시로 독립적으로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환되고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고;
R^4가 (C_1-C_4)알킬이고;
R^6 및 R^7 중 하나 이상이 (C_1-C_4)알콕시이고, R^6 및 R^7 중 하나 이상이 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시 치환기가 1 내지 9개의 불소를 갖거나 갖지 않고,
R^5 및 R^8이 H인,
화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27.
삭제

청구항 28.
삭제

청구항 29.
삭제

청구항 30.
삭제

청구항 31.
삭제

청구항 32.
삭제

청구항 33.
삭제

청구항 34.
삭제

청구항 35.
삭제

청구항 36.
삭제

청구항 37.
삭제

청구항 38.
삭제

청구항 39.
삭제

청구항 40.
삭제

청구항 41.
삭제

청구항 42.
삭제

청구항 43.
삭제

청구항 44.
삭제

청구항 45.
삭제

청구항 46.
삭제

청구항 47.
삭제
청구항 48.
삭제
청구항 49.
삭제
청구항 50.
삭제
청구항 51.
삭제
청구항 52.
삭제
청구항 53.
삭제
청구항 54.
삭제
청구항 55.
삭제