



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0079984
 (43) 공개일자 2009년07월22일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07C 13/38</i> (2006.01) <i>A61K 31/136</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/015</i> (2006.01) <i>A61P 25/28</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7011844
 (22) 출원일자 2007년11월07일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년06월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/023506
 (87) 국제공개번호 WO 2008/057575
 국제공개일자 2008년05월15일</p> <p>(30) 우선권주장
 11/936,016 2007년11월06일 미국(US)
 60/857,667 2006년11월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 도브 파마슈티칼 인코포레이티드
 미국 뉴저지주 08873 소머셋 피어스 스트리트 150</p> <p>(72) 발명자
 스콜닉 필
 미국 뉴저지 07020 에지워터 리버 로드-#에이 1225
 첸 쟁밍
 미국 뉴저지 08520 벨 미에이드 후드넷 레인 11
 양 지
 미국 뉴저지 08550 프린스턴 캔들우드 드라이브 3</p> <p>(74) 대리인
 박장원</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 신규 아틸비시클로[3.1.0]핵실아민 및 이의 제조 및 사용을 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

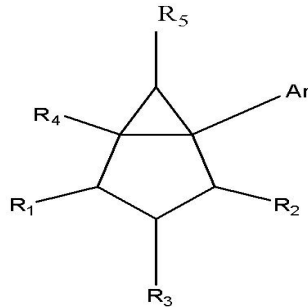
본 발명은 신규 아틸비시클로[3.1.0]핵실아민과 이들 화합물의 관련된 제조 방법 및 이들 화합물을 제조하기 위한 중간체와, 우울증 및 불안 장애를 포함하나, 이에 한정되지는 않는 중추 신경계 (CNS) 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 이들 화합물을 사용하는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

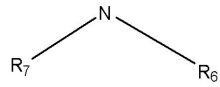
청구항 1

다음 화학식 1의 화합물과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물.

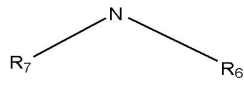
[화학식 1]



상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,



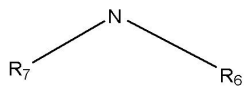
R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 또는 [여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 및 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐, C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택되는데,



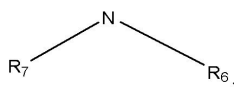
다만 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅ 중 단지 1개는 반드시 이어야 한다.

청구항 2

제1항에 있어서, Ar는 4-메틸페닐 또는 3,4-디클로로페닐이고, R₄ 및 R₅는 수소이며, R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로



수소, 또는 [여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 메틸로부터 선택된다]이고, 다만



R₁, R₂ 및 R₃ 중 단지 1개는 반드시 인 것인 화합물.

청구항 3

1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N*-메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-1-*p*-톨릴비시클

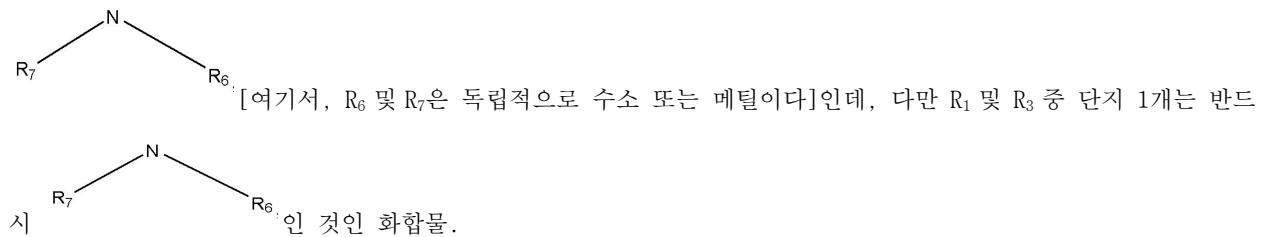
로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N*-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N,N*-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N*-메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N,N*-디메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N*-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N,N*-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 5-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N*-메틸-5-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-5-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-*N*-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 및 5-(3,4-디클로로페닐)-*N,N*-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 제2항 기재의 화합물과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Ar는 나프틸기이고, R₂, R₄ 및 R₅는 수소이며, R₁ 및 R₃은 독립적으로 수소 또는



청구항 6

N-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N,N*-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N*-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N*-메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N*-메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 제5항 기재의 화합물과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물.

청구항 7

제6항에 있어서, *N*-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, *N*-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, *N,N*-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제1항에 기재된 화합물의 유효 치료량과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 비히클을 함유하는 의약 조성물.

청구항 11

제3항에 기재된 화합물의 유효 치료량과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 비히클을 함유하는 의약 조성물.

청구항 12

제6항에 기재된 화합물의 유효 치료량과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 비히클을 함유하는 의약 조성물.

청구항 13

실질적으로 대응하는 (-) 에난티오머가 존재하지 않는 것인 제1항 기재의 화합물의 단리된 (+) 에난티오머.

청구항 14

실질적으로 대응하는 (+) 에난티오머가 존재하지 않는 것인 제1항 기재의 화합물의 단리된 (-) 에난티오머.

청구항 15

1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N*-메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N*-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N,N*-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N*-메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N,N*-디메틸-1-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N*-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-*N,N*-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 5-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N*-메틸-5-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-5-*p*-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-*N*-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 및 5-(3,4-디클로로페닐)-*N,N*-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 부형제를 함유하는, 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민으로부터 선택된 바이오제닉 아민 신경 전달 물질 1종 이상의 세포내 흡수를 억제하는 데 유효한 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 세포내 흡수는 포유류 세포 또는 조직 내에서 억제되는 것인 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 17

N-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N,N*-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N*-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, *N*-메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N,N*-디메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, *N*-메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 및 *N,N*-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 부형제를 함유하는, 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌, 및 도파민으로부터 선택되는 바이오제닉 아민 신경 전달 물질 1종 이상의 세포내 흡수를 억제하는 데 유효한 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 세포내 흡수는 포유류 세포 또는 조직 내에서 억제되는 것인 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 19

중추 신경계 (CNS) 질환을 치료 또는 예방, 또는 CNS 질환과 관련된 징후 1가지 이상을 완화하기에 충분한 유효량의 제3항 또는 제6항 기재의 화합물을 포유류 객체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류 객체 내의 CNS 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 CNS 질환은 우울증인 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 CNS 질환은 불안 장애인 것인 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 CNS 질환은 주의력 결핍 장애인 것인 방법.

청구항 23

중추 신경계 (CNS) 질환을 치료 또는 예방, 또는 CNS 질환과 관련된 징후 1가지 이상을 완화하기에 충분한 유효량의 제11항, 제12항, 제15항, 또는 제17항 기재의 화합물을 포유류 객체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류 객체 내의 CNS 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 CNS 질환은 우울증인 것인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 CNS 질환은 불안 장애인 것인 방법.

청구항 26

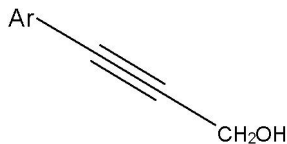
제23항에 있어서, 상기 CNS 질환은 주의력 결핍 장애인 것인 방법.

청구항 27

(a) 다음 화학식 (i)의 화합물

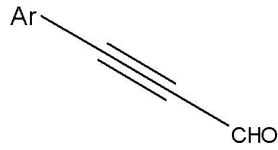


{상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이다}을 프로파르길 알콜과 커플링하여, 다음 화학식 (ii)의 화합물



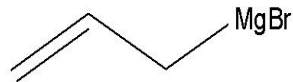
을 생성시키는 단계와,

(b) 상기 화학식 (ii)의 화합물을 산화시켜, 다음 화학식 (iii)의 화합물

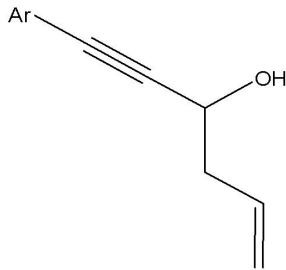


을 생성시키는 단계와,

(c) 상기 화학식 (iii)의 화합물을 다음 화학식의 화합물

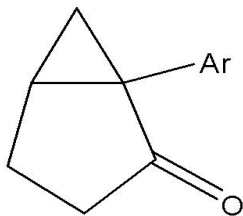


과 반응시켜, 다음 화학식 (iv)의 화합물



을 생성시키는 단계와,

(d) 상기 화학식 (iv)의 화합물을 아실화 반응에 이어 고리화 반응 및 탈보호시켜 다음 화학식 (v)의 화합물

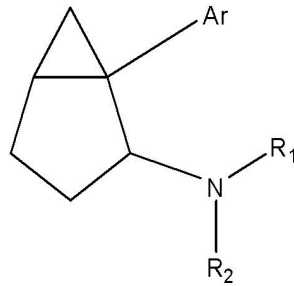


을 생성시키는 단계와,

(e) 상기 화학식 (v)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다}와 반응시켜 화학식 (v)의 화합물을 환원 아민화 반응시켜, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하는 단계

를 포함하는, 다음 화학식 2의 아릴비시클로[3.1.0]아민의 제조 방법.

[화학식 2]



상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다.

청구항 28

제27항에 있어서,

(f) 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

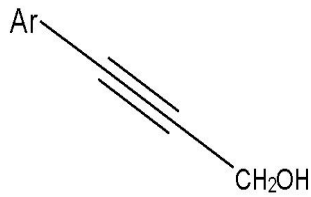
청구항 29

(a) 다음 화학식 (i)의 화합물



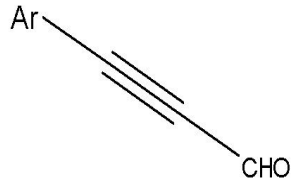
{상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]

이다}을 프로파르길 알콜과 커플링하여, 다음 화학식 (ii)의 화합물



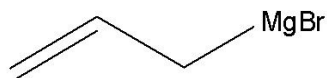
을 생성시키는 단계와,

(b) 상기 화학식 (ii)의 화합물을 산화시켜, 다음 화학식 (iii)의 화합물

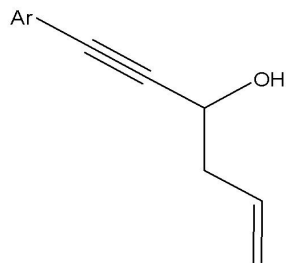


을 생성시키는 단계와,

(c) 상기 화학식 (iii)의 화합물을 다음 화학식의 화합물

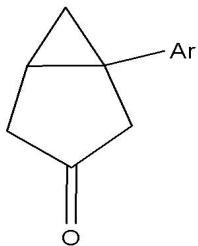


과 반응시켜, 다음 화학식 (v)의 화합물



을 생성시키는 단계와,

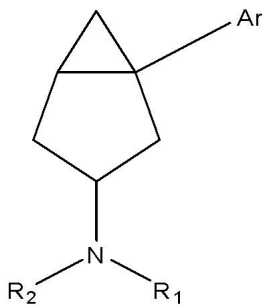
(d) 상기 화학식 (v)의 화합물을 고리화 반응시켜, 다음 화학식 (vi)의 화합물



를 생성시키는 단계와,

(e) 상기 화학식 (vi)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수

소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다}와 반응시켜 화학식 (vi)의 화합물을 환원 아민화 반응시켜, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하는 단계를 포함하는, 다음 화학식 3의 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민의 제조 방법을 [화학식 3]



상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다.

청구항 30

제29항에 있어서,

(f) 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

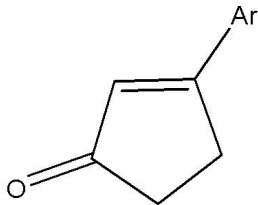
청구항 31

(a) 다음 화학식 (i)의 화합물



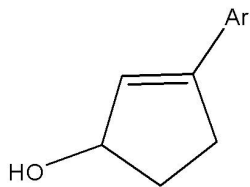
{상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐,

C₂₋₈ 알킬닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다] 이고, X는 Br 또는 I이다}을 3-메톡시-2-시클로펜텐-1-온과 커플링하여, 다음 화학식 (vii)의 화합물



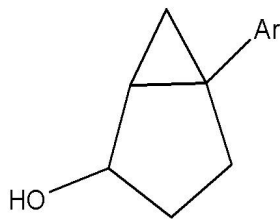
을 생성시키는 단계와,

(b) 상기 화학식 (vii)의 화합물을 환원시켜, 다음 화학식 (viii)의 화합물



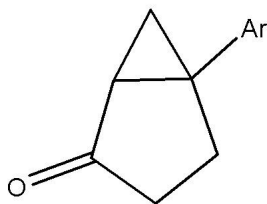
을 생성시키는 단계와,

(c) 상기 화학식 (viii)의 화합물을 시클로프로판화하여, 다음 화학식 (ix)의 화합물



을 생성시키는 단계와,

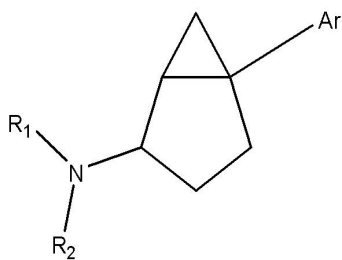
(d) 상기 화학식 (ix)의 화합물을 산화시켜, 다음 화학식 (x)의 화합물



를 생성시키는 단계와,

(e) 상기 화학식 (x)의 화합물을 NHR₁R₂ {여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수

소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다}와 반응시켜 화학식 (vi)의 화합물을 환원 아민화 반응시켜, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하는 단계를 포함하는, 다음 화학식 4의 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민의 제조 방법.
[화학식 4]



상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택된다.

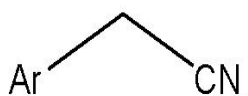
청구항 32

제31항에 있어서,

(f) 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

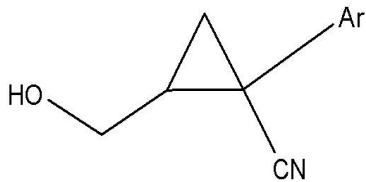
청구항 33

(a) 다음 화학식 (xi)의 화합물

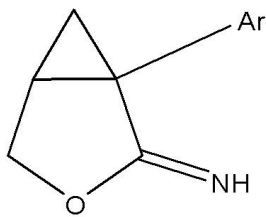


{상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐,

C₂₋₈ 알킬닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이다)을 에피클로히드린 또는 이의 에난티오머와 반응시켜, 다음 화학식 (xii)의 화합물,

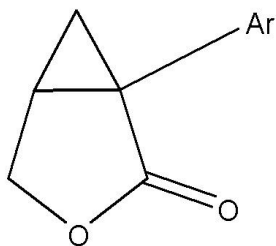


또는 이의 에난티오머 또는 부분 입체 이성질체, 또는 다음 화학식 (xiii)의 화합물



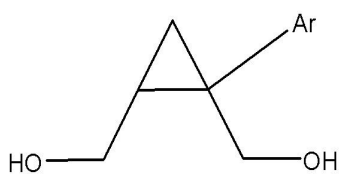
을 생성시키는 단계와,

(b) 상기 화학식 (xii)의 화합물, 또는 이의 에난티오머 또는 부분 입체 이성질체, 또는 화학식 (xiii)의 화합물을 가수 분해 및 고리화 반응시켜, 다음 화학식 (xiv)의 화합물



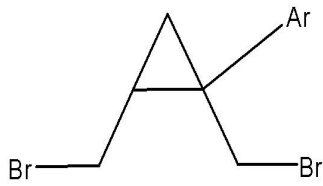
을 생성시키는 단계와,

(c) 상기 화학식 (xiv)의 화합물을 환원시켜, 다음 화학식 (xv)의 화합물



을 생성시키는 단계와,

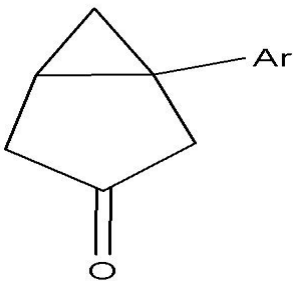
(d) 상기 화학식 (xv)의 화합물을 브롬화시켜, 다음 화학식 (xvi)의 화합물



를 생성시키는 단계와,

(e) 상기 화학식 (xvi)의 화합물을 $K_2Fe(CO)_4$ 와 반응시켜 다음 화학식 (vi)

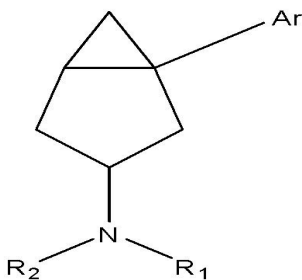
의 화합물



을 생성시키는 단계와,

(f) 상기 화학식 (vi)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다}와 반응시켜 상기 화학식 (vi)의 화합물을 환원 아민화 반응시켜 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 생성시키는 단계를 포함하는, 다음 화학식 3의 화합물의 제조 방법.

[화학식 3]



상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,

-NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택된다.

청구항 34

제33항에 있어서,

(g) 아릴비시클로 [3.1.0]헥실아민을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 35

다음 화합물들, 즉 N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 및 (1R,3R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물.

청구항 36

제35항에 기재된 화합물의 유효 치료량과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 비히클을 함유하는 의약 조성물.

청구항 37

N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-

메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민,
 N,N-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 및 (1R,3R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 부형제를 함유하는, 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민으로부터 선택되는 바이오제닉 아민 신경 전달 물질 1종 이상의 세포내 흡수를 억제하는 데 유효한 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 세포내 흡수는 포유류 세포 또는 조직 내에서 억제되는 것인 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 39

N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 5-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N,N-디메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 및 N,N-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물.

청구항 40

제39항에 기재된 화합물의 유효 치료량과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 비히클을 함유하는 의약 조성물.

청구항 41

N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 1-(3,4-디클로로페닐)-N,N-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N,N-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, N-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, 5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, N-메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민, 및 N,N-디메틸-5-p-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 부형제를 함유하는, 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민으로부터 선택되는 바이오제닉 아민 신경 전달 물질 1종 이상의 세포내 흡수를 억제하는 데 유효한 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 세포내 흡수는 포유류 세포 또는 조직 내에서 억제되는 것인 신경 생물학적으로 활성인

조성물.

청구항 43

(1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 및 (1R,3R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물과, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭 및 이들의 혼합물.

청구항 44

(1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1S,5S)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민, (1R,3S,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 및 (1R,3R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물과, 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 부형제를 함유하는, 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민으로부터 선택된 바이오제닉 아민 신경 전달 물질 1종 이상의 세포내 흡수를 억제하는 데 유효한 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 세포내 흡수는 포유류 세포 또는 조직 내에서 억제되는 것인 신경 생물학적으로 활성인 조성물.

청구항 46

중추 신경계 (CNS) 질환을 치료 또는 예방, 또는 CNS 질환과 관련된 징후 1가지 이상을 완화하기에 충분한 유효량의 제37항, 제41항, 또는 제44항 기재의 화합물을 포유류 객체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류 객체에서의 CNS 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 CNS 질환은 우울증인 것인 방법.

청구항 48

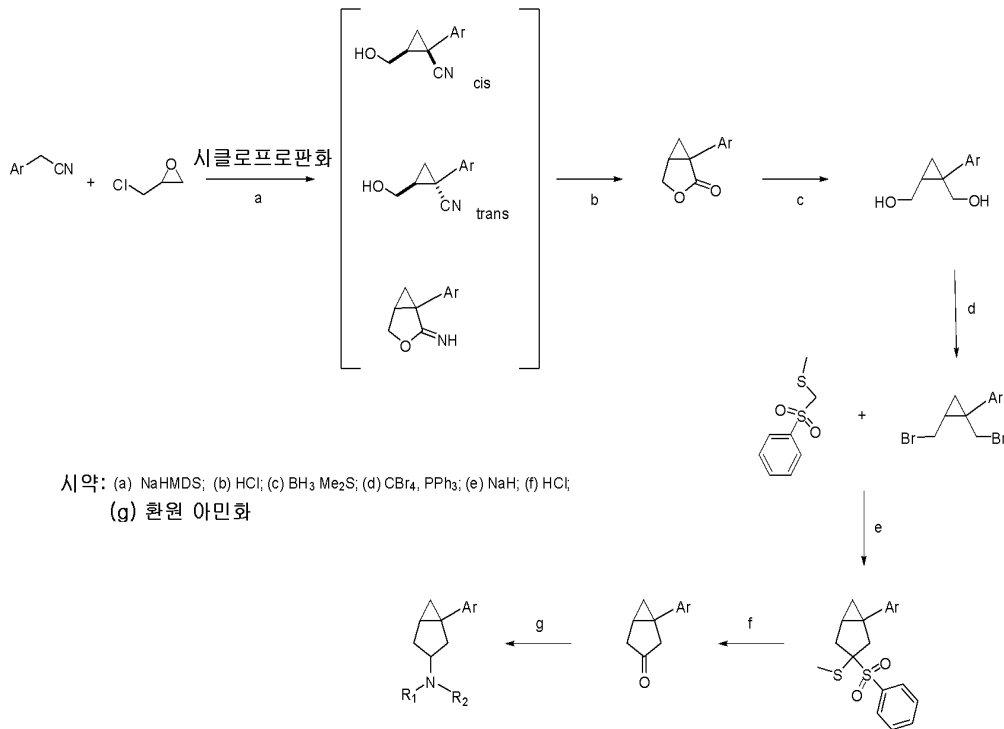
제46항에 있어서, 상기 CNS 질환은 불안 장애인 것인 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 CNS 질환은 주의력 결핍 장애인 것인 방법.

청구항 50

다음 반응식



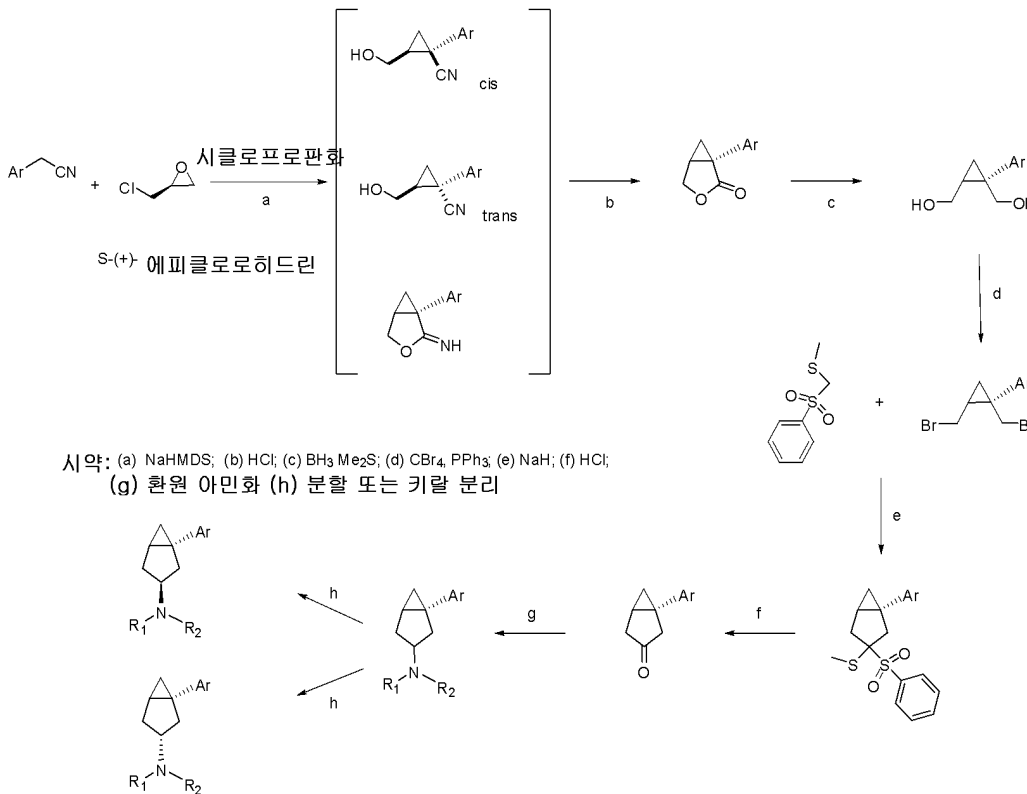
또는, 균등한 반응식에 따르는 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 제조 방법으로서, 상기 균등한 반응식에서 상기 (a) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 시클로프로판화 단계이고, (b) 단계는 적당한 산성 조건하에 수행되는 가수 분해 및 고리화 반응을 포함하며, (c) 단계는 적당한 환원제를 사용하는 임의의 환원 단계이고, (d) 단계는 적당한 할로젠화제를 사용하는 할로젠화 단계이며, (e) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 알킬화 단계이고, (f) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 가수 분해 단계이며, (g) 단계는 적당한 아민을 사용하는 임의의 환원적 아민화 단계이고,

상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택되는 것인, 1-아릴 비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 제조 방법.

청구항 51

다음 반응식



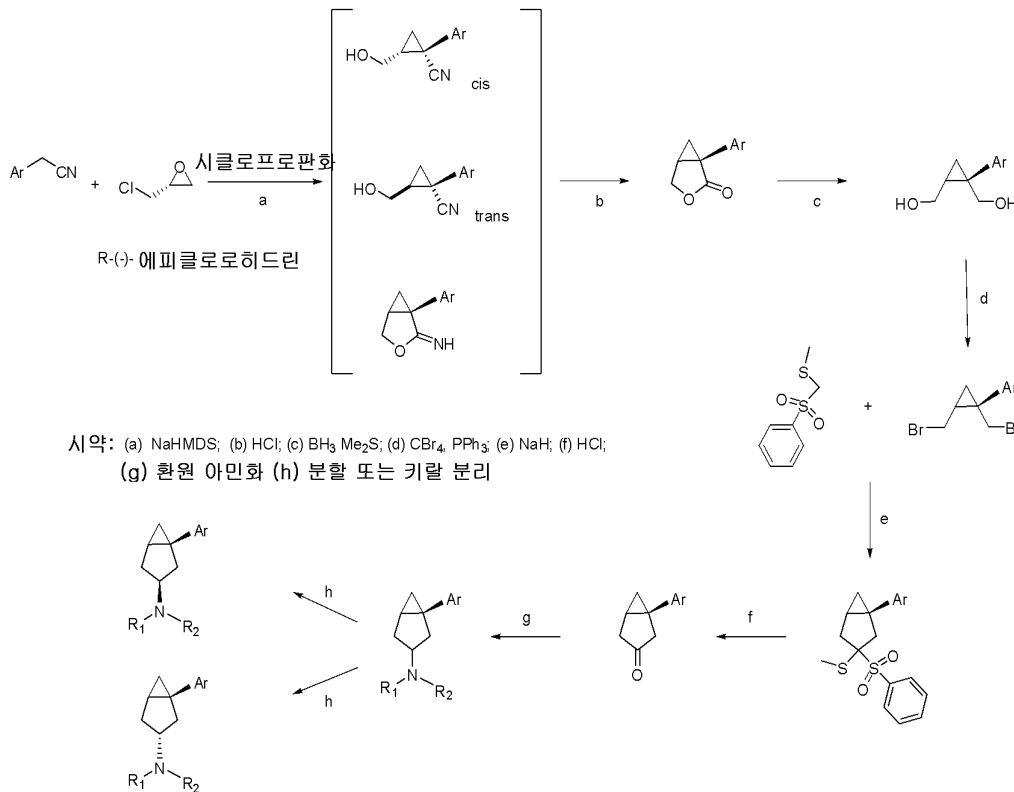
또는, 균등한 반응식에 따르는 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 제조 방법으로서, 상기 균등한 반응식에서 상기 (a) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 시클로프로판화 단계이고, (b) 단계는 적당한 산성 조건하에 수행되는 가수 분해 및 고리화 반응을 포함하며, (c) 단계는 적당한 환원제를 사용하는 임의의 환원 단계이고, (d) 단계는 적당한 할로젠화제를 사용하는 할로젠화 단계이며, (e) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 알킬화 단계이고, (f) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 가수 분해 단계이며, (g) 단계는 적당한 아민을 사용하는 임의의 환원 아민화 단계이고, (h) 단계는 임의의 적당한 분할 또는 키랄 분리 방법이며,

상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택되는 것인, 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 제조 방법.

청구항 52

다음 반응식



또는, 균등한 반응식에 따르는 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 제조 방법으로서, 상기 균등한 반응식에서 상기 (a) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 시클로프로판화 단계이고, (b) 단계는 적당한 산성 조건하에 수행되는 가수 분해 및 고리화 반응을 포함하며, (c) 단계는 적당한 환원제를 사용하는 임의의 환원 단계이고, (d) 단계는 적당한 할로젠화제를 사용하는 할로젠화 단계이며, (e) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 알킬화 단계이고, (f) 단계는 염기성 조건하에 수행되는 임의의 가수 분해 단계이며, (g) 단계는 적당한 아민을 사용하는 임의의 환원 아민화 단계이고, (h) 단계는 임의의 적당한 분할 또는 키랄 분리 방법이며,

상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 균으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택되는 것인, 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 제조 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민, 이의 제조 방법 및 신경정신과적 질환을 비롯한 중추신경계(CNS)의 질환을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 모노아민 재흡수 억제제는 모노아민계 신경 전달 물질, 즉 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민의 세포외 수준을 증가시킴으로써, 세포 외부의 신경화학적 변화를 일으켜 궁극적으로는 목적하는 CNS 치료 효과를 유도한다 (Bymaster *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 27:699-711. (2002); Richelson, *J. Clin. Psychiatry*. 64:5-12. (2003)). 이들 재흡수 억제제는 불안 및 우울증에서부터 섭식 장애와 약물 또는 알코올 중독에 이르는 광범위한 신경정신과적 질환에서의 의약으로서 사용하는 데 있어 잠재성이 있다. 그 중 하나의 용도는 항우울제로서 사용되는 것이다. 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 예컨대 플루옥세틴 (fluoxetine) (Prozac[®]) 및 세르트랄린 (sertraline) (Zoloft[®])과, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRIs), 예컨대, 벤라팍신 (venlafaxine)(Effexor[®]), 및 둘록세틴 (duloxetine) (Cymbalta[®])은 우울증과 불안 장애를 치료하는 데 널리 사용되어 왔다. 전임상적 및 임상적 연구 결과로부터 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민의 재흡수를 동시에 억제하는 것이 단일 또는 이중 재흡수 억제제를 사용하는 것보다 더 나은 효과를 보일 수 있다는 것을 나타내어 주는 증거들이 점점 나타나고 있다 (Skolnick, *J. Clin. Psychiatry*. 63 (suppl. 2): 19-23. (2002)). 이러한 맥락에서, "광범위한 (broad spectrum)" 모노아민 재흡수 억제능이 있는 화합물은 세로토닌 및/또는 노르에피네프린의 단일 또는 이중 재흡수를 억제하는 약제를 비롯하여 기존에 사용 가능하였던 항우울제보다 항우울 활성 면에서 더욱 신속한 개시 (onset) 및/또는 더 높은 효능을 나타낼 수 있다 (Skolnick *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 461:99 (2003); Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A., Beer, B., and Lippa, A.S.: "Broad spectrum" antidepressants: Is more better for the treatment of depression? *Life Sci.*, 73: 3175-3179, 2003).

<3> 기존에 알려져 있는 "광범위한 활성의 항우울제"는 그 사용 가능성이 제한되어 있고 잘 이해하기 힘들다는 점에서, 해당 기술 분야에서는 우울증 및 불안 등의 신경정신과적 질환을 비롯한 중추신경계 (CNS)의 질환에 관련되어 있는 여러 가지 바이오제닉 (biogenic) 아민의 재흡수를 억제하기 위한 다중 재흡수 억제능이 있는 약물을 추가로 확인할 필요가 존재한다.

<4> 그러므로, 본 발명의 목적은 CNS 질환에 관련되어 있는 1가지 또는 여러 가지 바이오제닉 아민의 재흡수를 억제할 수 있는 활성이 있는 신규 화합물과, 그리고 우울증 및 불안을 비롯한 CNS 질환을 치료 및 관리하기 위한 관련 화합물 및 방법들을 제공하는 것이다.

발명의 요약

<6> 그러므로, 본 발명의 목적은 CNS 질환과 관련되어 있는 여러 가지 바이오제닉 아민의 재흡수를 억제할 수 있는 신규 화합물과, 우울증 및 불안 장애를 비롯한 CNS 질환을 치료 및 관리하기 위한 관련 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

<7> 본 발명의 또다른 목적은, 치료제로서 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하고 선택하는 것이다.

<8> 본 발명의 또다른 목적은 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민과 관련 화합물을 제조하기 위하여 유용한 신규 합성 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

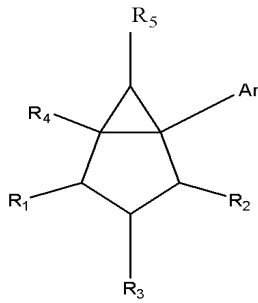
<9> 본 발명의 또다른 목적은 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민 조성물과, 1종 이상의 바이오제닉 아민의 수송을 조절함으로써, CNS 질환을 치료 또는 관리하는 데 유용한 방법, 예컨대 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 및/또는 도파민의 재흡수를 동시에 억제 또는 차단하는 방법을 제공하는 것이다.

<10> 본 발명은 바이오제닉 아민 수송을 조절하기 위한 예상치 못했던 활성을 보유하는 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제공함으로써 이러한 목적들을 달성하며, 또다른 목적 및 이점들을 만족시킨다.

<11> 본 발명의 특정한 실시 상태에 있어서, 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민은 나프틸기로 치환된 것이 제공된다.

<12> 예시적인 실시 상태에 있어서, 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민은 다음의 화학식 1의 화합물, 이것의 에난티오머 및 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제공된다.

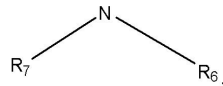
화학식 1



<13>

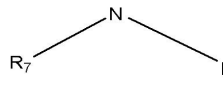
<14> 상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

<15>



R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 또는 R₆, R₇인데, 여기서 R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 및 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐, C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택되는데,

<16>



다만 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅ 중 단지 1개는 반드시 R₆, R₇이어야 한다.

<17>

본 발명의 유용한 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민으로는 본 명세서에 기재된 치환된 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민 화합물을 비롯하여, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 또는 이들의 혼합물이 있다.

<18>

본 발명은 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하기 위한 신규 중간체 화합물을 형성하는 합성 방법을 비롯하여, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민의 신규 제조 방법을 제공한다. 관련된 실시 상태에 있어서, 본 발명은 생물학적으로 활성인 조성물 및/또는 치료용 조성물에 사용하기에 유용한 신규 화합물을 생성시키기 위한, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민의 신규 제조 방법을 제공한다.

<19>

또 한가지의 실시 상태에 있어서, 본 발명은 바이오제닉 아민 수송을 억제하거나 그렇지 않으면 조절하는 약제를 사용하여 치료할 수 있는 포유류에서, 폭넓은 중증 신경질환 또는 정신과적 질환을 비롯한 중추신경계 (CNS)의 질환을 치료하기 위한 의약 조성물 및 방법을 제공한다.

<20>

전술한 본 발명의 목적, 그 밖의 목적, 특징, 관점 및 장점은 아래의 발명의 상세한 설명에 자세히 예를 들어 설명한다.

발명의 상세한 설명

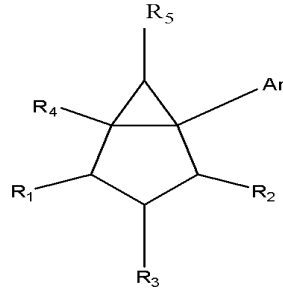
<21>

본 발명은 신경정신과적 질환을 비롯한, 폭넓은 중추신경계 (CNS) 질환을 치료 및 관리하기 위한 치료제로서 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제공함으로써 이러한 요구들과 추가의 목적 및 장점들을 만족시킨다. 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하여 치료하게 되는 CNS 질환은, 목적하는 CNS 질환에 연관되어 있는 여러 가지 바이오제닉 아민의 재흡수를 억제함으로써 이러한 질환 및/또는 관련 증후를 치료, 예방 및/또는 경감시키게 되는

데, 여기서 재흡수 억제제의 대상이 되는 바이오제닉 아민은 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 및/또는 도파민으로부터 선택된다. 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 신규 화합물은 우울증이나 불안 장애 등의 신경정신과적 질환을 치료하기에 유효한 조성물 및 방법에 사용된다.

<22> 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은 다음 화학식 1의 화합물, 이것의 에난티오머 및 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

<23> [화학식 1]

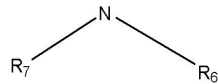


<24>

<25> 상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

<26>

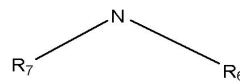
R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 또는



인데, 여기서 R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 및 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐, C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택되는데,

<27>

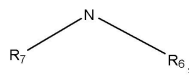
다만 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅ 중 단지 1개는 반드시



이어야 한다.

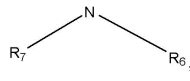
<28>

특정 실시 상태에 있어서, Ar는 4-메틸페닐 또는 3,4-디클로로페닐이고, R₄ 및 R₅는 수소이며, R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소 또는



[여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다]이고, 다만

R₁, R₂, 및 R₃ 중 단지 1개는 반드시

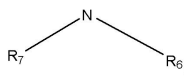


이어야 한다.

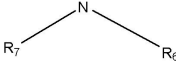
<29>

또 한가지의 실시 상태에 있어서, Ar는 나프틸기이고, R₂, R₄ 및 R₅는 수소이며, R₁ 및 R₃은 독립적으로 수소 또

는



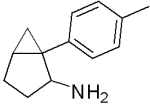
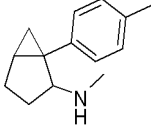
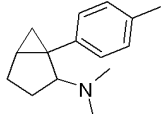
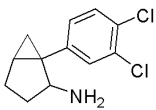
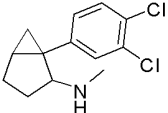
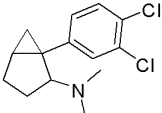
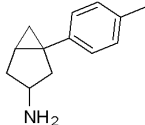
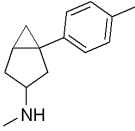
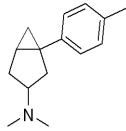
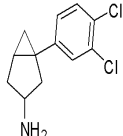
[여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택된다]인데, 다만 R₁ 및 R₃ 중 단지

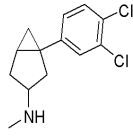
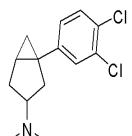
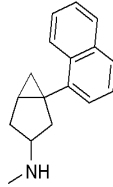
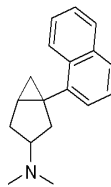
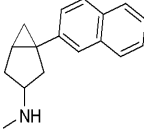
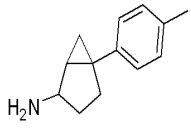
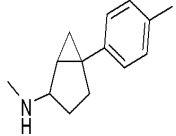
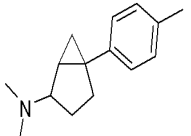
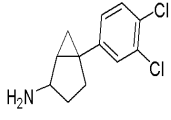
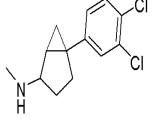
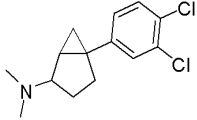
1개는 반드시  이어야 한다.

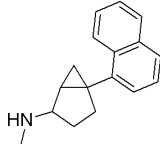
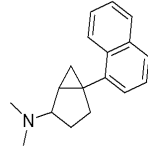
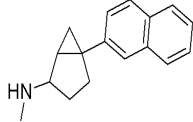
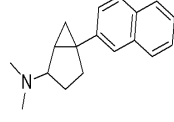
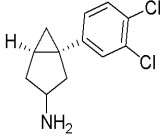
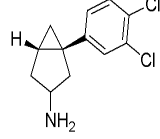
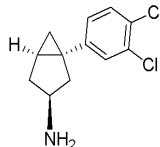
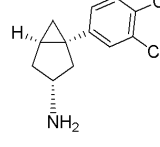
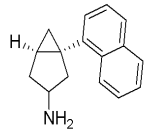
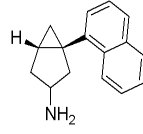
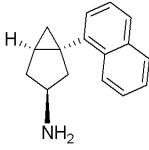
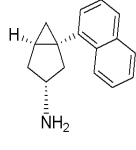
<30> 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명은 아릴 고리 상에서 치환되거나 치환되지 않은 신규 아릴비시클로 [3.1.0]헥실아민의 집합체를 제공한다. 본 발명의 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민에는 다음의 예시적인 화합물이 있는데, 이들은 본 발명의 예시적인 실시 상태로서 제조되어 본 발명의 특징을 가지는 예시적인 화합물들이다 (표 1).

표 1

<31>

 <p>1-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p><i>N</i>-메틸-1-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p><i>N,N</i>-디메틸-1-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p>1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p>1-(3,4-디클로로페닐)-<i>N</i>-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p>1-(3,4-디클로로페닐)-<i>N,N</i>-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p>1-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p><i>N</i>-메틸-1-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>
 <p><i>N,N</i>-디메틸-1-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>

 <p>1-(3,4-디클로로페닐)-<i>N</i>-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>1-(3,4-디클로로페닐)-<i>N,N</i>-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>
 <p><i>N</i>-메틸-1-(나프탈렌-1일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p><i>N,N</i>-디메틸-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>
 <p><i>N</i>-메틸-1-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>5-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p><i>N</i>-메틸-5-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p><i>N,N</i>-디메틸-5-<i>p</i>-톨릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p>5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p>5-(3,4-디클로로페닐)-<i>N</i>-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p>5-(3,4-디클로로페닐)-<i>N,N</i>-디메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	

 <p><i>N</i>-메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p><i>N,N</i>-디메틸-5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p><i>N</i>-메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>	 <p><i>N,N</i>-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민</p>
 <p>(1<i>R</i>,5<i>R</i>)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>(1<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>
 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>R</i>)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>
 <p>(1<i>R</i>,5<i>R</i>)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>(1<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>
 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>R</i>)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민</p>

<32>

표 1에 나타난 화합물은 예시적인 것이고, 아릴 치환체를 포함하는 변형은 다른 치환체를 포함하도록 변형시킬 수 있으며, 본 명세서에 기재된 바와 같은 질소 원자 상의 치환체와 함께, 또는 그러한 질소 원자상의 치환체 없이, 다른 치환체를 포함할 수 있으며 (즉, 아릴 고리 상에 3개 또는 그 이상의 치환체), 이로 인해 CNS 질환 (우울증 및 불안 장애 등의 광범위한 신경정신과적 질환을 포함)을 치료하기 위한 본 발명의 범위내에 포함되는 추가의 화합물을 생성한다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명은 질소 원자 상에 치환체가 있거나 없이, 아릴 고리 상에 여러개 치환된 (예를 들어, 여러개의 클로로 치환으로 설명) 신규 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-

3-아민의 예시적인 집합체를 제공한다. 또 한가지 예에 있어서, 본 발명의 질소 원자 상에 치환체가 있거나 없이, 아릴 고리 상에 여러개 치환된 (예를 들어, 여러개의 클로로 치환으로 설명) 신규 5-아릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 예시적인 집합체를 제공한다. 또 한가지 예에 있어서, 본 발명은 질소 원자 상에 치환체가 있거나 없이, 아릴 고리 상에 여러개 치환된 (예를 들어, 여러개의 클로로 치환으로 설명) 신규 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 예시적인 집합체를 제공한다. 또한 본 발명의 유용한 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민에는 본 명세서에 기재된 치환된 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민 화합물을 비롯하여, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에난티오머, 폴리모르프, 용매화물, 수화물 또는 프로드럭 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

<33> 본 발명의 관련된 측면에 있어서, 본 명세서에 기재된 신규 화합물의 키랄 대칭 구조를 갖는 에난티오머 형태가 제공되며, 이들은 CNS 질환을 치료하기 위한 또 하나의 약물 후보자가 된다. 특정한 실시 상태에 있어서, 본 발명은 라세미체 및 분할된 (resolved) 형태와 이들의 혼합물을 비롯하여, 본 명세서에 기재된 화합물의 에난티오머, 부분 입체 이성질체 및 기타 입체 이성질체 형태를 제공한다. 각 에난티오머는 이 기술 분야의 숙련자들에게 익히 알려져 있는 방법에 따라서 분리 (또는 단리)해 낼 수 있다. 다른 실시 상태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 에난티오머, 부분 입체 이성질체 및 기타 입체 이성질체는 대응하는 에난티오머, 부분 입체 이성질체 및 입체 이성질체를 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2% 이하 또는 약 1% 이하 함유한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합이나 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우에는, 별달리 언급하지 않는 한, 본 발명은 E 및 Z 기하학적 이성질체를 모두 포함하는 것이다. 모든 토도머도 역시 본 발명에 포함된다.

<34> 전술한 바와 같이, 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 첨가염 및 염기 첨가염을 제공한다. 적합한 산 첨가염은 비독성 염을 형성하는 산으로 형성되는데, 그러한 것들로는 예컨대 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 황산염, 황산수소염, 질산염, 인산염 및 수소인산염이 있다. 약학적으로 허용 가능한 산첨가 염의 예에는 무기산 첨가염 및 유기산 첨가염이 있다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염에는 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등의 금속염과, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리토금속염과, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피롤린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등의 유기 아민염과, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 만델레이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 포르메이트 등의 유기산염과, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등의 술포네이트 등과, 아르지네이트, 아스파르지네이트, 글루타메이트, 타르트레이트, 글루코네이트 등의 아미노산 염이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적합한 염기염은 비독성염을 형성하는 염기로부터 형성되는데, 이러한 것들로는 알루미늄염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 칼륨염, 나트륨염, 아연염 및 디에탄올아민염이 있다.

<35> 다른 한 가지 자세한 실시 상태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물의 프로드럭을 제공한다. 프로드럭은 생체내에서 활성 모(母)약물을 방출시키는 공유 결합되어 있는 임의의 캐리어인 것으로 간주된다. 프로드럭의 예로는 치환체로서 하이드록시알킬이나 아미노알킬을 함유하는 본 발명의 화합물의 에스테르 또는 아마이드가 있다. 이들은 이러한 화합물을 숙신산 무수물 등의 무수물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

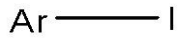
<36> 본 명세서에 기재된 발명은 본 명세서에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물도 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 산물들은 투여된 화합물이 주로 효소 반응에 의하여 산화, 환원, 가수 분해, 아마이드화, 에스테르화 되는 것 등으로부터 유래할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이의 대사 산물을 생성시키기에 충분한 기간 동안 포유류와 접촉시키는 것을 포함하는 과정에 의하여 생성되는 화합물도 포함한다. 이러한 생성물은 보통 본 발명의 화합물을 방사능 표지하는 것과, 이를 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 사람 등의 동물에 검출가능한 양으로 비경구 투여하는 것과, 대사 반응이 일어날 수 있는 충분한 시간 동안 둔 후, 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 시료로부터 투여한 화합물의 전환 산물을 분리 (단리)해 내는 것에 의하여 확인한다.

<37> 본 명세서에 기재된 본 발명은 원자량 또는 원자 번호가 상이한 원자로 1개 이상의 원자를 치환하는 것에 의하여 동위 원소로 표지된 본 명세서에 기재된 화합물도 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 기재된 화합물에 도입될 수 있는 동위 원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위 원소, 예컨대 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 및 ³⁶Cl이 있다.

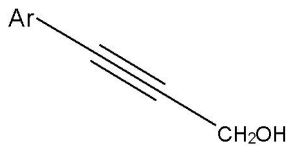
<38> 본 발명의 화합물은 이 기술 분야의 숙련자들에게 알려져 있는 방법을 사용하여 제조할 수 있고, 다른 실시 상태에 있어서는, 본 명세서에 기재된 신규의 합성 방법과 본 명세서에 예시된 중간체 화합물을 함께 사용하는 것도 본 발명의 범위에 포함된다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비롯하여 다른 종류의 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하기 위한 신규 방법 및 조성물 역시 제공한다.

<39> 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명은

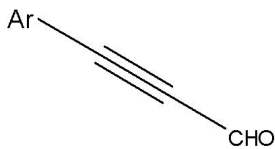
<40> (a) 다음 화학식 (i)의 화합물



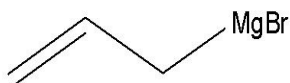
<41> {상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플
<42> 루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐,
<43> C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알
<44> 킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일,
<45> 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으
<46> 로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]
<47> 이다}과 프로파르길 알콜을 커플링하여, 다음 화학식 (ii)의 화합물
<48>



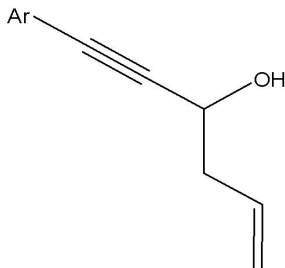
<49> 을 생성시키는 단계와,
<50> (b) 상기 화학식 (ii)의 화합물을 산화시켜, 다음 화학식 (iii)의 화합물
<51>



<52> 을 생성시키는 단계와,
<53> (c) 상기 화학식 (iii)의 화합물을 다음 화학식의 화합물
<54>

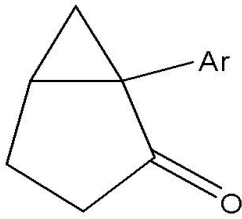


<55> 과 반응시켜, 다음 화학식 (iv)의 화합물
<56>



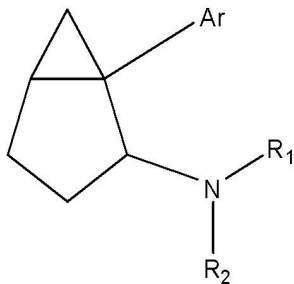
<57> 을 생성시키는 단계와,
<58>

<59> (d) 상기 화학식 (iv)의 화합물을 아실화 반응에 이어 고리화 반응 및 탈보
 <60> 호시켜 다음 화학식 (v)의 화합물



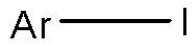
<61> 을 생성시키는 단계와,
 <62> (e) 상기 화학식 (v)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수
 <63> 소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된
 <64> C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아
 <65> 노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할
 <66> 로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로
 <67> 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이
 <68> 다]로부터 선택된다}와 반응시켜 화학식 (v)의 화합물을 환원 아민화 반응
 <69> 시켜, 아릴비시클로[3.1.0]헥살아민을 제조하는 단계
 <70> 를 포함하는, 다음 화학식 2의 아릴비시클로[3.1.0]아민의 제조 방법을 제공한다.
 <71>

화학식 2

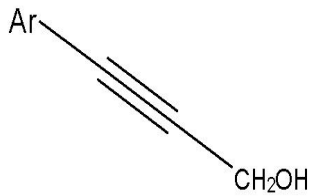


<72> 상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,
 <73> $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 할로(C_{1-8})알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C_{3-8} 시클
 로알킬, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알콕시(C_{1-3})알킬, 카르복시(C_{1-3})알킬, C_{1-3} 알카노일, 할로(C_{1-3})알콕실, C_{1-8} 알킬아미
 노 및 디(C_{1-8})알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은
 것이다]이고,
 <74> R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된 C_{1-10} 알킬,
 C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕
 시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적
 으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다.
 <75> 또 한가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은

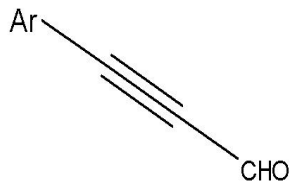
<76> (a) 다음 화학식 (i)의 화합물



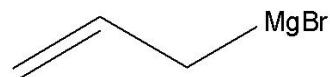
<77> {상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플
<78> 루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐,
<79> C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알
<80> 킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일,
<81> 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으
<82> 로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]
<83> 이다}을 프로파르길 알콜과 커플링하여, 다음 화학식 (ii)의 화합물
<84>



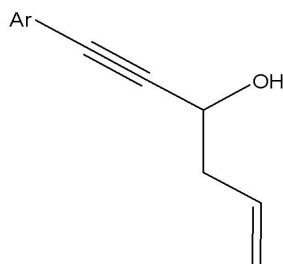
<85> 을 생성시키는 단계와,
<86> (b) 상기 화학식 (ii)의 화합물을 산화시켜, 다음 화학식 (iii)의 화합물
<87>



<88> 을 생성시키는 단계와,
<89> (c) 상기 화학식 (iii)의 화합물을 다음 화학식의 화합물
<90>



<91> 과 반응시켜, 다음 화학식 (iv)의 화합물
<92>

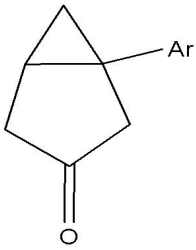


<93>

<94> 을 생성시키는 단계와,

<95> (d) 상기 화학식 (iv)의 화합물을 고리화 반응시켜, 다음 화학식 (vi)의 화

<96> 합물



<97>

<98> 를 생성시키는 단계와,

<99> (e) 상기 화학식 (vi)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수

<100> 소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된

<101> C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아

<102> 노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할

<103> 로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로

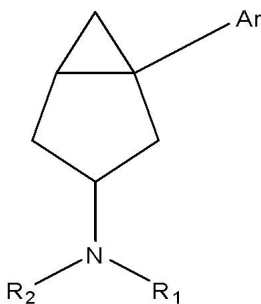
<104> 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이

<105> 다]로부터 선택된다}와 반응시켜 화학식 (vi)의 화합물을 환원 아민화 반

<106> 응시켜, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하는 단계

<107> 를 포함하는, 다음 화학식 3의 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민의 제조 방법을 제공한다.

화학식 3



<108>

<109> 상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 할로(C_{1-8})알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알콕시(C_{1-3})알킬, 카르복시(C_{1-3})알킬, C_{1-3} 알카노일, 할로(C_{1-3})알콕실, C_{1-8} 알킬아미노 및 디(C_{1-8})알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

<110> R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된 C_{1-10} 알킬,

C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적

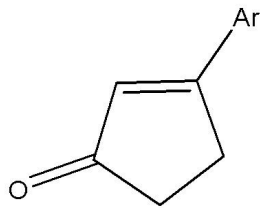
으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다.

<111> 다른 한가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은

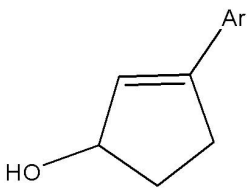
<112> (a) 다음 화학식 (i)의 화합물



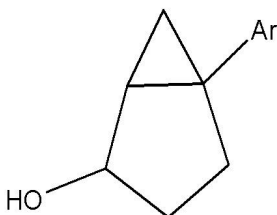
<113> {상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고, X는 Br 또는 I이다}을 3-메톡시-2-시클로펜텐-1-온과 커플링하여, 다음 화학식 (vii)의 화합물



<122> 을 생성시키는 단계와,
 <123> (b) 상기 화학식 (vii)의 화합물을 환원시켜, 다음 화학식 (viii)의 화합물

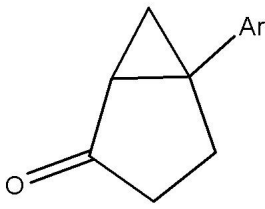


<125> 을 생성시키는 단계와,
 <126> (c) 상기 화학식 (viii)의 화합물을 시클로프로판화하여, 다음 화학식 (ix)의 화합물



<129> 을 생성시키는 단계와,
 <130>

<131> (d) 상기 화학식 (ix)의 화합물을 산화시켜, 다음 화학식 (x)의 화합물



<132>

<133> 를 생성시키는 단계와,

<134> (e) 상기 화학식 (x)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수

<135> 소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된

<136> C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아

<137> 노, 할로겐, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할

<138> 로겐으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로

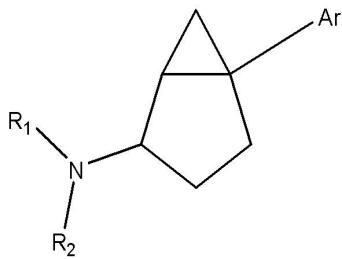
<139> 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이

<140> 다]로부터 선택된다}와 반응시켜 화학식 (vi)의 화합물을 환원 아민화 반

<141> 응시켜, 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하는 단계

<142> 를 포함하는, 다음 화학식 4의 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민의 제조 방법을 제공한다.

화학식 4



<143>

<144> 상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 할로(C_{1-8})알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C_{3-8} 시클로알킬, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알콕시(C_{1-3})알킬, 카르복시(C_{1-3})알킬, C_{1-3} 알카노일, 할로(C_{1-3})알콕실, C_{1-8} 알킬아미노 및 디(C_{1-8})알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

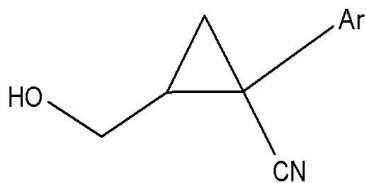
<145> R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택된다.

<146> 다른 한 가지의 실시 상태에 있어서, 본 발명은

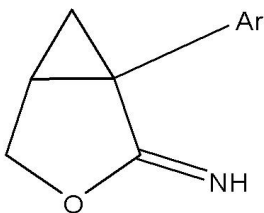
<147> (a) 다음 화학식 (xi)의 화합물



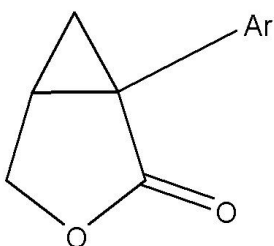
<148>
 <149> {상기 식에서, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플
 <150> 루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐,
 <151> C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알
 <152> 킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일,
 <153> 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으
 <154> 로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]
 <155> 이다}을 에피클로히드린 또는 이의 에난티오머와 반응시켜, 다음 화학식
 <156> (xii)의 화합물,



<157>
 <158> 또는 이의 에난티오머 또는 부분 입체 이성질체, 또는 다음 화학식 (xiii)의
 <159> 화합물



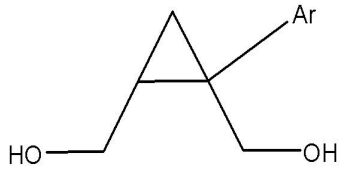
<160> 을 생성시키는 단계와,
 <161>
 <162> (b) 상기 화학식 (xii)의 화합물, 또는 이의 에난티오머 또는 부분 입체 이
 <163> 성질체, 또는 화학식 (xiii)의 화합물을 가수 분해 및 고리화 반응시켜, 다
 <164> 음 화학식 (xiv)의 화합물



<165>

<166> 을 생성시키는 단계와,

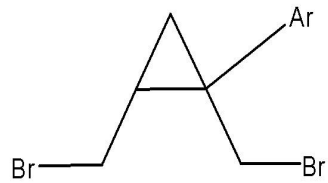
<167> (c) 상기 화학식 (xiv)의 화합물을 환원시켜, 다음 화학식 (xv)의 화합물



<168>

<169> 을 생성시키는 단계와,

<170> (d) 상기 화학식 (xv)의 화합물을 브롬화시켜, 다음 화학식 (xvi)의 화합물

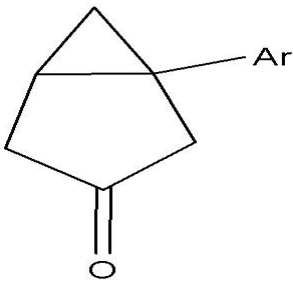


<171>

<172> 를 생성시키는 단계와,

<173> (e) 상기 화학식 (xvi)의 화합물을 $K_2Fe(CO)_4$ 와 반응시켜 다음 화학식 (vi)

<174> 의 화합물



<175>

<176> 을 생성시키는 단계와,

<177> (f) 상기 화학식 (vi)의 화합물을 NHR_1R_2 {여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수

<178> 소, 미치환 C_{1-10} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐, 치환된

<179> C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 알케닐 및 C_{3-10} 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아

<180> 노, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 아릴 치환된 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할

<181> 로젠으로 치환된 아릴옥시, C_{1-6} 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로

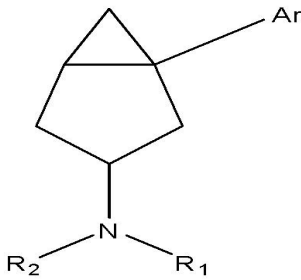
<182> 독립적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시 중 1개 이상이

<183> 다]로부터 선택된다}와 반응시켜 상기 화학식 (vi)의 화합물을 환원 아민화

<184> 반응시켜 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 생성시키는 단계

<185> 를 포함하는, 다음 화학식 3의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<186> [화학식 3]



<187>

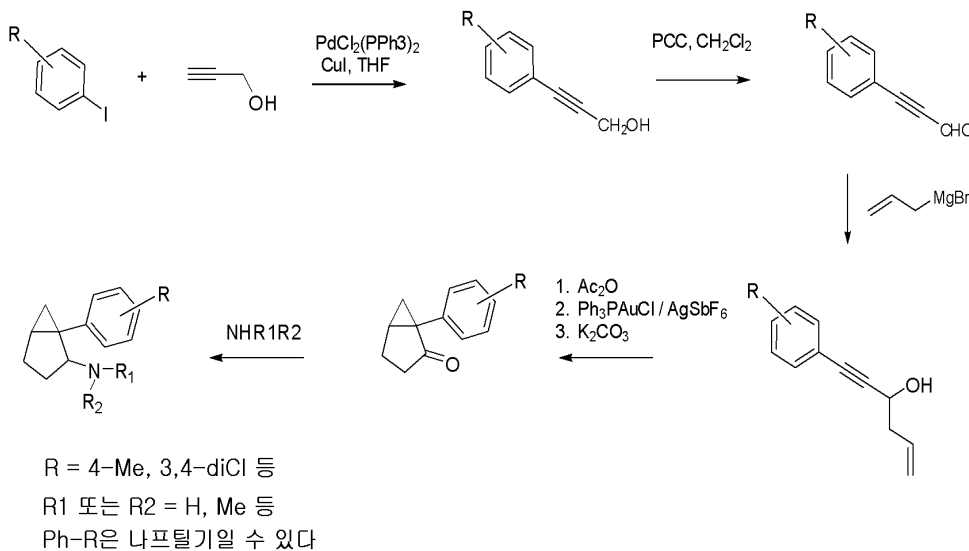
<188> 상기 식 중, Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고,

<189> R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로젠으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로젠으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]으로부터 선택된다.

<190> 본 발명의 다수의 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민은 이 기술 분야의 숙련자들에게 알려져 있는 방법에 따라 제조할 수 있는데, 예컨대 아래에 서술하는 예시적인 반응식에 따라 이들 화합물이 생성될 수 있다. 이러한 신규의 반응식은 중간체와 출발 물질을 달리하여 사용할 수 있지만, 예시된 반응식은 이러한 반응식에 나타난 것과 구조식, 치환 패턴, 또는 입체 화학 구조가 상이한 화합물에도 적용 가능하다.

<191> 아래의 반응식 1은 요오도아릴 출발 물질로부터 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민을 제조하기 위한 예시적 방법을 개괄적으로 나타내고 있다.

반응식 1

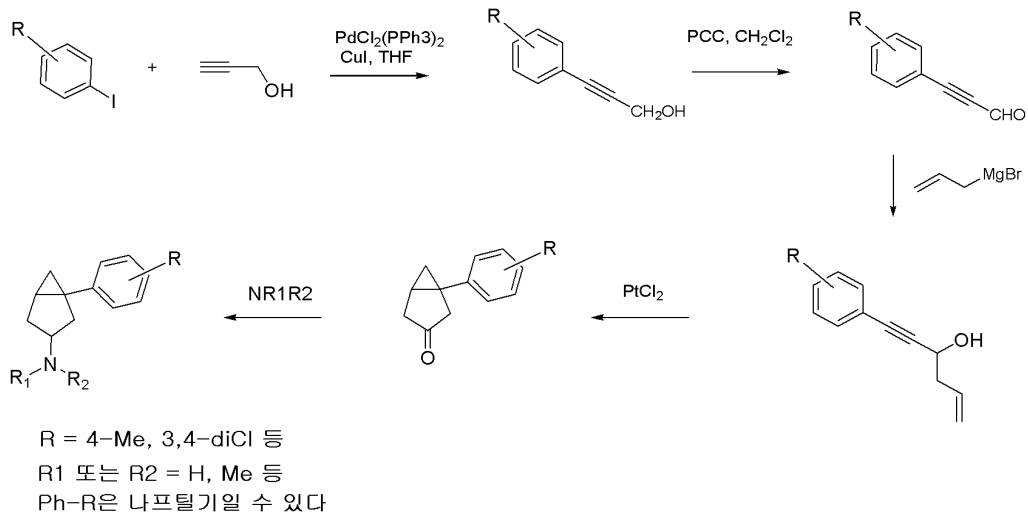


<192>

<193> 아래의 반응식 2는 요오도아릴 출발 물질로부터 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민을 제조하기 위한 예시적 방

법을 개괄적으로 나타내고 있다.

반응식 2

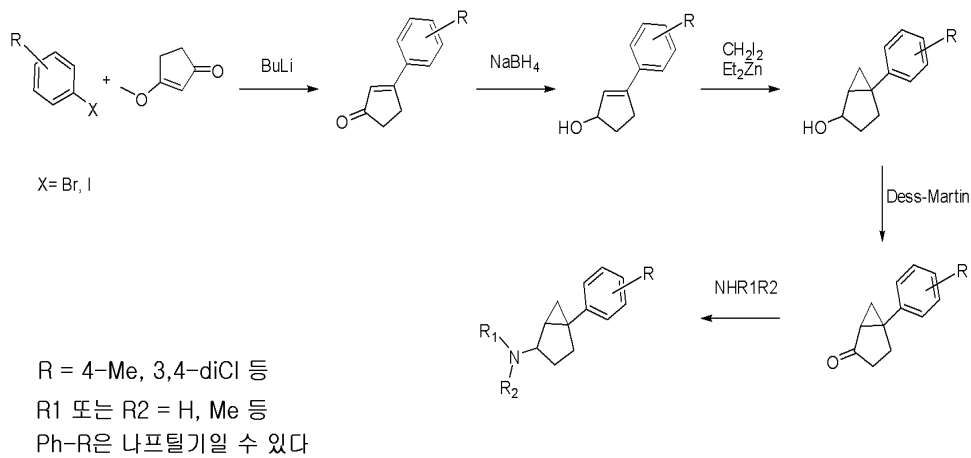


<194>

<195>

아래의 반응식 3은 아릴 할라이드 출발 물질로부터 5-아릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민을 제조하기 위한 예시적 방법을 개괄적으로 나타내고 있다.

반응식 3

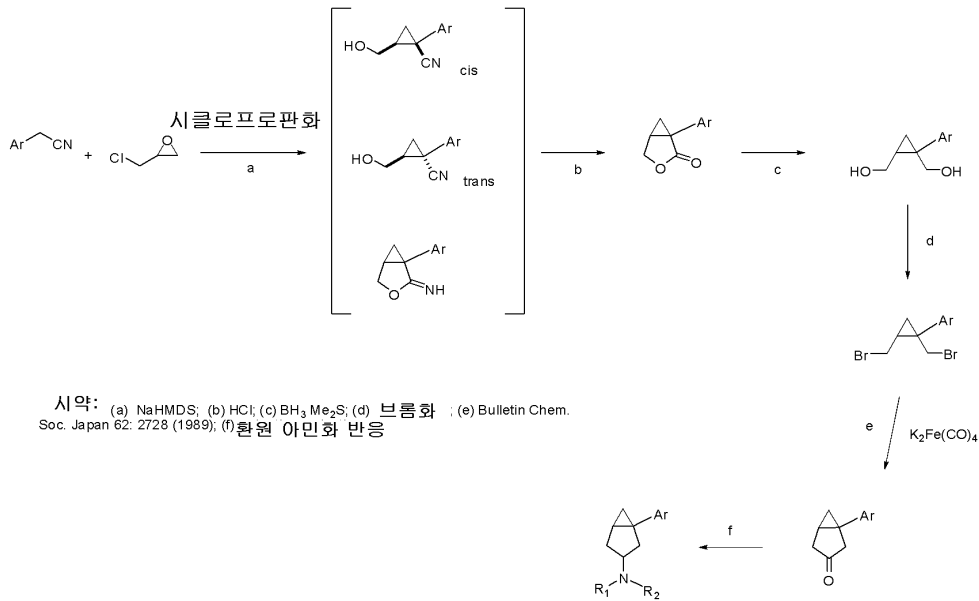


<196>

<197>

아래의 반응식 4는 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 또다른 예시적 제조 방법을 나타내고 있다.

반응식 4

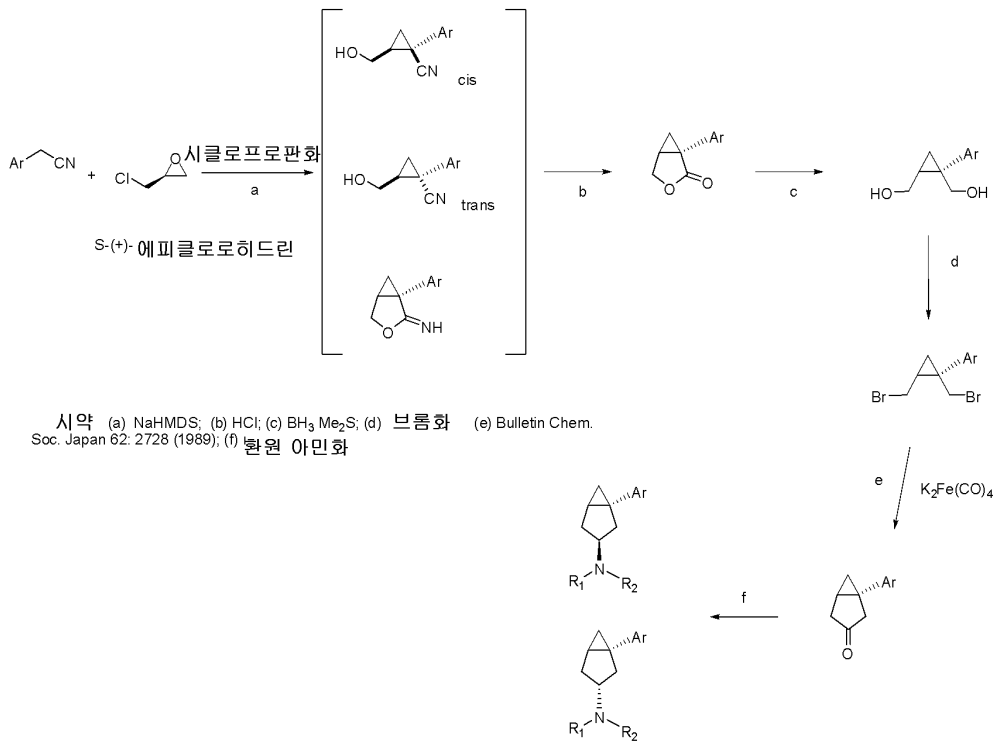


<198>

<199>

반응식 5는 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 예시적 제조 방법을 나타내고 있다. 반응식 5에 설명된 것과 동일한 방법에서 출발 물질로서 (S)-(+)-에피클로로히드린을 사용하면, 1-R 키랄성을 가지는 최종 생성물이 생성될 것이다 (Skolnick, P., Basile, A. and Chen, Z., International Patent Application, Pub. No. WO/2006/098101; September 14, 2006).

반응식 5



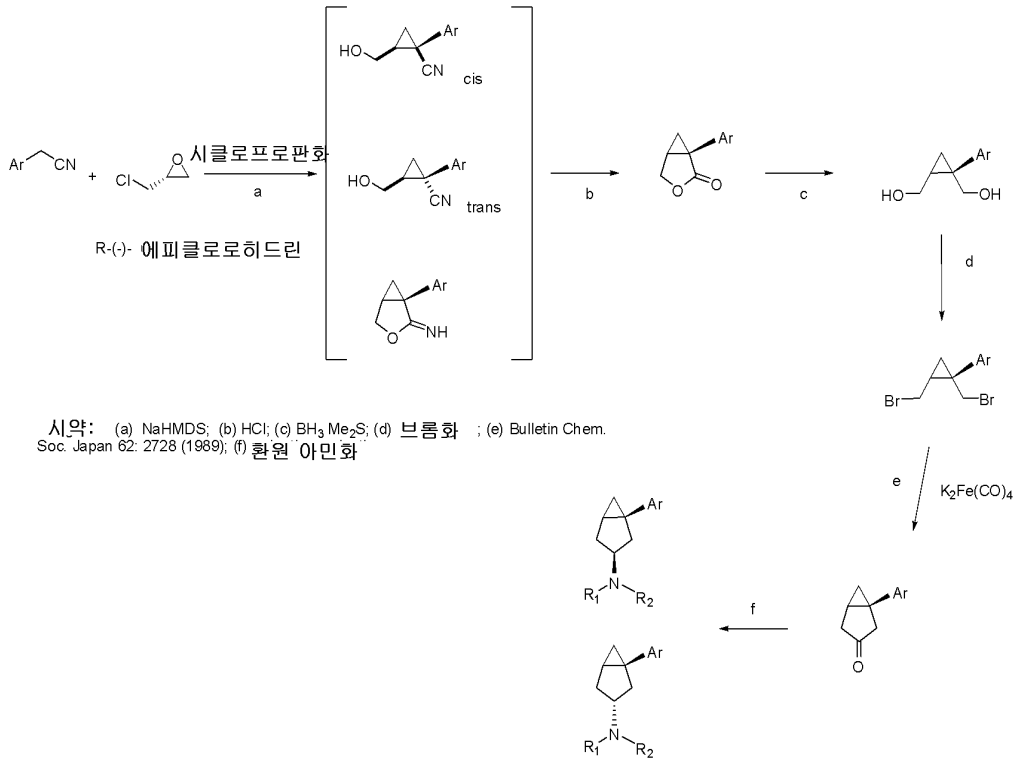
<200>

<201>

아래의 반응식 6은 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 예시적 제조 방법을 나타낸 것이다. 반응식 5에 설명된 것과 동일한 방법에서 출발 물질로서 (R)-(-)-에피클로로히드린을 사용하면 1-S 키랄성을 가지는 최종 생성물이 생성될 것이다 (Skolnick, P., Basile, A. and Chen, Z., International Patent Application, Pub.

No. WO/2006/098101; September 14, 2006).

반응식 6

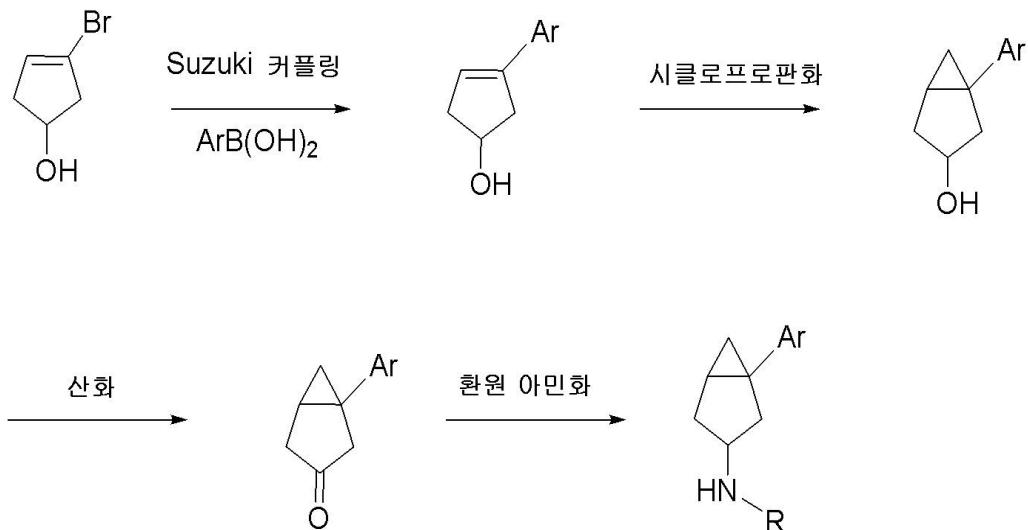


<202>

<203>

아래의 반응식 7은 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 또다른 예시적인 제조 방법을 나타내고 있다. 출발 물질인 3-브로모시클로펜텐-3-엔올은 이미 문헌에 보고된 적이 있다 [참조: 예컨대, Yong, W. et al., Synlett 9: 911-912 (1996)].

반응식 7



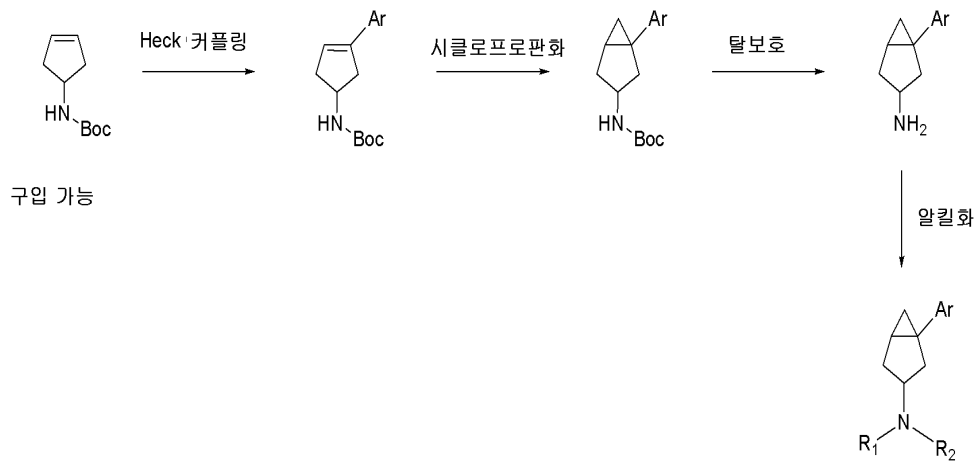
<204>

<205>

<206>

아래의 반응식 8은 1-아릴비시클로[3.1.0]-헥산-3-아민의 또다른 예시적인 제조 방법을 나타내고 있다. 출발 물질은 구입 가능하다.

반응식 8

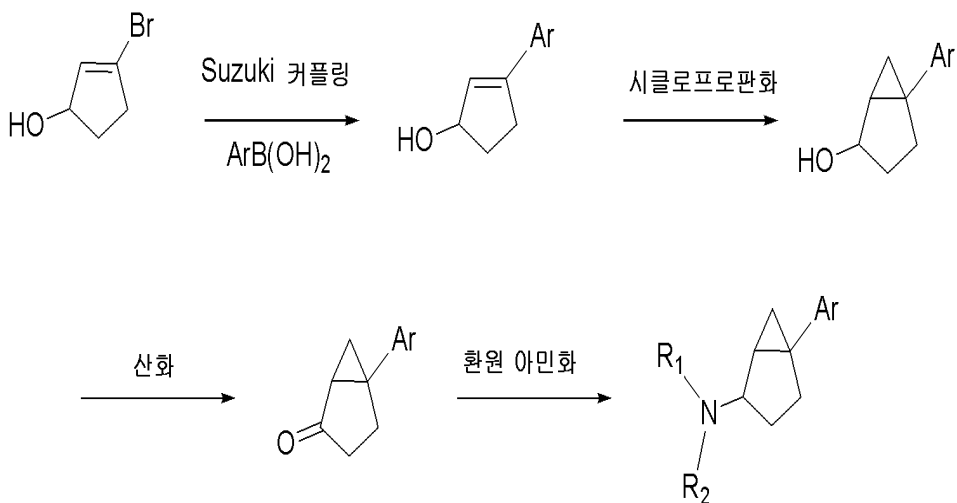


<207>

<208>

아래의 반응식 9는 5-아릴비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 또다른 예시적인 제조 방법을 나타내고 있다. 출발 물질인 3-브로모시클로펜트-2-엔올은 이미 문헌에 보고된 적이 있다 [참조: 예컨대, McBriar, M.D. et al., J. Med. Chem. 49: 2294-2310 (2006)].

반응식 9



<209>

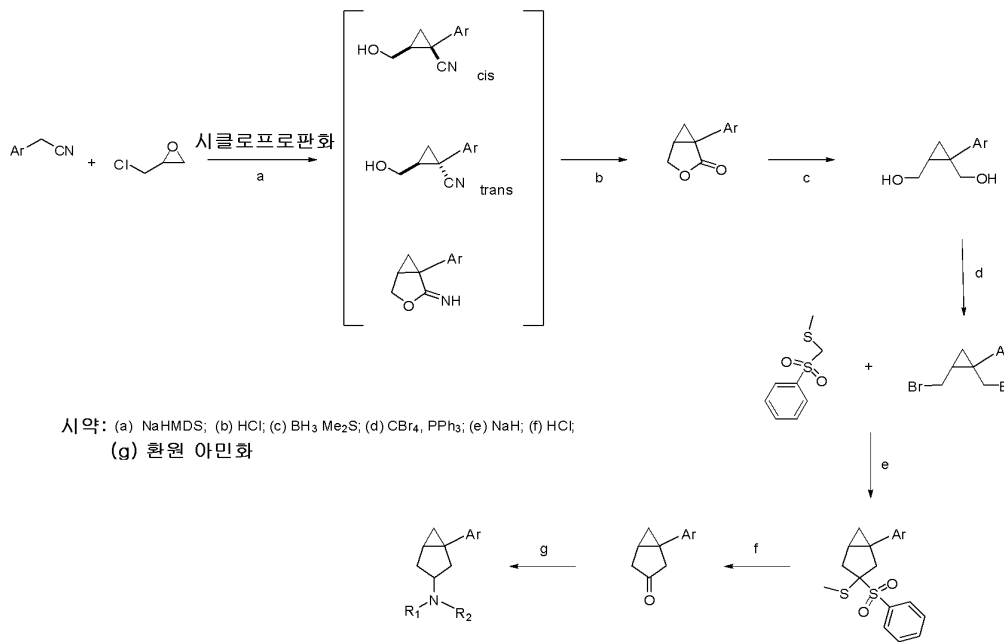
<210>

본 발명의 화합물의 에난티오머도 위의 반응식 5 및 6에서 예시한 바와 같이 여러 가지 방법으로 제조할 수 있다.

<211>

아래의 반응식 10은 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 또다른 예시적인 제조 방법을 나타내고 있다.

반응식 10

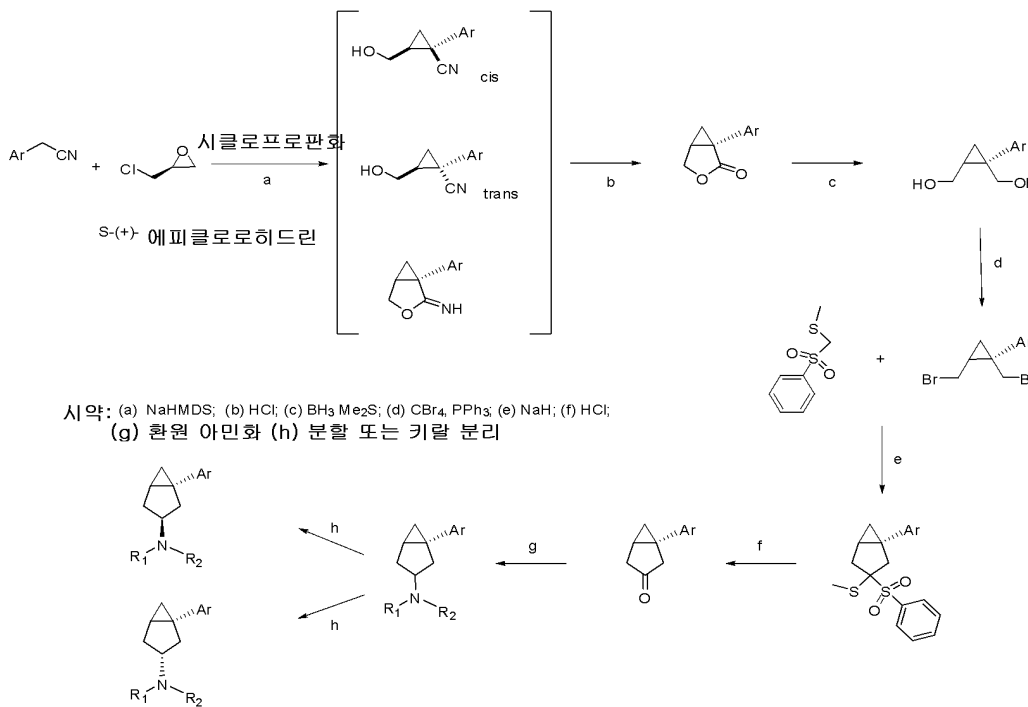


<212>

<213>

아래의 반응식 11은 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 예시적인 제조 방법을 나타내고 있다. 반응식 10에 나타난 것과 동일한 방법에 출발 물질로서 (S)-(+)-에피클로로히드린을 사용하면, 1-R 키랄성을 가지는 최종 생성물이 생성될 것이다 (Cabadio *et al.*, *Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico* 117:331-42, 1978). 컬럼 분리에 의하여 상이한 부분 입체 이성질체 (3-R 및 3-S)를 얻을 수 있었다.

반응식 11



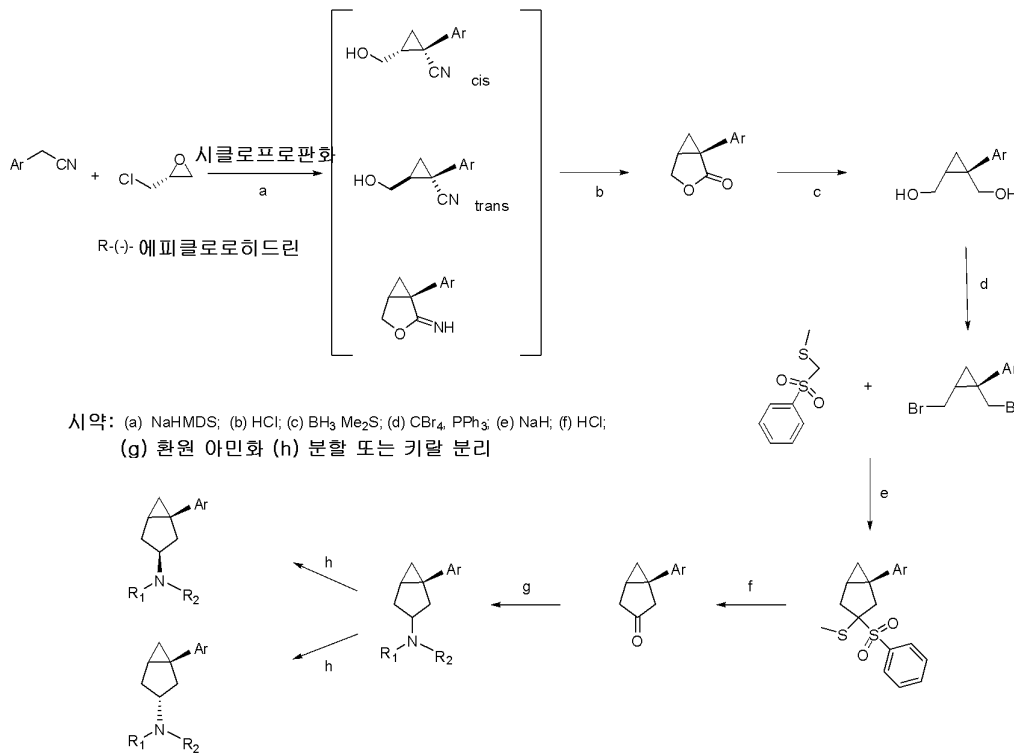
<214>

<215>

아래의 반응식 12는 키랄 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 예시적인 제조 방법을 나타내고 있다. 반응식 10에 나타난 것과 동일한 방법에서 출발 물질로서 (R)-(-)-에피클로로히드린을 사용하면, 1-S 키랄성을 가지는 최종 생성물이 생성될 것이다 (Cabadio *et al.*, *Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico* 117:331-42, 1978). 컬럼

분리에 의하여 상이한 부분 입체 이성질체 (3-R 및 3-S)를 얻을 수 있었다.

반응식 12



<216>

<217>

전술한 반응식과, 아래의 실시예 I 내지 X에 기재된 예시적인 각 방법들은 각종 신규의 출발 물질, 구성 단계, 화학적 중간체 및 최종 생성물을 설명하고 있으며, 이들 모두는 본 발명의 범위에 속하는 것이다.

<218>

전술한 반응식에 기재된 특정한 반응 조건 및 시약은 예시적인 것일 뿐이고, 다른 기지의 유용한 시약 및 조건도 본 발명의 균등한 반응식 범위내에서 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예컨대, 반응식 10 내지 12에 따르는 화합물의 다른 균등한 제조 방법은, 단계 (a)에서 염기성 조건에서 수행되는 시클로프로판화 단계를 사용하고, 단계 (b)에서 적당한 산성 조건 하에 가수 분해 및 고리화 반응을 사용하고, 단계 (c)에서 적당한 환원제를 사용하여 환원 단계를 수행하고, 단계 (d)에서는 적당한 할로겐화제를 사용하여 할로겐화 단계를 사용하고, 단계 (e)에서는 염기성 조건 하에서 수행되는 알킬화 단계를 사용하고, 단계 (f)에서는 염기성 조건하에서 수행되는 가수 분해 단계를 사용하고, 단계 (g)에서는 적당한 아민을 사용하여 환원 아민화 단계를 사용한다. 반응식 11 및 12에 대해서는, 임의의 적당한 분할 또는 키랄 분리법을 단계 (h)에서 사용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 반응식에서, 필적할만한 균등물이 필적할만한 방법의 단계/방법에 사용 가능하다.

<219>

전술한 합성 방법에 관하여, 또한 특별히 달리 언급하지 않은 경우에는 Ar는 페닐기, 나프틸기 또는 아릴 헤테로환기 [이들 기는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -NO₂, -CN, -NH₂, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 할로(C₁₋₈)알킬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, C₃₋₈ 시클로알킬, C₁₋₃ 알콕실, C₁₋₃ 알콕시(C₁₋₃)알킬, 카르복시(C₁₋₃)알킬, C₁₋₃ 알카노일, 할로(C₁₋₃)알콕실, C₁₋₈ 알킬아미노 및 디(C₁₋₈)알킬아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1개 이상으로 치환되었거나 치환되지 않은 것이다]이고, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 미치환 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐, 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₁₀ 알케닐 및 C₃₋₁₀ 알키닐 [여기서, 치환체는 하이드록시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 알콕시, 아릴 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 아릴옥시, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴옥시, C₁₋₆ 알킬, 1개 이상의 시아노 또는 할로겐으로 독립적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 및 C₁₋₄ 할로알콕시 중 1개 이상이다]로부터 선택된다.

<220>

본 발명의 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조 방법을 실시하는 데 있어서, 각종 시약이 상이한 반응 단계에 사용될 수 있다. 일반적으로, 각종 반응 단계에 대한 적당한 시약은 본 명세서를 기초로 하여 이 기술 분야의

숙련자가 선택할 수 있다. 적합한 환원제 및 환원 방법으로는 예컨대 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH), 소듐 알루미늄 하이드라이드 (SAH), $ZnCl_2$ 과 함께 $NaBH_4$ 처리 및 촉매 수소화가 있다.

- <221> 적합한 질소 보호기로는 예컨대 벤질, 알릴, tert-부틸 및 3,4-디메톡시-벤질기가 있다. 일반적으로, 질소 보호기는 이 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고, 예컨대 문헌 ["Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7; "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2; T. W. Green and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999]을 참조하라.
- <222> 질소 보호기가 더 이상 필요하지 않은 경우, 이 기술 분야에 알려져 있는 방법에 의해 제거 가능하다. 예컨대, 벤질 또는 3,4-디메톡시-벤질기는 촉매적 수소화에 의하여 제거 가능하다. 일반적으로, 질소 보호기 제거 방법은 이 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는데, 예컨대 문헌 ["Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7; "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2; T. W. Green and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. New York, N.Y., 1999]을 참조하라.
- <223> 적당한 고리화 반응 시약으로는 예컨대 $SOCl_2$, $POCl_3$, 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 트리브로마이드, 트리페닐 포스포러스 디브로마이드 및 옥살릴 브로마이드가 있다.
- <224> 본 발명의 신규 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 여러 가지 관점에서 유용한 예시적인 합성 방법, 출발 물질 및 중간체는 실시예 란에 기재되어 있다.
- <225> 본 명세서에 기재된 신규 화합물 및 합성 방법을 비롯하여, 본 발명을 설명하기 위한 목적상, 다음의 용어의 정의는 예시의 목적으로 제공한다.
- <226> 본 명세서에 사용된 "할로겐"이라는 용어는 브롬, 염소, 불소 또는 요오드를 말한다. 한 가지 실시 상태에 있어서, 할로겐은 염소이다. 또 한가지 실시 상태에 있어서, 할로겐은 브롬이다.
- <227> 본 명세서에 사용된 "하이드록시"라는 용어는 "OH" 또는 " $-O^-$ "를 말한다.
- <228> 본 명세서에 사용된 "알킬"이라는 용어는 탄소 원자 1 내지 20개, 종기로는 1 내지 7개, 가장 종기로는 1 내지 4개를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 지방족기를 말한다. 이러한 정의는 알콕시, 알카노일 및 아르알킬기의 알킬 부분에도 적용된다. 한 가지 실시 상태에 있어서, 알킬은 메틸기이다.
- <229> 본 명세서에 사용된 "알콕시"라는 용어에는 산소 원자에 공유 결합된 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐 및 알킬닐기가 포함된다. 한 가지 실시 상태에 있어서, 알콕시기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유한다. 알콕시기의 예에는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 헥톡시기가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 치환된 알콕시기의 예로는 할로겐화 알콕시기가 있다. 또 다른 실시 상태에 있어서, 알콕시기는 알케닐, 알킬닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 유레이도 (ureido) 포함), 아미디노, 이미노, 숄프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 숄페이트, 알킬숄피닐, 숄포네이트, 숄파모일, 숄폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기 등의 작용기로 치환될 수 있다. 할로겐 치환된 알콕시기의 예로는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <230> 본 명세서에 사용된 "니트로"라는 용어는 단독으로 또는 다른 용어와 함께 동시에 사용되어 $-NO_2$ 기를 말하는 것이다.
- <231> 본 명세서에 사용된 "아미노"라는 용어는 $-NRR'$ [여기서, R 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알콕시 또는 헤테로아릴일 수 있다]를 말하는 것이다. 본 명세서에 사용된 "아미노알킬"이라는 용어는 "아미노"와 비교하여 더욱 상세한 선택 사항을 나타내는데, $-NRR'$ [여기서, R 및 R'은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬일 수 있다]

다]를 말하는 것이다.

- <232> 본 명세서에 사용된 "트리플루오로메틸"이라는 용어는 $-\text{CF}_3$ 를 말하는 것이다.
- <233> 본 명세서에 사용된 "트리플루오로메톡시"라는 용어는 $-\text{OCF}_3$ 를 말하는 것이다.
- <234> 본 명세서에 사용된 "시클로알킬"이라는 용어는 임의 치환될 수 있는 탄소 원자 3 내지 7개를 함유하는 포화된 시클릭 탄화수소 고리계를 말하는 것이다. 예시적인 실시 상태에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 실시 상태에 있어서, 시클로알킬기는 시클로프로필이다. 다른 실시 상태에 있어서, (시클로알킬)알킬기는 사이클릭 부분에 탄소 원자 3 내지 7개를 함유하고, 알킬 부분에 탄소 원자 1 내지 4개를 함유한다. 특정 실시 상태에 있어서, (시클로알킬)알킬기는 시클로프로필메틸이다. 알킬기는 할로겐, 하이드록시 및 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환체 1 내지 3개로 임의로 치환된다.
- <235> 본 명세서에 사용된 "알카노일" 및 "알카노일옥시"라는 용어는 각각 임의로는 탄소 원자 2 내지 5개를 함유하는 $-\text{C}(\text{O})$ -알킬기 및 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -알킬기를 말한다. 알카노일 및 알카노일옥시기의 구체적인 예는 각각 아세틸 및 아세톡시이다.
- <236> 본 명세서에 사용된 "아릴"이라는 용어는 고리 부분에 탄소 원자 6 내지 12개를 함유하는 모노사이클릭 또는 비(bi)시클릭 방향족 탄화수소를 말하는 것으로서, 예컨대 알킬, 위에서 정의한 바와 같은 치환된 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 카르바밀, 카르바모일 및 아릴옥시 등의 치환체 1 내지 4개로 치환되었을 수 있는 페닐기, 나프틸기, 비(bi)페닐기, 및 디페닐기를 말한다. 본 발명에 따른 아릴기의 구체적인 예로는 페닐기, 치환된 페닐기, 나프틸기, 비페닐기 및 디페닐기가 있다.
- <237> 본 명세서에서 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되는 "아로일"이라는 용어는 임의로 치환된 벤조산 또는 나프토산 등의 방향족 카르복실산으로부터 유래된 아릴 라디칼을 말하는 것이다.
- <238> 본 명세서에서 사용되는 "아르알킬"이라는 용어는 종기로는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 통해 4-피리딜 고리에 연결된 아릴기를 말하는 것이다. 양호한 아르알킬기는 벤질이다.
- <239> 본 명세서에서 사용되는 "니트릴" 또는 "시아노"라는 용어는 $-\text{CN}$ 기를 말하는 것이다. "디알킬아미노"라는 용어는 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 부착된 알킬기를 함유하는 아미노기를 말하는 것이다.
- <240> "알케닐"이라는 용어는 탄소 원자가 2 내지 10개 있고 이중 결합이 1 내지 3개 있는 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐기를 말한다. 양호한 실시 상태에는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸-2-프로페닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 4-펜테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 1,3-옥타디에닐, 2-노네닐, 1,3-노나디에닐, 2-데세닐 등이 있다.
- <241> 본 명세서에 사용된 "알키닐"이라는 용어는 탄소 원자가 2 내지 10개 있고 삼중 결합이 1 내지 3개 있는 직쇄형 또는 측쇄형 알키닐기를 말한다. 예시적인 알키닐에는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 4-펜티닐, 1-옥티닐, 6-메틸-1-헵티닐, 및 2-데시닐이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <242> "하이드록시알킬"이라는 용어가 단독으로 또는 다른 것과 함께 사용될 때 이는 전술한 바와 같은 알킬기로서, 수소 원자 1개 또는 여러개, 종기로는 수소 원자 1개가 하이드록실기로 치환되어 있는 알킬기를 말하는 것이다. 예로는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸 및 2-하이드록시에틸이 있다.
- <243> 본 명세서에 사용된 "아미노알킬"이라는 용어는 $-\text{NRR}'$ 기[여기서, R 및 R'은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬일 수 있다]를 말하는 것이다.
- <244> "알킬아미노알킬"이라는 용어는 알킬기를 통하여 연결된 알킬아미노기 (즉, 일반식 $-\text{알킬}-\text{NH}-\text{알킬}$ 또는 $-\text{알킬}-\text{N}(\text{알킬})(\text{알킬})$ 기를 함유하는 기)를 말하는 것이다. 이러한 기에는 모노- 및 디- (C_1-C_8) 알킬)아미노 C_1-C_8 알킬기 [여기서, 각 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다]가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <245> "디알킬아미노알킬"이라는 용어는 알킬기를 통하여 부착된 알킬아미노기를 말하는 것이다. 그 예에는 N,N-디메틸아미노메틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디메틸아미노프로필 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 디알킬아미노알킬이라는 용어는 브릿징 알킬 모이어티가 임의로 치환되어 있는 기를 말하는 것이다.

- <246> "할로알킬"이라는 용어는 할로기 1개 이상으로 치환된 알킬기, 예컨대 클로로메틸, 2-브로모에틸, 3-요오도프로필, 트리플루오로메틸, 퍼플루오로프로필, 8-클로로노닐 등을 말하는 것이다.
- <247> 본 명세서에 사용된 "카르복시알킬"이라는 용어는 치환체 $-R'-COOH$ [여기서, R'은 알킬렌이다]를 말하는 것이고, 카르보알콕시알킬은 $-R'-COOR$ [여기서, R' 및 R는 각각 알킬렌 및 알킬이다]를 말하는 것이다. 특정 실시 상태에 있어서, 알킬은 탄소 원자 1 내지 6개의 포화된 직쇄형 또는 분지쇄형 하이드록시카르빌 라디칼을 말하는 것으로서, 예컨대 메틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 2-메틸펜틸, n-헥실 등이 있다. 알킬렌은 이 작용기가 2개인 것을 제외하고는 알킬과 동일하다.
- <248> "알콕시알킬"이라는 용어는 알콕시기로 치환된 알킬렌기를 말하는 것이다. 예컨대, 메톡시에틸 [$CH_3OCH_2CH_2-$] 및 에톡시에틸 ($CH_3CH_2OCH_2-$)은 모두 C_3 알콕시알킬기이다.
- <249> 본 명세서에 사용된 "카르복시"라는 용어는 화학식 $-COOH$ 의 작용기를 나타낸다.
- <250> "알카노일아미노"라는 용어는 $-C(O)-$ 기 다음에 $-N(H)-$ 기가 있는 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기를 말하는 것으로서, 그 예로는 아세틸아미노, 프로파노일아미노 및 부타노일아미노 등이 있다.
- <251> "카르보닐아미노"라는 용어는 $-NR-CO-CH_2-R'$ 기 [여기서, R 및 R'는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬로부터 선택될 수 있다]를 말하는 것이다.
- <252> 본 명세서에 사용된 "카르바모일"이라는 용어는 $-O-C(O)NH_2$ 를 말하는 것이다.
- <253> 본 명세서에 사용된 "카르바밀"이라는 용어는 $-NRC(=O)R'$ 또는 $-C(=O)NRR'$ [여기서, R 및 R'는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴일 수 있다]에 서와 같이 질소 원자가 카르보닐에 직접 연결되어 있는 작용기를 말한다.
- <254> "헤테로시클로 (또는 헤테로환)"라는 용어는 임의 치환된, 미치환된, 부분 치환된, 또는 완전히 치환된 방향족 또는 비방향족 시클릭기로서, 4 내지 7원 모노시클릭이거나 7 내지 11원 비시클릭 고리계이고, 1개 이상의 탄소 원자 함유 고리 내에 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 것을 말한다. 헤테로시클로 고리 상의 치환체는 아릴 기에 대해 위에서 설명한 것으로부터 선택될 수 있다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클로기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자 1, 2, 또는 3개를 함유할 수 있다. 소정의 헤테로시클로 고리 중의 복수개의 헤테로 원자는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로시클로기는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 4-피리딜 고리에 부착될 수 있다. 하나의 실시 상태에 있어서, 2개의 R기가 피리딜 고리의 2번 및 3번 위치에서 탄소와 함께 융합 고리를 형성하여 7-퀴놀린-4-일 모이어티를 형성한다.
- <255> 본 명세서에 사용된 "입체 이성질체"라는 용어는 원자의 공간 배열만 상이한 각 분자의 모든 이성질체를 말하는 일반적인 용어이다. 이 용어에는 다른 것과 거울상이 아닌 1개 이상의 키랄 중심을 가지는 화합물의 에난티오머 및 이성질체가 포함된다 (부분 입체 이성질체).
- <256> "키랄 중심"이라는 용어는 4개의 상이한 작용기가 부착되어 있는 탄소 원자를 말한다.
- <257> "에난티오머" 또는 "에난티오머의"라는 용어는 거울상 이미지가 겹치지 않아서 광학적으로 활성인 분자를 말하는 것으로서, 에난티오머는 편광면을 어느 한쪽 방향으로 회전시키고 이의 거울상은 이와는 반대 방향으로 편광면을 회전시키는 것이다.
- <258> "라세믹"이라는 용어는 광학적으로 불활성인 에난티오머의 동일부의 혼합물을 말하는 것이다.
- <259> "분할 (resolution)"이라는 용어는 분자의 두 개의 에난티오머 중 하나의 분리 또는 집중 또는 결핍을 말하는 것이다.
- <260> 또 하나의 실시 상태에 있어서, 본 발명은 우울증이나 불안 장애 등의 신경정신과적 증상을 포함하나 이에 한정되지는 않는 CNS 질환을 치료하기 위한 의약 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 생물학적으로 활성인 조성물 및 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 적당한 형태로는 본 명세서에 예시된 화합물을 비롯하여, 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 폴리모르프, 용매화물, 수화물 및 프로드럭이 있다. 관련된 실시 상태에 있어서, 본 발명은 포유류 객체에서 바이오제닉 아민 수송, 특히 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민 중 1종, 또는 여러 종의 수송을 억제하는 것에 대하여 응답하는 CNS 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 더욱 상세한 실시 상태에 있어서, 본 발명은 우울증 및 불안 장애 등의 광범위한 신경정신과적 질환을 비롯한 CNS 질환을 치료하기 위하여 본 명세서에 기재된 신규 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 각종 실시 상태에 있어서, 항우

을제, 또는 항불안제 등으로 조성물 및 방법을 제형화하여 효과적으로 투여한다.

- <261> 본 발명에 따르면, 약학적으로 허용 가능한 조성물 형태 중의 추가 성분과 함께 임의로는 제형화되는 본 명세서에 기재된 화합물을 포유류 객체, 예컨대 사람 환자에게 투여하여, 도파민 재흡수, 및/또는 노르에피네프린 재흡수, 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 경감되는 CNS 질환의 징후 중 1가지 이상을 치료하거나 예방한다. 특정 실시 상태에 있어서, "치료" 또는 "치료하는"은 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 징후(들)이 완화되고, 이에 따라 CNS 질환의 징후 중 1가지 이상을 완화시키는 것을 말한다. 다른 실시 상태에 있어서, "치료" 또는 "치료하는"은 CNS 질환과 관련된 1가지 이상의 측정가능한 신체적 매개변수를 완화시키는 것을 말한다. 또 다른 실시 상태에 있어서, "치료" 또는 "치료하는"은 예컨대 신체적, 생리적 및/또는 심리적 매개변수에 근거하여, 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 완화되는 CNS 질환 (또는 이의 징후 중 1가지 이상)의 진행이나 심각성을 억제하거나 감소시키는 것을 말한다. 또 다른 실시 상태에 있어서, "치료" 또는 "치료하는"은 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 완화되는 CNS 질환 (또는 이의 징후 중 1가지 이상)의 시작 (onset)을 지연시키는 것을 말한다.
- <262> 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염은 포유류 객체, 예컨대 인간 환자에게 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 완화되는 CNS 질환 (또는 이의 징후 중 1가지 이상)에 대한 예방적 치료로서 투여된다. 본 명세서에 사용되는 "예방", "예방하는"은 각 객체가 CNS 질환 또는 이의 1가지 이상의 징후의 감소된 위험 또는 가능성을 획득하게 되는 것을 말하는데, 이 위험 또는 가능성은 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 각 객체에서 감소되는 것을 뜻한다. 또는 달리, 예방은 일단 치료, 정상 상태로 회복, 또는 CNS 질환으로부터 벗어나게 된 객체에서, CNS 질환 또는 이의 징후(들)의 재발 위험성을 감소시키는 것과 관련될 수 있다. 관련된 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 의약 조성물은 객체에게 예방적 조치로서 투여될 수 있다. 이러한 맥락에서 예방적 치료될 수 있는 예시적인 객체는 도파민 및/또는 세로토닌 및/또는 노르에피네프린 재흡수 억제에 의하여 치료될 수 있는 CNS 질환에 대한 유전적인 소질, 예컨대 뇌 속의 생화학적인 불균형이라는 가족력을 가질 수 있고, 또는 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 완화되는 질환에 대한 비유전적인 소질을 가지고 있을 수 있다.
- <263> 본 발명의 화합물과 이것의 약학적으로 허용 가능한 염은 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 완화되는 내인적인 질환을 치료 또는 예방하기에 유용하다. 이러한 질환에는 주의력 결핍 장애, 우울증, 불안 장애, 비만, 파킨슨병, 틱 질환 및 중독성 질환이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <264> 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수 억제에 의하여 완화되는 질환으로는 본 명세서에 기재되어 있는 특정 질환이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 조성물 및 방법은 광범위한 추가의 CNS 질환 및 관련 징후를 치료 및/또는 예방하기에 유효한 치료제를 제공한다는 점을 쉽게 이해하거나 용이하게 확신할 수 있을 것이다. 예컨대, 본 발명의 화합물은 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 이와 관련된 징후 뿐만 아니라, 알콜 남용과 그 징후, 약물 남용, 비만 관련 거동, 학습 장애, 판독 장애, 도박 중독, 조증, 공포증, 공황 발작, 반항성 장애, 수행 장애, 학교에서의 문제, 흡연, 비정상적 성적 행동, 분열성 행동, 신체화 장애, 우울증, 수면 장애, 포괄적 불안감, 말더듬증, 틱장애 (참조: 예컨대 미국 특허 제6,132,724호) 등의 치료 및/또는 예방을 위한 확실한 후보자를 제공할 것이다. CNS 질환과 관련성과는 별도로, 전술한 징후와 기타의 징후는 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수 억제에 의하여 치료적 이점을 매개하는 본 발명의 신규 조성물 및 방법에 대한 각 예상가능한 치료적 목표가 된다. 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하는 치료에 사용 가능할 것으로 예상되는 추가의 CNS 질환으로는 예를 들어, 문헌 [Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994, 358 pages]에 기재되어 있다. 본 발명에 따른 치료 및/또는 예방을 위한 목표가 되는 질환으로는 주로 경청형 주의력 결핍/과잉 행동 장애, 주로 과잉 행동형 주의력 결핍/과잉 행동 장애, 복합형 주의력 결핍/과잉 행동 장애, 비특정형 (NOS) 주의력 결핍/과잉 행동 장애, 수행 장애, 반항성 장애, 비특정형 (NOS) 파괴 행동 장애가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <265> 본 발명에 따라 치료 및/또는 예방될 수 있는 우울증으로는 재발형 주요 우울증 질환, 흥선이상 질환 (Dysthymic Disorder), 비특정형 (NOS) 우울증, 단발형 주요 우울증이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <266> 본 발명의 방법 및 조성물을 이용하여 치료 및/또는 예방될 수 있는 중독성 질환으로는 섭식 장애, 충동 조절 장애, 알콜 관련 장애, 니코틴 관련 장애, 암페타민 관련 장애, 대마초 관련 장애, 코카인 관련 장애, 환각제

사용 장애, 흡입제 관련 장애, 아편 관련 장애가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 질환들은 아래에 더욱 자세히 설명한다.

- <267> 섭식 장애에는 비퍼지형 (Nonpurging Type) 신경성 폭식증, 퍼지형 신경성 폭식증, 비특정형 (NOS) 섭식 장애 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <268> 충동 조절 장애에는 간헐적 폭발성 장애, 절도광, 방화광, 병적 도박, 발모광, 비특정형 (NOS) 충동 조절 장애가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <269> 알콜 관련 장애에는 망상형 알콜 유도성 정신 질환, 알콜 남용, 알콜 중독, 알콜 금단 증상, 알콜 중독 섬망 (Delirium), 알콜 금단 증상 섬망, 알콜 유도성 지속형 치매, 알콜 유도성 지속형 기억 상실증, 알콜 의존증, 환각형 알콜 유도성 정신 질환, 알콜 유도성 기분 장애, 알콜 유도성 불안 장애, 알콜 유도성 성적 기능 불능, 알콜 유도성 수면 장애, 비특정형 (NOS) 알콜 관련 질환, 알콜 중독, 알콜 금단 증상이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <270> 니코틴 관련 장애에는 니코틴 의존증, 니코틴 금단 증상, 및 비특정형 (NOS) 니코틴 관련 질환이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <271> 암페타민 관련 장애에는 암페타민 의존증, 암페타민 남용, 암페타민 중독, 암페타민 금단 증상, 암페타민 중독 섬망, 망상형 암페타민 유도성 정신 질환, 환각형 암페타민 유도성 정신 질환, 암페타민 유도성 기분 장애, 암페타민 유도성 불안 장애, 암페타민 유도성 성적 기능 불능, 암페타민 유도성 수면 장애, 비특정형 (NOS) 암페타민 관련 질환, 암페타민 중독, 및 암페타민 금단 증상이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <272> 대마초 관련 질환에는 대마초 의존증, 대마초 남용, 대마초 중독, 대마초 중독 섬망, 망상형 대마초 유도성 정신 질환, 환각형 대마초 유도성 정신 질환, 대마초 유도성 불안 장애, 비특정형 (NOS) 대마초 관련 질환, 대마초 중독이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <273> 코카인 관련 장애에는 코카인 의존증, 코카인 남용, 코카인 중독, 코카인 금단 증상, 코카인 중독 섬망, 망상형 코카인 유도성 정신 질환, 환각형 코카인 유도성 정신 질환, 코카인 유도성 기분 장애, 코카인 유도성 불안 장애, 코카인 유도성 성적 기능 불능, 코카인 유도성 수면 장애, 비특정형 (NOS) 코카인 관련 질환, 코카인 중독, 코카인 금단 증상이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <274> 환각제 사용 질환에는 환각제 의존증, 환각제 남용, 환각제 중독, 환각제 금단 증상, 환각제 중독 섬망, 망상형 환각제 유도성 정신 질환, 환각형 환각제 유도성 정신 질환, 환각제 유도성 기분 장애, 환각제 유도성 불안 장애, 환각제 유도성 성적 기능 불능, 환각제 유도성 수면 장애, 비특정형 (NOS) 환각제 관련 질환, 환각제 중독, 및 환각제로 인한 지속형 인지 장애 (플래쉬백)이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <275> 흡입제 관련 질환에는 흡입제 의존증, 흡입제 남용, 흡입제 중독, 흡입제 중독 섬망, 망상형 흡입제 유도성 정신 질환, 흡입제 유도성 정신 질환, 흡입제 유도성 불안 장애, 비특정형 (NOS) 흡입제 관련 질환, 흡입제 중독이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <276> 아편 관련 질환에는 아편 의존증, 아편 남용, 아편 중독, 아편 중독 섬망, 망상형 아편 유도성 정신 질환, 환각형 아편 유도성 정신 질환, 아편 유도성 불안 장애, 비특정형 (NOS) 아편 관련 질환, 아편 중독, 및 아편 금단 증상이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <277> 틱 장애에는 투어렛병, 만성 운동 또는 음성 틱 장애, 일시적 틱 장애, 비특정형 (NOS) 틱 장애, 말더듬증, 자폐증, 신체화 장애가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <278> 이러한 다중 재흡수 억제 활성 덕분에, 본 발명의 신규 화합물은 광범위한 척추 동물 및 인간에 있어 의료적으로 적용되기에 유용하며, 특히 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 완화되는 광범위한 CNS 질환 및/또는 관련 징후를 치료 및/또는 예방하는 데에 유용하다.
- <279> 본 발명의 또 한 가지의 관점에 있어서, 복합 포물레이션 및 공동 투여 방법도 제공되는데, 이러한 것은 본 발명의 화합물 (또는 이것의 약학적으로 유효한 에난티오머, 염, 용매화물, 수화물, 폴리모르프 또는 프로드럭)의 유효량과, 본 발명의 화합물과 함께 복합 제형화되거나 공동 투여되는 것인 1종 이상의 추가 활성제를 사용하여, 포유류 객체에서 목표로 하는 CNS 질환, 또는 징후 1가지 이상을 조절, 완화, 치료 또는 예방하기에 유효한 복합 포물레이션 또는 공동 투여 방식을 만들어 낸다. 이러한 맥락에서 예시적인 복합 포물레이션 및 공동 치료법은 목표로 하는 CNS 질환 또는 징후(들)을 치료하기 위한 1종 이상의 추가의 또는 부가적인 치료제 또

는 방법, 예컨대 1종 이상의 항우울제 또는 항불안제 및/또는 치료 방법과 함께 사용된다.

- <280> 본 발명의 관련 실시 상태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 치료제 1종 이상 또는 방법과 함께 병행 치료로 사용할 수 있다. 이러한 맥락에서, 본 발명의 화합물은 제2 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는데, 예컨대 이 제2 치료제는 본 발명의 화합물이 투여되는 것에 대한 CNS 질환 또는 징후(들)과 동일하거나 상이한 질환 또는 징후를 치료 또는 예방하는 데 작용하는 것이다. 본 발명의 화합물 및 제2 치료제는 단일 조성물로 배합되거나 상이한 조성물 형태로 투여될 수 있다. 제2 치료제도 도파민 및/또는 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 재흡수를 억제함으로써 CNS 질환 또는 관련 징후를 치료 및/또는 예방하기에 역시 유용할 수 있다. 공동 투여는 동시에 또는 순차적으로 수행될 수 있고, 시간을 두고 활성 치료제를 1가지만 또는 2가지 모두 (또는 전부) 개별적으로 및/또는 함께 투여하여, 이들의 생물학적 활성 및 치료 효과를 보장한다. 이러한 공동 치료법의 우수한 측면은 본 명세서에 기재된 목표로 하는 CNS 질환 또는 징후를 완화 또는 예방하는에 대한 적어도 일부의 검출가능한 치료 활성을 확보하고/하거나 제2 치료제에 의하여 제공되는 제2 의학적 반응과 함께이거나 그렇지 않을 수 있는 양호한 임상적 반응을 유발시킨다는 점이다. 본 명세서에서 고려하는 바와 같은 제1 치료제와 함께 본 발명의 화합물을 동시 투여하는 것은 종종 본 발명의 화합물 및/또는 제2 치료제 단독 또는 두가지 모두에 의하여 유발되는 치료적 반응보다도 더 향상된 치료 효과를 낸다.
- <281> 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 가능하거나 예방 가능한 CNS 질환과 징후가 만성적이기 때문에, 한가지 실시 상태에 있어서, 복합 치료는 본 발명의 화합물과 제2 치료제를 교대로 투여하는 것을 포함한다 (즉, 두가지 약물의 교대 치료법, 예컨대 1주, 2개월, 3개월, 6개월, 또는 1년 간격으로 교대 치료). 이러한 맥락에서 교대 약물 치료법은 1가지 또는 2가지 약물을 단독으로 장기간 투여한 것으로부터 유래된 독성 등의 부작용을 감소시키거나 줄일 수 있다.
- <282> 본 발명의 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 특정 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 노르에피네프린 재흡수 억제제이다. 이러한 맥락에서 유용한 노르에피네프린 재흡수 억제제의 예로는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민, (+)-트리미프라민 등의 3차 아민 트리스클릭과, 아목사핀, 아토목세틴, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린, 및 프로트립틸린을 비롯한 2차 아민 트리스클릭이 있다.
- <283> 본 발명의 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 특정 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 세로토닌 재흡수 억제제이다. 이러한 맥락에서 유용한 기타의 세로토닌 재흡수 억제제는 시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, (-)-파록세틴, 세르트랄린, 및 벤랄팍신 등이 있다.
- <284> 본 명세서에 기재되어 있는 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 주의력 결핍 장애에 대한 치료제이다. 이러한 실시 상태에서 사용하기에 유용한 주의력 결핍 장애에 대한 치료제로는 메틸페니데이트, 텍스트로암페타민과, 예컨대 이미프라민, 데시프라민, 및 노르트립틸린 등의 트리스클릭 항우울제, 그리고 예컨대 페몰린 및 데아놀 등의 심리자극제가 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- <285> 복합 포물레이션 및 공동 투여법의 또 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항 중독 장애제이다. 유용한 항 중독 장애제의 예로는 트리아이클릭 항우울제, 예컨대 케타민 HCl, 텍스트로메토르판, 텍스트로판 타르트레이트 및 디조실핀 (MK801) 등의 글루타메이트 안타고니스트, 아네스테틱스 및 아스파르테이트 안타고니스트 등의 분해 효소, 바클로펜 및 뮤시몰 HBr 등의 GABA 아고니스트, 재흡수 차단제, 분해 효소 차단제, 분해 효소 차단제, D-시클로세린, 카르복시 페닐글리신, L-글루타민산 및 시스-피페리딘-2,3,-디카르복실산 등의 글루타메이트 아고니스트, 아스파테이트 아고니스트, 가바진 (SR-95531), 살코펜, 비쿠쿨린, 피크로톡신 및 (+) 아포모르핀 HCl 등의 GABA 안타고니스트, 및 스피페론 HCl, 할페리돌 및 (-) 슐피리드 등의 도파민 안타고니스트 등이 있다.
- <286> 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항알콜제이다. 유용한 항알콜제의 예로는 디술피람 및 날트레존 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <287> 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항니코틴제이다. 유용한 항니코틴제의 예로는 클로니딘이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <288> 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항아편제이다. 유용한 항아편제의 예로는 메타돈, 클로니딘, 로פק시딘, 레보메타딜 아세테이트 HCl, 날트레존 및 부프레노르핀 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <289> 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항코카인제이다. 유용한 항코카인제의 예로는 데시프라민, 아만타딘, 플루옥시딘, 및 부프레노르핀이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- <290> 본 명세서에 기재된 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항 라세르그 산디에틸아미드 ("항 LSD")제이다. 유용한 항 LSD제에는 디아제팜이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <291> 본 명세서에 기재된 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항 펜시클리딘 ("항 PCP")제이다. 유용한 항 PCP제의 예에는 할페리돌이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <292> 본 명세서에 기재된 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 식욕 억제제이다. 유용한 식욕 억제제의 예로는 펜플루르아민, 페닐프로판올아민, 및 마진돌이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <293> 본 명세서에 기재된 복합 포물레이션 및 공동 치료법의 또 다른 실시 상태에 있어서, 제2 치료제는 항파킨슨병 제제이다. 유용한 항파킨슨병 제제의 예로는 레보도파, L-페닐알라닌, 및 L-트립신 등의 도파민 전구체, 신경보호제, 도파민 아고니스트, 도파민 재흡수 억제제, 아만타딘 및 메만틴 등의 항콜린제 및 1-아미노-3,5-디메틸-아다만탄 등의 1,3,5-3치환된 아다만탄 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다 (참조: 미국 특허 제4,122,193 호).
- <294> 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 포유류 객체로는, 본 발명의 방법 및 조성물에 의하여 치료되는 우울증과 각종 기타 신경정신과적 증상 및 질환을 비롯한 CNS 증상을 방해함으로써, 노르에피네프린, 세로토닌 및/또는 도파민의 재흡수를 억제할 수 있는 활성 체제를 사용하여 치료되거나 유리한 효과를 내게 되는 CNS 질환을 앓는 인간 및 기타의 포유류 객체가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 화합물이 유용하게 사용될 수 있는 기타의 질환으로는 민감성 대장 증후군, 염증성 대장 질환, 폭식증, 식욕 부진, 비만 및 관련 섭식 장애, 스트레스성 요실금 등의 요도 질환, 중독성 장애 (니코틴, 자극제, 알콜 및 아편 중독 포함), 알츠하이머병, 근육 위축성 측삭 경화증 및 파킨슨병을 비롯한 퇴행성 질환, 발열 증상 (열 및 폐경기 후 일과성 열감 및 폐경기중 일과성 열감)이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 전술한 각 질환에 대하여, 복합 포물레이션 및 공동 치료법은 객체의 질환 및/또는 이와 관련된 징후(들) 1가지 이상을 치료하기 위한 제2 치료제 또는 기지의 방식을 본 발명의 화합물과 동시에 투여하는 것과, 복합적으로 제형하는 것을 포함하여 본 발명의 범위 내에서 제공된다. 상기 객체는 객체에서의 목표로 하는 CNS 질환, 및/또는 이와 관련된 1가지 이상의 징후(들), 예를 들면 우울증을 치료, 완화, 예방 또는 제거하는 데 유효한 본 발명의 치료 유효량을 객체에게 투여함으로써 예방적으로 또는 치료적으로 유효하게 치료된다.
- <295> 본 발명의 화합물의 유효 치료량을 전술한 CNS 질환 및/또는 징후(들) 중 1가지 이상을 나타내는 포유류 객체에 투여하면, 목표로 하는 CNS 질환 및/또는 관련 징후를 감소, 제거 또는 예방할 것이다. 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물을 시험 객체에게 투여하는 것은 목표로 하는 CNS 질환 또는 이의 목표로 하는 징후(들) 1가지 이상, 예컨대 우울증을 위약 처리한 또는 적당한 대조군 객체에 비하여, 적어도 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 이상, 최대 75 내지 90% 또는 95% 또는 그 이상 감소시킨다. 모든 신경 질환 및 정신과적 질환을 비롯한 광범위한 CNS 질환 뿐 아니라, 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하여 치료 또는 예방하는 용도로 본 명세서에 기재된 모든 기타의 CNS 증상 및 징후에 대하여 이와 비슷한 수준의 효능이 예상된다.
- <296> 본 발명의 활성 화합물은 약학적으로 허용 가능한 캐리어 및/또는 각종 부형제, 비히클, 안정제, 완충제, 보존제 등과 함께 임의로 제형화될 수 있다. "유효량", "치료량", "유효 치료량" 또는 "유효 투여량"이라는 용어는 포유류 객체 내에서 신경적 또는 정신과적 질환, 증상 또는 장애를 비롯한 CNS 질환에 의하여 유발되거나 이와 관련되어 있는 징후(들) 1가지 이상의 발생, 빈도 또는 중증도를 유의한 정도로 감소시키는 것을 보통 유발시키는, 포유류 객체 내에서 치료적 또는 약리학적 효과를 유발시키기에 충분한 본 발명 명세서에 기재된 활성 화합물의 유효량 또는 투여량을 말한다. 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물이 CNS 질환, 예컨대 우울증을 치료할 목적으로 투여된 경우, 화합물의 유효량은 목표로 하는 증상 또는 질환의 징후의 개시를 생체내에서 지연시키거나 제거하기 위한 충분한 양이 될 것이다. 치료 효과는 치료되는 증상 또는 질환과 관련된 징후의 성질, 재발 또는 기간을 변경시키거나, 치료되는 증상 또는 질환과 관련된 징후의 빈도나 중증도의 감소로서 확인하는 것도 가능하다. 본 발명의 조성물과, 이것의 약학적으로 유효한 염, 용매화물, 수화물, 폴리모르프 또는 프로드럭의 유효 치료량, 투여 방식은 이 기술 분야의 숙련자라면 용이하게 결정 가능하고, 통상의 임상적 인자 또는 환자의 특이적인 인자에 근거하여 보통 결정된다.
- <297> 본 발명의 화합물의 적당한 투여 경로에는 경구, 설하, 코, 에어로졸, 국소, 경피, 점막, 주사, 서방형, 조절된 방출형, 이온치료법, 초음파치료법 및 기타의 통상적인 전달 경로, 장치 및 방법 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 정맥내, 근육내, 복강내, 척수내, 흉선내, 뇌실내, 동맥내, 및 피하 주사를 비롯한 주사 가능한

전달 방법 또한 생각해 볼 수 있다.

- <298> 포유류 객체에 대한 아틸비시클로[3.1.0]핵실아민의 적당한 유효 투여량은 약 1 내지 1200 mg, 50 내지 1000 mg, 75 내지 900 mg, 100 내지 800 mg, 또는 150 내지 600 mg 범위이어서 좋다. 특정 실시 상태에 있어서, 유효 투여량은 예컨대 10 내지 25 mg, 30 내지 50 mg, 75 내지 100 mg, 100 내지 150 mg, 150 내지 250 mg 또는 250 내지 500 mg 범위와 같이 좁은 범위에서 선택된다. 전술한 것과 같은 투여량 및 그 밖의 투여량은 단일 투여형, 또는 1일, 1주일 또는 1개월 투여량의 형태, 예컨대 1일에, 1주에 또는 1개월에 1 내지 5번, 또는 2 내지 3번 투여되는 투여량 형태로 투여할 수 있다. 예시적인 실시 상태에 있어서, 10 내지 25 mg, 30 내지 50 mg, 75 내지 100 mg, 100 내지 200 (예상되는 투여량 범위) mg, 또는 250 내지 500 mg의 투여량이 1일에 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 더욱 상세한 실시 상태에 있어서, 50 내지 75 mg, 100 내지 150 mg, 150 내지 200 mg, 250 내지 400 mg, 또는 400 내지 600 mg이 1일에 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 또다른 실시 상태에 있어서, 투여량은 체중을 기준으로 계산되어, 예컨대 1일에 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 2 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 3 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 양으로 투여된다.
- <299> 본 발명의 화합물의 유효량을 포함하는 본 발명의 조성물의 전달양, 전달 시간대, 전달 방식은 각 개인의 체중, 나이, 성별 및 몸 상태, 목표로 하는 CNS 질환 및/또는 관련 징후의 정도, 투여 목적이 예방을 위한 것인지 또는 치료를 위한 것인지 여부와, 기타의 약물 전달, 흡수, 반감기 및 효능을 비롯한 약동학 등의 기지의 인자에 따라 개인에 따라 통상적으로 조절될 것이다. 본 발명의 화합물에 대한 유효 투여량 또는 다중 투여량 치료 방식은 본 명세서에 기재된 객체에서의 신경적 또는 정신과적 증상의 징후(들) 중 1가지 이상을 실질적으로 예방 또는 완화하기에 필요하고 충분한 최소 투여 방식에 적합하도록 보통 선택되게 된다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 투여 후, 시험 객체에서는 적당한 대조군 객체나 위약으로 처리한 군에 비하여, 우울증을 비롯한 목표로 하는 신경 정신과적 질환을 비롯한 목표 CNS 질환과 관련된 징후 1가지 이상이 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 이상으로 감소되고, 최대 75 내지 90%, 또는 95% 이상 감소되게 된다.
- <300> 본 발명의 또다른 관점에 있어서, 포유류 객체 내에서 CNS 질환의 징후(들) 중 1가지 이상을 완화 또는 예방하기 위한 유효 포물레이션 또는 방법을 도출해 내는 본 발명의 화합물의 유효량을 사용하는 복합 포물레이션 및 공동 투여 방법이 제공된다.
- <301> 본 발명의 화합물의 약제 투여 형태는 전술한 바와 같은 투여량 단위의 제조를 위해 적합한 것으로서 약학 제조 분야에 알려져 있는 부형제를 임의로는 포함할 수 있다. 이러한 부형제로는 결합제, 충진제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 감미료, 향료, 보존료, 완충제, 습윤제, 붕해제, 발포제 (effervescent agents) 및 기타의 통상적인 부형제 및 첨가제가 있으나, 이러한 것에 한정되는 것은 아니다.
- <302> 따라서 우울증을 비롯한 CNS 질환을 치료하기 위한 본 발명의 조성물은 다음의 성분 중 한가지 또는 이들의 혼합물을 포함하게 될 수 있다: 약학적으로 허용 가능한 캐리어 또는 부형제, 기타 의료용 제제, 약학적 제제, 보조제, 완충제, 보존제, 희석제 및 이 기술 분야에 알려져 있는 기타 다양한 약학적 첨가제 및 제제. 이러한 추가적인 포물레이션 첨가제 및 제제는 생물학적으로 비활성일 것이고, 유해한 부작용이나 활성제와의 상호 작용이 일어나는 일이 없이 환자에게 투여될 수 있다.
- <303> 원하는 경우, 본 발명의 화합물은 친수성 서방형 중합체 등의 서방형 캐리어를 사용함으로써 조절된 방출형으로 투여 가능하다. 이러한 맥락에서 조절된 방출형 제제의 예로는 그 점도가 약 100 cps 내지 약 100,000 cps 범위인 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <304> 본 발명의 화합물은 통상의 경우 임의로는 캐리어 또는 기타 첨가제(들)과 함께 제형화되어 경구 투여형으로 제형화되어 투여된다. 의약 포물레이션 기술 분야에 일반적으로 알려져 있는 적합한 캐리어에는 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 수크로오스, 프럭토스, 글루코스 텍스트로스, 또는 기타 당, 2가 염기 칼슘 포스페이트, 칼슘 술페이트, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 카올린, 만니톨, 락티톨, 말티톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 기타의 당 알콜, 건조 녹말, 텍스트린, 말토덱스트린 또는 기타의 다당류, 이노시톨 또는 이들의 혼합물이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 사용하기 위한 단위 경구용 투여형의 예로서, 약학적인 경구용 투여형을 제조하는 통상적인 방법에 의하여 제조될 수 있는 정제를 경구용 단위 투여형에서 사용할 수 있다. 정제 등의 경구용 단위 투여형은 방출 변형제, 활제, 타정을 도와주는 제제, 붕해제, 윤활제, 결합제, 향미료, 향미 증강제, 감미료 및/또는 보존제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌 추가의 통상적인 제형화 성분을 1가지 이상 함유할 수 있다. 적당한 윤활제에는 스테아르산, 마그네슘 스테아르산, 탈크, 칼슘 스테아르산, 수소화 식물유, 소듐 벤조에이트, 루신 카르보왁스, 마그네슘 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 및 글리세

릴 모노스테아레이트 등이 있다.

- <305> 적당한 활제로는 콜로이드성 실리카, 용융 실리콘 디옥사이드, 실리카, 탈크, 용융 실리카, 집섬 (gypsum) 및 글리세릴 모노스테아레이트가 있다. 피복용으로 사용될 수 있는 물질에는 하이드록시프로필 셀룰로스, 티타늄 옥사이드, 탈크, 감미료 및 색소가 있다. 전술한 발포제 및 봉해제는 이 기술 분야의 숙련자들에게 알려져 있는 신속히 봉해되는 정제의 제형화에 유용하다. 이들 유형의 정제는 입 속에서 1분 안에 봉해되고, 종기로는 30초 안에 봉해된다. 발포제는 커플형, 즉 유기산과 카르보네이트 또는 바이카르보네이트를 의미한다. 이와 같은 신속히 작용하는 투여형은 예컨대 공황 장애 급성 발작의 예방이나 치료에서 유용하다.
- <306> 본 발명의 화합물 및 조성물은 이 기술 분야에 알려져 있는 다양한 흡입 또는 코 전달 형태로도 제조되어 투여 가능하다. 본 발명의 화합물의 에어로졸화된 포물레이션을 환자의 비강이나 폐포에 침착시킬 수 있는 장치로는 계량기가 달린 흡입기, 분무기, 건조 분말 생성기, 스프레이 등이 있다. 폐포 내피를 거쳐 혈류로 신속하게 전달하기 위한 폐로의 전달은 특히 간질이나 공황 장애를 겪는 경우를 치료하는 데에 유용할 수 있다. 전신 작용을 위한 약물의 폐 전달에 적합한 방법 및 조성물은 이 기술 분야에 알려져 있다. 투여를 위해 캐리어가 액체 형태인 적당한 포물레이션, 예컨대 코 스프레이나 코 점적액의 경우는 본 발명의 화합물과 임의의 추가의 활성 성분 및 성분들을 포함하는 유성액 또는 수성액일 수 있다.
- <307> 코 전달은 본 발명의 화합물의 유효량을 코에 전달한 후 즉시, 본 발명의 활성 화합물을 폐에 침착될 생성물을 요하는 일이 없이 혈류에 전달되도록 하여 준다. 더욱이, 코 전달은 CNS에 활성 화합물을 바로 전달하게 해 줄 수 있고, 또는 그 전달을 향상시킬 수도 있다. 이러한 실시 상태 및 그 밖의 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물의 코 투여는 신속한 흡수 및 CNS 전달을 제공함으로써 우울증을 비롯한 각종 CNS 질환을 치료하기 위해 유리할 수 있다.
- <308> 코 투여 및 폐 투여를 위해서, 액체 에어로졸 포물레이션은 종종 분산제 및/또는 생리학적으로 허용가능한 희석제와 함께 본 발명의 활성 화합물을 함유하게 된다. 또는 달리, 건조 분말형 에어로졸 포물레이션은 해당 화합물의 곱게 제분된 고체 형태와 건조 분말 입자가 분산되도록 하는 분산제를 함유할 수 있다. 액체 또는 건조 분말형 에어로졸 포물레이션 형태에서는, 이 포물레이션은 에어로졸화된 투여량이 코 속의 통로나 폐의 점막에 닿도록 하기 위하여 소형의 액체 또는 고체 입자로 에어로졸화 되어야만 한다. 본 명세서에 사용된 "에어로졸 입자"라는 용어는 목표로 하는 점막이나 폐포의 막에 코 또는 폐 분포되기 위한 충분히 작은 입자 입도, 예컨대 약 2 내지 5 마이크론 범위로서 적합한 액체 또는 고체 입자를 말하는 것이다. 그 밖에도, 전달 장치의 구조, 포물레이션 중의 다른 성분들, 입자 특징 등을 고려해야 한다. 이러한 약물의 코 또는 폐 투여에 관해서는 이 기술 분야에 익히 알려져 있고, 전달 장치의 조작, 에어로졸화 수단 및 전달 장치의 구조는 이 기술 분야의 숙련된 자라면 잘 알 것이다.
- <309> 우울증을 비롯한 CNS 질환을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 국소적 투여를 위해서는 본 발명의 또다른 조성물 및 방법이 제공된다. 국소용 조성물은 피부 또는 점막에 허용 가능한 캐리어에 혼입된 기타의 활성 또는 비활성 성분과 본 발명의 화합물을 포함할 수 있는데, 상기 조성물은 에어로졸 스프레이, 분말, 피부 패치, 스틱, 과립, 크림, 페이스트, 젤, 로션, 시럽, 연고, 적신 스펀지 (impregnated sponges), 면봉 또는 용액 또는 수성 액체, 비수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액에 에멀전 형태이다. 이들 국소용 조성물은 국소용 조성물 또는 전달 장치에 혼입될 물 또는 기타 용매 또는 액체의 일부에 용해되거나 이러한 것들에 분산된 본 발명의 화합물을 포함할 수도 있다. 이 기술 분야의 숙련자에게 알려져 있는 피부 침투 촉진제를 사용함으로써 경피 투여 경로가 향상될 수 있다는 사실은 쉽게 이해될 수 있을 것이다. 이러한 투여형에 적합한 포물레이션은 본 명세서에 보통 사용되는 부형제, 특히 수단, 예컨대 연장된 기간 동안, 가령 24시간 동안 약물 흡수를 유지하기 위한 구조물이나 매트릭스에 사용되는 부형제를 포함한다. 1일용 경피 패치는 포괄적 불안 장애를 앓고 있는 환자에게 특히 유용하다.
- <310> 비경구 투여를 위해서는 본 발명의 화합물의 또다른 포물레이션이 제공되는데, 이러한 것들로는 항산화제, 완충제, 항박테리아제 및/또는 포유류 객체의 혈액과의 등장성을 포물레이션에 부여해 주는 용질을 임의로 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사액과, 현탁제 및/또는 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 있다. 이 포물레이션은 단일 투여형으로 또는 여러회 투여용 용기로 제공될 수 있다.
- <311> 포물레이션은 비경구 투여를 하기 위해 연장된 기간 동안 방출되도록 하기 위한 중합체도 역시 포함할 수 있다. 임시 주사 용액, 에멀전 및 현탁액은 전술한 바와 같은 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 양호한 단위 투여량 포물레이션은 전술한 바와 같이 활성 성분(들)의 1일 투여량 또는 단위, 1일 하위 투여량, 또는 이의 적당한 분획을 함유하는 것들이다.

<312> 더욱 상세한 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물은 코세르베이션 기술 또는 계면 중합법에 의하여 제조된 미세 캡슐, 미세 입자, 또는 미세구로 전달되도록 캡슐화될 수 있는데, 예컨대 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴 미세 캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트) 미세캡슐로 캡슐화되고, 또한 콜로이드성 약물 전달계 (예컨대, 리포솜, 알부민 미세구, 미세에멀전, 나노입자 및 나노캡슐), 또는 거대 에멀전으로 존재한다.

<313> 본 발명의 약제는 비경구로 투여될 수 있는데, 예컨대 정맥내, 근육내, 피하, 또는 복강내로 투여될 수 있다. 비경구용 조제물은 이러한 투여에 적합한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 각 약제는 비경구 투여 후 연장된 기간 동안 방출되는 중합체 내로 제형화될 수도 있다. 약학적으로 허용 가능한 포물레이션 및 성분은 보통 멸균 상태이거나 용이하게 멸균 가능하며, 생물학적으로 비활성이고 쉽게 투여 가능한 것일 것이다. 이러한 중합체 재료는 약물 합성 분야의 숙련자들에게 익히 알려져 있다. 비경구용 조제물은 보통 완충제 및 보존제를 함유하고, 동결 건조되어 투여시에 재구성하는 형태일 수도 있다.

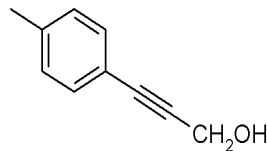
<314> 다음의 실시예는 본 발명의 특정 실시 상태를 예시적으로 설명하며, 본 명세서의 내용을 한정하고자 하는 것은 아니다.

실시예

<315> **실시예 I**

<316> **반응식 1 및 2를 사용한 1-(4-메틸페닐)-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 및 1-(4-메틸페닐)-비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 조제**

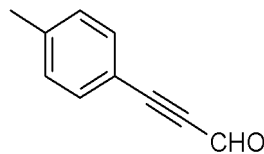
<317> **A. 3-*p*-톨릴프로프-2-인-1-올의 합성**



<318>

<319> 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (120 mg; 0.171 mmol)를 THF (50 mL) 중의 프로파르길 알콜 (5.38 g; 95.88 mmol, 1.02 eq), 1-요오도-4-메틸벤젠 (20.50 g; 94.0 mmol, 1 eq), 트리에틸아민 (18.99 g; 188 mmol, 2 eq), 및 요오드화 구리 (60 mg; 0.32 mmol)로 이루어지는 교반 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에서 35°C에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트층으로 여과한 다음에 여과물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서 여과물을 35°C (Hg 중 vac.=28)에서 회전식 증발기를 사용하여 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (4:1 헵탄/에틸 아세테이트 → 2:1 헵탄/에틸 아세테이트)을 사용하여 정제하여, 담황색 오일인 목적하는 생성물을 얻었다 (9.62 g; 65.8 mmol; 70%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 4.48 (s, 2H) 7.11 (d, 2H) 7.33 (d, 2H).

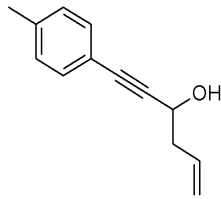
<320> **B. 3-*p*-톨릴프로프-2-인-1-알(a1)의 합성**



<321>

<322> 실온에서 질소하에 피리디늄 클로로크로메이트 (22.1 g; 102.6 mmol; 2 eq)를 디클로로메탄 (200 ml) 중의 3-*p*-톨릴프로프-2-인-1-올 (7.5 g; 51.3 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 TLC (2:1 헵탄/에틸 아세테이트)가 출발 프로파르길 알콜이 사라졌음을 나타낼 때까지 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트층으로 여과한 다음에, 여과물 케이크를 디클로로메탄 (100 mL)으로 세정하였다. 디클로로메탄을 회전식 증발기를 사용하여 농축시켜, 목적하는 생성물 (4.22 g; 29.3 mmol; 57%)을 얻었고, 이를 더 정제하는 일이 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.20 (d, 2H) 7.50 (d, 2H) 9.41 (s, 1H).

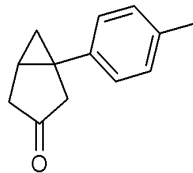
<323> C. 1-*p*-톨릴-헥스-5-엔-1-인-3-올의 합성



<324>

<325> 0°C에서 25분간 THF (40 mL) 중의 3-*p*-톨릴프로프-2-인-1-알 (4.69 g; 32.5 mmol; 1 eq) 용액을 알릴마그네슘 브로마이드 (49 mL; Et₂O 중의 1M, 1.5 eq) 용액에 첨가하였다. 2시간 더 교반을 계속하고, 이 반응을 0°C에서 물 (50 ml)로 조심스럽게 급랭시켰다. MTBE (100 mL)를 첨가하고, 층들을 교반한 후, 분리되도록 두었다. 수성상은 MTBE (50 mL)를 사용하여 재추출하고, 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고 여과하였다. 여과물을 회전식 증발기를 사용하여 농축시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (4:1 → 2:1 헵탄/EtOAc)로 정제하여, 목적하는 생성물인 호모알릴 알콜 (4.9 g; 26.3 mmol; 81%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 2.56 (t, 2 H) 4.64 (t, 1H) 5.19 - 5.26 (m, 2H) 5.88 - 5.99 (m, 1H) 7.10 (d, 2H) 7.31 (d, 2H).

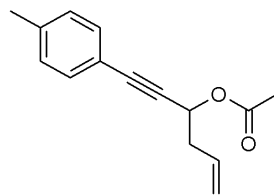
<326> D. 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 합성



<327>

<328> PtCl₂ (157 mg; 5 mol%)를 톨루엔 (60 mL) 중의 1-*p*-톨릴-헥스-5-엔-1-인-3-올 (2.20 g; 11.8 mmol) 용액에 첨가하고, 반응이 TLC에 의하여 완료된 것으로 보이게 될 때까지 24시간 80°C에서 교반하였다. 톨루엔을 회전식 증발기를 사용하여 45 내지 50°C에서 농축시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (9:1 → 3:1 헵탄/EtOAc)로 정제하여, 목적하는 생성물을 얻었다 (880 mg; 40%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.68 (t, 1 H) 1.26 - 1.30 (m, 1 H) 1.92 - 1.97 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.39 (d, 1 H) 2.60-2.65 (d, 1H) 2.75-2.86 (m, 1 H) 2.88-2.93 (m, 1H) 7.07-7.14 (m, 4H).

<329> E. 1-*p*-톨릴헥스-5-엔-1-인-3-일 아세테이트의 합성

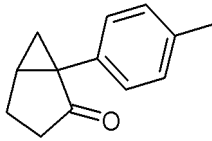


<330>

<331> 디클로로메탄 (20 ml) 중의 1-*p*-톨릴-헥스-5-엔-1-인-3-올 (2.72 g; 14.6 mmol) 용액에 트리에틸아민 (2 mL) 및 디메틸아미노피리딘 (178 mg; 1.46 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 얼음 수조를 사용하여 0°C로 냉각시키고, 아세트산 무수물 (2.9 mL; 29.2 mmol)을 서서히 이 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 승온시키고, 이 반응물을 TLC가 반응이 완료된 것으로 나타낼 때까지 2시간 더 교반하였다. 이 혼합물을 얼음 (10 g) 위에 붓고, 수성상은 디클로로메탄 (2x30 mL)으로 재추출하였다. 한데 모은 유기층을 건조시키고, 여과하고 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (95:5 헵탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일인 목적하는 아세테이트를 얻었다 (2.67 g; 80% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.61 (t, 2 H) 5.15 - 5.22 (m, 1 H) 5.59 - 5.68 (m, 1H) 5.80 - 5.96 (m, 1H)

7.10 (d, 2H) 7.32 (d, 2 H).

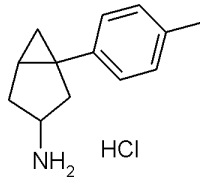
<332> **F. 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 합성**



<333>

<334> 디클로로메탄 (30 ml) 중의 1-*p*-톨릴헥스-5-엔-1-인-3-일 아세테이트 (2.1 g; 9.2 mmol) 용액을 디클로로메탄 (160 mL) 중의 (Ph₃P)AuCl (91 mg, 0.18 mmol) 및 AgSbF₆ (64 mg; 0.184 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, 용매를 증발시키고 조질 생성물을 메탄올 (60 ml) 중에 용해시켰다. 포타슘 카르보네이트 (600 mg)를 첨가하고, 현탁액을 4시간 교반한 다음에, 반응을 물 (40 ml)로 급랭시켰다. 메탄올을 회전식 증발기를 사용하여 제거하였다. 이어서 수성상을 MTBE (2 x 100 mL)로 추출하였다. 이어서 한테 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고 여과하였다. 이 여과물을 농축시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트, 4:1)로 정제하여, 황색 액체인 목적하는 케톤을 얻었다 (616 mg; 36%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.38 (t, 1 H) 1.54 - 1.57 (m, 1 H) 2.07 - 2.10 (m, 1 H) 2.25 - 2.28 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.34 - 2.38 (m, 2H) 7.12 (d, 2H) 7.19 (d, 2H).

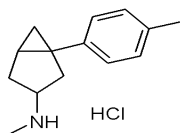
<335> **G. 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 하이드로클로라이드의 합성**



<336>

<337> 메탄올 (30 ml) 중의 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (140 mg; 0.75 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (5.7 g; 100 당량)와 NaCNBH₃ (472 mg; 7.5 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고 HCN 증발로 인해 플라스크가 표백 용액 쪽으로 환기되는 것을 주의하면서, 1 N HCl (6 mL)으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 30°C에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (10 mL)로 희석시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (15 ml)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 ml)로 추출하였다. 한테 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 오일성의 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (50 ml) 중에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성하였다. 이 슬러리를 30분간 교반한 후 여과하였다. 이 고체를 디에틸 에테르 (5 ml)로 세정하고, 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 후, 12시간 동안 진공 건조시켜, 백색 고체 (120 mg; 0.54 mmol; 72%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.66 - 0.69 (m, 1 H) 0.76-0.79 (m, 1H) 1.10-1.20 (m, 1H) 1.52 - 1.57 (m, 1 H) 1.68 - 1.73 (dd, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 1 H) 2.11 (s, 3H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 2.36 - 2.71 (m, 2 H) 3.08 - 3.29 (m, 1 H) 3.44 - 3.89 (m, 1 H) 6.71 - 7.01 (m, 4 H)). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 17.10 (s, 1 C) 21.16 (s, 1 C) 24.33 (s, 1 C) 24.70 (s, 1 C) 26.84 (s, 1 C) 30.53 (s, 1 C) 33.10 (s, 1C) 33.92 (s, 1 C) 35.52 (s, 1C) 37.80 (s, 1C) 40.27 (s, 1 C) 49.20 (s, 1 C) 53.23 (s, 1 C) 126.50 (s, 1 C) 126.58 (s, 1 C) 129.26 (s, 1 C) 135.74 (s, 1 C) 140.22 (s, 1 C) 140.58 (s, 1 C). MS (M+1) 188, HPLC 순도 99% (AUC).

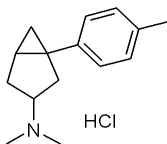
<338> H, *N,N*-메틸-1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 하이드로클로라이드의 합성



<339>

<340> 메탄올 (3 mL) 중의 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (90 mg; 0.48 mmol) 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33%: 1 ml)과 NaCNBH₃ (39.2 mg; 0.62 mmol; 1.3 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 1 N HCl (6 ml)를 사용하여 산성화하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (10 mL)로 희석시켰다. 이어서 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음에 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (5 ml) 중에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가함으로써 HCl 염을 형성하였다. 이 슬러리를 30분간 교반한 다음에 여과하였다. 고체를 디에틸 에테르 (5 ml)로 세정하고, 이 혼합물을 진공 데시케이터에 신속하게 전달한 후, 12시간 진공 건조시켜, 베이지색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (65 mg; 57 %). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.71 - 0.91 (m, 1 H) 1.20 - 1.29 (m, 1 H) 1.34 - 1.42 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 1H) 2.01 - 2.14 (m, 1 H) 2.24 - 2.34 (m, 4 H) 2.35 - 2.51 (m, 2 H) 2.59 - 2.84 (m, 6 H) 3.70 - 3.86 (m, 1 H) 6.96 - 7.14 (m, 4 H) 9.23 - 9.68 (m, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 16.90 (s, 1 C) 21.15 (s, 1 C) 24.06 (s, 1 C) 26.15 (s, 1 C) 26.73 (s, 1 C) 30.34 (s, 1 C) 31.52 (s, 1 C) 32.18 (s, 1 C) 32.54 (s, 1C) 33.93 (s, 1C) 36.22 (s, 1C) 38.99 (s, 1 C) 57.07 (s, 1C) 63.61 (s, 1C) 126.60 (s, 2 C) 129.30 (s, 2 C) 135.83 (s, 1 C) 140.61 (s, 1 C). MS (M+1) 202, HPLC 순도 98% (AUC).

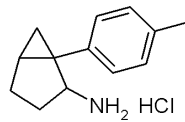
<341> I. *N,N*-디메틸-1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 하이드로클로라이드의 합성



<342>

<343> 메탄올 (4 mL) 중의 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (147 mg; 0.79 mmol) 용액에 디메틸아민 (THF 중의 2M; 1.6 mL)과 NaCNBH₃ (64.5 mg; 1.03 mmol; 1.3 eq)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 1 N HCl (5 mL)을 사용하여 산성화하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (9 mL)를 사용하여 희석하였다. 이어서 수성층을 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서 1N NaOH를 사용하여 이 수성층의 pH를 9로 조정한 다음에 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 ml)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 후 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (5 ml) 중에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가함으로써 HCl 염을 형성하였다. 이 슬러리를 30분간 교반한 후 여과하였다. 고체를 디에틸 에테르 (5 ml)로 세정하고, 이 혼합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮기고, 12시간 진공 건조시켜, 옅은 황색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (68 mg; 34%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.76 - 0.96 (m, 1H) 1.25 - 1.39 (m, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 2.26 - 2.36 (m, 4 H) 2.42 - 2.56 (m, 1 H) 2.62 (m, 2 H) 2.69 - 2.84 (m, 6 H) 3.70 - 3.86 (m, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 16.47 (s, 1 C) 21.18 (s, 1 C) 24.09 (s, 1 C) 24.95 (s, 1 C) 29.58 (s, 1 C) 30.90 (s, 1 C) 33.39 (s, 1C) 35.72 (s, 1C) 38.92 (s, 1C) 42.61 (s, 1 C) 65.18 (s, 1 C) 72.36 (s, 1 C) 126.79 (s, 2 C) 129.90 (s, 2 C) 129.33 (s, 1 C) 136.17 (s, 1 C) 139.36 (s, 1C). MS (M+1) 216, HPLC 순도 99% (AUC).

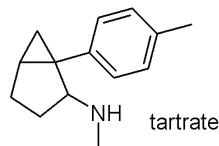
<344> J. 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성



<345>

<346> 메탄올 (21 mL) 중의 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (178 mg; 0.96 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (5.7 g; 100 당량)와 NaCNBH₃ (603 mg; 9.6 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C로 가열하고 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, HCN 증발로 인해 플라스크가 표백 용액 쪽으로 환기되는 것을 주의하면서 1 N HCl (5 mL)를 사용하여 산성화하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 농축시키고 생성된 수성층을 H₂O (8 mL)를 사용하여 희석시켰다. 이어서 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한테 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 후 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (5 mL) 중 에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가함으로써 HCl 염을 형성시켰다. 이 슬러리를 30 분간 교반하고 여과하였다. 고체를 디에틸 에테르 (5 mL)로 세정하고, 이 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 다음에, 12시간 진공 건조시켜, 백색 고체를 얻었다 (135 mg; 76%). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 0.64 - 0.91 (m, 1 H) 1.07 - 1.22 (m, 1 H) 1.47 - 1.57 (m, 1H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 2.02 - 2.25 (m, 2 H) 2.29 - 2.34 (m, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 7.13 - 7.30 (m, 4 H). ¹³C NMR (100 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 10.04 (s, 1 C) 16.02 (s, 1 C) 19.98 (s, 1 C) 22.57 (s, 1 C) 24.22 (s, 1 C) 25.31 (s, 1 C) 26.29 (s, 1 C) 26.76 (s, 1 C) 27.41 (s, 1 C) 34.30 (s, 1 C) 35.70 (s, 1 C) 56.40 (s, 1 C) 58.49 (s, 1 C) 128.44 (s, 1 C) 129.27 (s, 2 C) 129.49 (s, 1 C) 136.88 (s, 1 C) 138.01 (s, 1 C). MS (M+1) 188, HPLC 순도 96% (AUC).

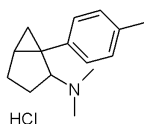
<347> K. *N*-메틸-1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 타르트레이트의 합성



<348>

<349> 에탄올 (3 mL) 중의 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (113 mg; 0.61 mmol) 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33%; 2 mL) 및 NaCNBH₃ (50 mg; 0.79 mmol; 1.3 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 1 N HCl (3 mL)을 사용하여 희석시켰다. 반응 혼합물을 30°C에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (10 mL)를 사용하여 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하였고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한테 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 후 오일성 잔사로 농축시켰다. 이어서 오일을 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1, 5 mL) 중 에 용해시키고, 이 용액에 L-타르트레이트산 (0.6 eq)을 서서히 첨가함으로써 타르트레이트 염을 형성하였다. 이 슬러리를 30분간 교반하고 여과하였다. 이 고체를 디에틸 에테르 (5 ml)로 세정하고, 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 다음에, 12시간 진공 건조시켜, 베이지색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (98 mg; 46%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.77 - 0.86 (m, 1 H) 1.21 - 1.46 (m, 2 H) 1.54 - 1.98 (m, 2 H) 1.96 - 2.48 (m, 8 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 6.98 - 7.11 (m, 4 H) 8.82 - 9.08 (bs, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 11.40 (s, 1 C) 21.25 (s, 1 C) 21.41 (s, 1 C) 25.67 (s, 1 C) 29.40 (s, 1 C) 33.18 (s, 1 C) 33.48 (s, 1 C) 67.20 (s, 1 C) 128.57 (s, 2 C) 129.78 (s, 2 C) 130.04 (s, 1 C) 131.11 (s, 1 C) 136.96 (s, 1C). MS (M+1) 202, HPLC 순도 98% (AUC).

<350> L. *N,N*-디메틸-1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성



<351>

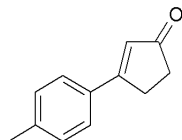
<352> 디클로로메탄 (6 mL) 중의 1-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (139 mg, 0.75 mmol) 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 디메틸아민 (THF 중의 2M 용액, 1.1 mL, 2.2 mmol)과 TiCl₄ (71 mg; 0.37 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 0°C에서 45분간 교반한 후, 이 혼합물을 환류되도록 승온시키고 철야 교반하였다. 이 반응을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (226 mg, 1.06 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 5시간 교반하고, 반응 혼합물을 물 (10 ml)을 사용하여 급랭시켰다. 층들을 여과하고, 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH를 9로 조정하였다. 이어서 층들을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (2x)로 재추출하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키며, 여과한 후 진공 농축시켰다. HCl/디에틸 에테르를 사용하여 오일성 조질 잔사를 HCl 염으로 전환시켜, 목적하는 화합물을 얻었다 (79 mg; 42%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.36 (m, 1 H) 1.50 - 1.66 (m, 1 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.01 - 2.21 (m, 4 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 2.55 - 2.90 (m, 6 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 7.01 - 7.33 (m, 4 H) 11.99 (bs, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.54 (s, 1 C) 21.18 (s, 1 C) 25.78 (s, 1 C) 26.25 (s, 1 C) 30.67 (s, 1 C) 32.84 (s, 1 C) 43.01 (s, 1 C) 44.82 (s, 1 C) 75.27 (s, 1 C) 128.06 (s, 2 C) 130.02 (s, 2 C) 137.04 (s, 1 C) 138.76 (s, 1 C). MS (M+1) 216, HPLC 순도 95% (AUC).

<353>

실시예 II

<354> 반응식 3을 이용하는 5-(4-메틸페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 합성

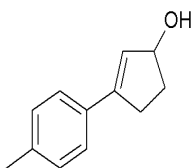
<355> A. 3-*p*-톨릴-시클로펜트-2-엔-1-온의 합성



<356>

<357> THF (300 mL) 중의 4-요오도톨루엔 (10 g, 45 mmol) 용액을 반응 온도가 ≤-78°C로 유지되도록 하면서 -78°C에서 *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M; 20 ml, 50 mmol) 용액으로 처리하였다. 15분 후, 반응 온도가 ≤-78°C로 유지되도록 하면서 THF (50 mL) 중의 3-메톡시-2-시클로펜텐-1-온 (5.78 g, 52 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C로 2시간 동안 승온시키고, 1N HCl 용액으로 급랭시킨 후, 진공 농축시켜 THF를 제거하였다. 1N HCl (40 mL) 용액을 첨가하고, 이 용액을 30분간 교반한 후, EtOAc (3x)로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 NaHCO₃ 포화 수용액, 염수로 처리하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 진공 농축시켰다. 용리 용매로서 헵탄/EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 잔사를 정제하여, 백색 분말인 3-*p*-톨릴-시클로펜트-2-엔-1-온을 4.92 g 얻었다 (수율 63.5%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 2.59 (ddd, *J*=4.83, 2.64, 2.49 Hz, 2 H) 3.05 (td, *J*=4.98, 1.76 Hz, 2 H) 6.55 (t, *J*=1.66 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.00 Hz, 2 H) 7.57 (dt, *J*=8.30, 1.90 Hz, 2 H).

<358> B. 3-*p*-톨릴-시클로펜트-2-엔-1-올의 합성

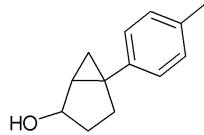


<359>

<360> 실온에서 에탄올 (100 mL) 중의 3-*p*-톨릴-시클로펜트-2-엔-1-온 (5.0 g, 29.07 mmol) 용액을 CeCl₃ (7.15 g,

29.07 mmol)로 처리하는 것에 이어, NaBH₄ (1.32 g, 34.9 mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 교반한 후, NH₄Cl 포화 수용액으로 급랭시킨 후, 농축시켜서 에탄올을 제거하였다. 농축물을 H₂O로 희석시키고, DCM (3x)으로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시킨 후, 용리 용매로서 10-30% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-*p*-톨릴-비시클로펜트-2-엔-1-올 3.8 g (수율 75%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 - 1.31 (m, 1 H) 1.55 - 1.73 (m, 1 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 2.22 - 2.32 (m, 3 H) 2.41 - 2.54 (m, 1 H) 2.66 - 2.78 (m, 1 H) 4.72 (d, 1 H) 4.74 - 4.80 (m, 1 H) 6.12 - 6.17 (m, 1 H) 7.13 (d, 2 H) 7.36 (d, 2 H)

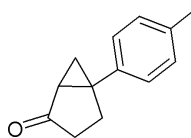
<361> **C. 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 합성**



<362>

<363> CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 알릴 알콜 3-*p*-톨릴-비시클로펜트-2-엔-1-올 (0.6 g, 3.44 mmol) 용액을 Et₂Zn (헥산 중의 1.0M; 17 mL, 17 mmol)으로 처리하였다. 10분 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 CH₂I₂ (1.4 mL, 17.3 mmol) 용액으로 10분간 점적하면서 처리하여, 주변 온도로 승온될 때까지 두었다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 진공 농축시켰다. 용리 용매로서 10-30% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 조질 물질을 정제하여, 목표 화합물을 얻었다 (500 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.77 - 0.86 (m, 1 H) 1.18 - 1.34 (m, 2 H) 1.52 - 1.57 (m, 1 H) 1.81 - 1.87 (m, 1 H) 1.97 - 2.19 (m, 2 H) 2.29 - 2.33 (m, 3 H) 4.61 - 4.75 (m, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 4 H).

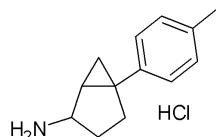
<364> **D. 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 합성**



<365>

<366> CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (1g, 5.3 mmol) 용액을 피리딘 (0.6 mL, 7.4 mmol)으로 처리한 것에 이어, Dess-Martin 페리오디난 (2.7g, 6.3 mmol)으로 처리하고, 주변 온도로 승온시켰다. 2시간 후 H₂O 3방울을 첨가하였다. 0.5시간 후에, 반응을 포화 NaHCO₃, 포화 Na₂SO₃로 급랭시키고, CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 건조시키고 진공 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 목표 화합물 (760 mg, 77%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.42 - 1.47 (m, 1 H) 1.53 - 1.61 (m, 1 H) 2.06 - 2.11 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 2.30 - 2.36 (m, 1 H) 2.32 - 2.34 (m, 3 H) 2.37 - 2.45 (m, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 4 H).

<367> **E. 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성**

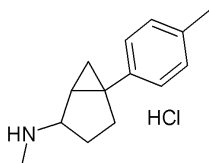


<368>

<369> 무수 MeOH (10 mL) 중의 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (100 mg, 0.54 mmol) 및 무수 NaOAc (87.5 mg, 1.1 mmol) 용액에, 교반되고 있는 NH₂OH·HCl (69.5 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 18시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 농축시켰다. 잔사인 디옥심을 무수 MeOH (5 mL) 중에서 재구성하고, 무수 NiCl₂ (194 mg, 1.5 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고

NaBH₄ (567 mg, 15 mmol)를 소량으로 나누어 첨가하였다. 첨가가 끝난 후, 이 혼합물을 실온으로 승온시키고, 진공 농축시켰다. 이어서 NaOH 수용액으로 염기화하고 CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 유기층을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 이 오일성 생성물을 HCl 염 (62 mg, 51%)으로 전환시켰다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 0.91 (m, 1 H) 1.27 - 1.37 (m, 1 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 - 1.81 (m, 1 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.19 - 2.25 (m, 3 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 1 H) 6.95 - 7.19 (m, 4 H) 8.07 - 8.25 (broad, 1 H). ¹³C NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.77 (s, 1 C) 15.98 (s, 1 C) 20.33 (s, 1 C) 25.11 (s, 1 C) 26.28 (s, 1 C) 26.96 (s, 1 C) 28.46 (s, 1 C) 28.50 (s, 1 C) 30.22 (s, 1 C) 31.68 (s, 1 C) 32.07 (s, 1 C) 51.86 (s, 1 C) 52.86 (s, 1 C) 125.93 (s, 1 C) 126.21 (s, 1 C) 128.53 (s, 1 C) 128.68 (s, 1 C) 134.63 (s, 1 C) 134.77 (s, 1 C) 139.98 (s, 1 C) 140.13 (s, 1 C). MS (M+1) 188.

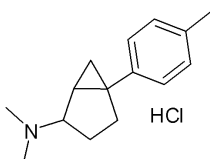
<370> **F. *N*-메틸-5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성**



<371>

<372> 케톤 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (140 mg, 0.75 mmol) 용액을 메틸아민 (무수 에탄올 중의 33%, 30 ml) 용액으로 처리한 다음, 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드 (427 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 교반하고, 소듐 보로하이드라이드 (55 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 소듐 비카르보네이트 수용액과 소듐 술페이트를 첨가하고, 이를 CH₂Cl₂ (3x)로 추출한 후, K₂CO₃로 건조시키고, 여과한 후 진공 농축시켰다. 오일성 조질 잔사를 HCl 염으로 전환하였다 (134 mg, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.78 - 0.86 (m, 1 H) 1.31 - 1.46 (m, 2 H) 1.84 - 1.91 (m, 1 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.21 - 2.25 (m, 3 H) 2.55 (t, 3 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 7.02 - 7.11 (m, 4 H) 8.82 - 9.08 (m, 1 H). ¹³C NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 11.82 (s, 1 C) 18.38 (s, 1 C) 23.03 (s, 1 C) 23.91 (s, 1 C) 29.42 (s, 1 C) 30.04 (s, 1 C) 31.22 (s, 1 C) 60.14 (s, 1 C) 124.84 (s, 2 C) 127.36 (s, 2 C) 134.28 (s, 1 C) 138.33 (s, 1 C). MS (M+1) 202.

<373> **G. *N,N*-디메틸-5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드로의 합성**



<374>

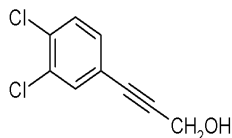
<375> 실온에서 DCE (3 mL) 중의 5-*p*-톨릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (100 mg, 0.535 mmol)의 혼합물 및 디메틸아민 (THF 중의 2M 용액, 6 ml, 5.3 mmol)을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (113 mg, 0.53 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO₃로 희석시키고, CH₂Cl₂ (3x)로 추출하고, K₂CO₃로 건조시키고, 여과한 뒤 진공 농축시켰다. 오일성 조질 잔사를 HCl 염으로 전환시켰다 (124 mg, 91.7 %). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.16 (t, 1 H) 1.73 - 1.80 (m, 1 H) 1.90 - 1.95 (m, 1 H) 2.01 - 2.21 (m, 3 H) 2.33 - 2.38 (m, 1 H) 2.81 (d, 2 H) 2.91 (d, 3 H) 3.70 - 3.84 (m, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 4 H). ¹³C NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 15.70 (s, 1 C) 21.20 (s, 1 C) 24.79 (s, 1 C) 25.82 (s, 1 C) 31.66 (s, 1 C) 33.81 (s, 1 C) 43.55 (s, 1 C) 43.69 (s, 1 C) 70.51 (s, 1 C) 126.70 (s, 2 C) 129.38 (s, 2 C) 136.31 (s, 1 C) 139.58 (s, 1 C). MS (M+1) 216.

<376>

실시예 III

<377> 반응식 1 및 2를 사용한 1-(3,4-디클로로페닐)-비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 및 1-(3,4-디클로로페닐)-비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 합성

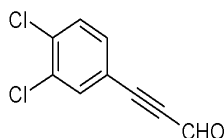
<378> A. 3-(3,4-디클로로페닐)프로프-2-인-1-올의 합성



<379>

<380> 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (120 mg; 0.171 mmol)를 THF (50 mL) 중의 프로파르길 알콜 (5.24 g; 93.4 mmol; 1.02 eq), 1-요오도-3,4-디클로로벤젠 (25.0 g; 91.6 mmol, 1 eq), 트리에틸아민 (18.5 g; 183.2 mmol, 2 eq), 및 코퍼 요오드아이드 (60 mg; 0.32 mmol)로 이루어지는 교반되는 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 35°C 질소 대기하에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 회전식 증발기를 사용하여 35°C (vac.= Hg 중의 28)에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (4:1 헵탄/에틸 아세테이트 → 2:1 헵탄/에틸 아세테이트)을 사용하여 정제하여, 담황색 고체인 목적하는 생성물을 얻었다 (17.10 g; 85.2 mmol; 93%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 4.53 (s, 2H) 7.19 (d, 1H) 7.29 (d, 1H) 7.49 (s, 1H).

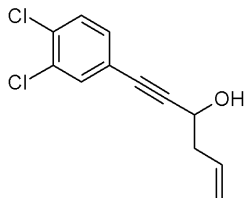
<381> B. 3-(3,4-디클로로페닐)프로프-2-인-1-알의 합성



<382>

<383> 실온에서 피리디늄 클로로크로메이트 (24.23 g; 112.4 mmol; 2 eq)를 디클로로메탄 (225 ml) 중의 3-(3,4-디클로로페닐)프로프-2-인-1-올 (11.3 g; 56.2 mmol)의 교반되고 있는 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 TLC (2:1 헵탄/에틸 아세테이트)가 출발 프로파르길 알콜이 사라졌음을 나타낼 때까지 3.5시간 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 층으로 여과하고, 여과물 케이크를 디클로로메탄 (150 ml)으로 세정하였다. 디클로로메탄을 회전식 증발기를 사용하여 농축하여 목적하는 생성물 (5.48 g; 27.5 mmol; 49%)을 얻었고, 이를 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.20 (d, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.51 (s, 1H) 9.43 (s, 1H).

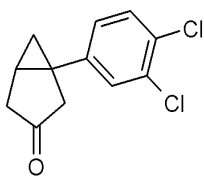
<384> C. 1-(3,4-디클로로페닐)헥스-5-엔-1-인-3-올의 합성



<385>

<386> 0°C에서 25분간 THF 중의 3-(3,4-디클로로페닐)프로프-2-인-1-알 (6.46 g; 32.4 mmol; 1 eq) 용액에 알릴마그네슘 브로마이드 (48.5 mL; Et₂O 중의 1M, 1.5 eq) 용액에 첨가하였다. 2시간 더 교반한 다음에, 반응을 0°C에서 물 (50 ml)로 조심스럽게 급랭시켰다. MTBE (100 mL)를 첨가하고, 층들을 교반하고 분리되도록 두었다. 수성상을 MTBE (50 ml)로 재추출하고, 한데 모은 유기층들을 소듐 술페이트로 건조시키고 여과하였다. 여과물을 회전식 증발기를 사용하여 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (4:1→1:1 헵탄/EtOAc)로 정제하여 목적하는 호모 알릴 알콜 (5.86 g; 24.3 mmol; 75%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.56 (t, 2 H) 4.63 (t, 1H) 5.21 - 5.29 (m, 2H) 5.85 - 5.97 (m, 1H) 7.21 (d, 1H) 7.37 (d, 1H) 7.51 (s, 1H).

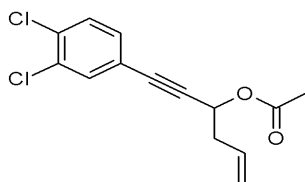
<387> **D. 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 합성**



<388>

<389> PtCl₂ (5 mol%)을 톨루엔 (65 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)헥스-5-엔-1-인-3-올 (2.98 g; 12.36 mmol) 용액에 첨가하였고 생성 혼합물을 TLC에 의하여 반응이 완료될 때까지 80℃에서 30시간 교반하였다. 톨루엔을 회전식 증발기를 사용하여 45 내지 50℃에서 농축시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (9:1 → 2:1 헵탄 / EtOAc)로 정제하여 목적하는 생성물 (895 mg; 30%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.68 (t, 1 H) 1.25 - 1.30 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.36 - 2.41 (d, 1 H) 2.59 - 2.64 (d, 1 H) 2.80-2.89 (m, 2 H) 7.00 (d, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.37 (d, 1 H).

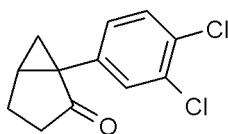
<390> **E. 1-(3,4-디클로로페닐)헥스-5-엔-1-인-3-일 아세테이트의 합성**



<391>

<392> 디클로로메탄 (20 mL) 중의 알콜 1-(3,4-디클로로페닐)헥스-5-엔-1-인-3-올 (3.12 g; 12.9 mmol) 용액에 트리 에틸아민 (2 mL) 및 디메틸아미노피리딘 (315 mg; 2.58 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 얼음 수조를 사용하여 0℃로 냉각시키고, 아세트산 무수물 (3 mL; 30.7 mmol)을 이 용액에 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 승온되도록 두고, 이 반응은 TLC가 반응이 완료된 것을 나타낼 때까지 2시간 더 교반하였다. 이 혼합물을 얼음 (10 g) 위에 붓고, 수성상을 디클로로메탄 (2 x 30 mL)을 사용하여 재추출하였다. 한데 모은 유기층을 건조시키고, 여과한 후 회전식 증발기를 사용하여 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (95:5 헵탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일인 목적하는 아세테이트 (3.03 g; 83% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.10 (s, 3H) 2.58 (t, 2 H) 5.20 (m, 2H) 5.60 (t, 1H) 5.80 - 5.92 (m, 1H) 7.25 (d, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.52 (s, 1H).

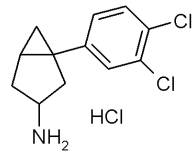
<393> **F. 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 합성**



<394>

<395> 디클로로메탄 (30 ml) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)헥스-5-엔-1-인-3-일 아세테이트 (2.6 g; 9.18 mmol)를 디클로로메탄 (150 ml) 중의 (Ph₃P)AuCl (91 mg, 0.18 mmol) 및 AgSbF₆ (64 mg; 0.18 mol)의 현탁액 중에 첨가하였다. 실온에서 50분 교반한 다음에, 이 용매를 증발시키고 조질 생성물을 메탄올 (80 ml) 중에 용해시켰다. 포타슘 카르보네이트 (800 mg)을 첨가하고, 현탁액을 4시간 교반한 다음, 반응을 물 (50 ml)로 급랭시켰다. 메탄올은 회전식 증발기로 제거하였다. 수성상을 MTBE (2 x 100 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고 여과하였다. 여과물을 농축시키고 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여, 황색 액체인 목적하는 케톤 (553 mg; 25%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.45 (t, 1 H) 1.51 - 1.56 (m, 1 H) 2.09 - 2.13 (m, 1 H) 2.27 - 2.31 (m, 3 H) 2.40 - 2.43 (m, 1 H) 7.16 (d, 1H) 7.36 7.41 (m, 2H).

<396> **G. 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 하이드로클로라이드의 합성**



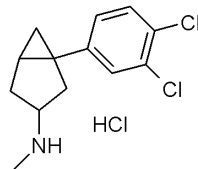
<397>

<398>

메탄올 (20 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (160 mg; 0.66 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (5.08 g; 100 당량) 및 NaCNBH₃ (332 mg; 5.28 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C로 가열하고 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, HCN 증발로 인해 플라스크가 표백 용액 쪽으로 환기되는 것을 주의하면서 1 N HCl (6 mL)로 산성화하였다. 반응 혼합물을 30°C로 농축시키고 생성된 수성층을 H₂O (10 mL)로 희석시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 오일성 잔사로 농축시켰다. 이어서 오일을 디에틸 에테르 (5 mL)에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 이 슬러리를 여과 전에 30분간 교반하였다. 고체를 디에틸 에테르 (5 mL)로 세정하고, 이 화합물을 진공 데시케이터로 신속하게 옮기고, 12시간 건조시켜 백색 고체를 얻었다 (146 mg; 80%). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 0.99 - 1.04 (t, 2 H) 1.24 - 1.30 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 3 H) 2.08 - 2.19 (m, 2H) 2.58-2.78 (m, 3H) 3.97 - 4.03 (m, 1H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 17.34 (s, 1 C) 24.74 (s, 1 C) 24.92 (s, 1 C) 27.10 (s, 1 C) 32.34 (s, 1 C) 33.18 (s, 1 C) 34.55 (s, 1 C) 36.46 (s, 1 C) 39.32 (s, 1 C) 53.20 (s, 1 C) 125.92 (s, 1 C) 126.41 (s, 1 C) 128.58 (s, 1 C) 130.31 (s, 1 C) 132.01 (s, 1 C) 144.75 (s, 1 C). MS (M+1) 242, HPLC 순도 99% (AUC).

<399>

H. N-메틸-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 하이드로클로라이드의 합성



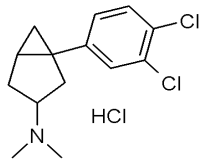
<400>

<401>

메탄올 (3 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (100 mg; 0.41 mmol) 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33%; 1 mL) 및 NaCNBH₃ (33 mg; 0.53 mmol; 1.3 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 1N HCl (4 mL)로 산성화하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (10 mL)로 희석하였다. 이어서 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한데 모든 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (5 mL) 중에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 이 슬러리를 30분간 교반하고 여과하였다. 고체를 디에틸 에테르 (5 mL)로 세정하고, 이 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 후, 12시간 진공 건조시켜, 베이지색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (76 mg; 64%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.78 - 0.93 (m, 1 H) 1.19 - 1.27 (m, 1 H) 1.44 - 1.50 (m, 1H) 1.67-1.80 (m, 1H) 2.03 - 2.13 (m, 1 H) 2.35 - 2.50 (m, 3 H) 2.55 - 2.73 (m, 7 H) 3.11 - 3.35 (m, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 1 H) 7.16 (dd, 1 H) 7.23 - 7.41 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 17.41 (s, 1 C) 24.68 (s, 1 C) 26.81 (s, 1 C) 27.02 (s, 1 C) 30.08 (s, 1 C) 31.31 (s, 1 C) 32.24 (s, 1 C) 32.58 (s, 1C) 33.62 (s,1C) 35.90 (s, 1C) 38.455 (s, 1C) 59.96 (s, 1 C) 63.08 (s, 1 C) 126.08 (s, 1 C) 128.75 (s, 1 C) 130.53 (s, 1 C) 132.59 (s, 1 C) 143.92 (s, 1 C). MS (M+1) 256.0, HPLC 순도 99% (AUC).

<402>

I. N,N-디메틸-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 하이드로클로라이드의 합성



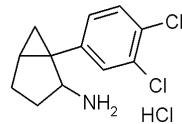
<403>

<404>

메탄올 (4 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (112 mg; 0.46 mmol) 용액에 디메틸 아민 (THF 중의 2M; 2 ml) 및 NaCNBH₃ (37.5 mg; 0.60 mmol; 1.3 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시켰고, 1 N HCl (4 mL)을 사용하여 산성화하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (8 mL)를 사용하여 희석시켰다. 이 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하였고, 그 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (5 mL) 중에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 슬러리를 30분간 교반한 다음 여과시켰다. 이 고체를 디에틸 에테르 (5 mL)로 세정하고, 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 후, 12시간 진공 건조시켜 베이지색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (84 mg; 73%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68 - 0.77 (m, 1H) 1.11 (t, 1 H) 1.67 - 1.79 (m, 1 H) 2.03 - 2.14 (m, 2 H) 2.36 - 2.55 (m, 2 H) 2.57 - 2.72 (m, 6 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 6.88 (dd, 1 H) 7.08 (dd, 2 H) 12.07 - 12.30 (broad, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 16.91 (s, 1 C) 24.47 (s, 1 C) 25.70 (s, 1 C) 29.40 (s, 1 C) 30.84 (s, 1 C) 33.16 (s, 1 C) 35.32 (s, 1 C) 38.37 (s, 1 C) 64.80 (s, 1 C) 71.70 (s, 1 C) 126.13 (s, 1 C) 128.64 (s, 1 C) 128.93 (s, 1 C) 130.44 (s, 1 C) 132.44 (s, 1 C) 143.75 (s, 1 C). MS (M+1) 270.1, HPLC 순도 95% (AUC).

<405>

J. 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성

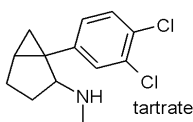


<406>

<407>

메탄올 (5 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (160 mg; 0.66 mmol) 용액에 아세트산 암모늄 (5.2 g; 100 당량) 및 NaCNBH₃ (415 mg; 6.6 mmol; 10 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃로 가열하고 3 시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, HCN 증발로 인해 플라스크가 표백 용액 쪽으로 환기되는 것을 주의하면서, 1 N HCl (5 mL)을 사용하여 산성화하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (10 mL)를 사용하여 희석시켰다. 이 수성층을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하였고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 디에틸 에테르 (5 mL) 중에 용해시키고, HCl/디에틸 에테르 용액 (0.5 ml)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 슬러리를 30분간 교반한 다음 여과시켰다. 이 고체를 디에틸 에테르 (5 mL)로 세정하고, 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 후, 12시간 진공 건조시켜, 백색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (111 mg; 61%). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 0.68 - 0.76 (m, 1 H) 1.04 - 1.11 (m, 1 H) 1.14 - 1.22 (m, 1 H) 1.25 - 1.32 (m, 1 H) 1.37 - 1.51 (m, 1 H) 1.58 - 1.67 (m, 1 H) 1.78 - 1.98 (m, 4H) 2.04 - 2.13 (m, 1H) 2.20-2.33 (m, 3H) 3.97 - 4.03 (m, 1H) 4.08 - 4.19 (m, 1H) 7.30 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 10.50 (s, 1 C) 16.30 (s, 1 C) 23.03 (s, 1 C) 24.13 (s, 1 C) 25.20 (s, 1 C) 26.30 (s, 1 C) 26.74 (s, 1 C) 28.33 (s, 1 C) 33.88 (s, 1 C) 35.27 (s, 1 C) 56.08 (s, 1 C) 57.95 (s, 1 C) 128.54 (s, 1 C) 129.49 (s, 1 C) 130.73 (s, 1 C) 130.90 (s, 1 C) 131.63 (s, 1 C) 132.47 (s, 1 C) 138.91 (s, 1 C) 141.04 (s, 1 C). MS (M+1) 242, HPLC 순도 95% (AUC).

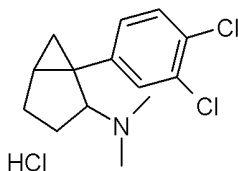
<408> **K. N-메틸-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 타르테이트의 합성**



<409>

<410> 에탄올 (3.5 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (169 mg; 0.70 mmol) 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33%; 2 mL) 및 NaCNBH₃ (57 mg; 0.91 mmol; 1.3 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 1 N HCl (4 mL)을 사용하여 산성화하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 농축시키고, 생성된 수성층을 H₂O (14 mL)를 사용하여 희석시켰다. 이 수성층을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하였고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 한테 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 오일성 잔사로 농축시켰다. 이 오일을 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1; 5 mL) 중에 용해시키고, L-타르타르산 (0.5 eq)을 서서히 첨가하여 타르타르산 염을 형성시켰다. 슬러리를 30분간 교반한 다음 여과시켰다. 이 고체를 디에틸 에테르 (5 mL)로 세정하고, 화합물을 진공 데시케이터에 신속하게 옮긴 후, 12시간 진공 건조시켜, 백색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (100 mg; 35%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM) δ ppm 0.89 - 0.97 (m, 1 H) 1.34 - 1.50 (m, 2 H) 1.93 - 2.09 (m, 3 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 3 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 7.17 (dd, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.90 - 8.42 (broad, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 25.48 (s, 1 C) 28.69 (s, 1 C) 34.16 (s, 1 C) 36.57 (s, 1 C) 40.06 (s, 1 C) 44.55 (s, 1 C) 53.36 (s, 1 C) 128.56 (s, 1 C) 130.31 (s, 1 C) 131.18 (s, 1 C) 131.41 (s, 1 C) 133.07 (s, 1 C) 136.75 (s, 1 C). MS (M+1) 256.0, HPLC 순도 99% (AUC).

<411> **L. N,N-디메틸-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성**



<412>

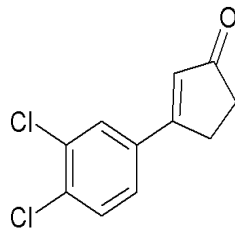
<413> 디클로로메탄 (6 mL) 중의 1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (170 mg, 0.70 mmol)을 0℃로 냉각시키고, 디메틸아민 (THF 중의 2M, 1.1 mL, 2.2 mmol) 및 TiCl₄ (66 mg; 0.35 mmol; 0.5 eq)를 순서대로 첨가하였다. 0℃에서 45분간 교반한 후, 이 혼합물을 환류할 때까지 승온시키고 철야 교반하였다. 반응물을 실온에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (339 mg, 1.6 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 5시간 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 급랭시켰다. 층들을 교반하고, 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH를 9로 조정하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (2x)로 재추출하고, 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 진공 농축시켰다. 오일성 조질 잔사를 HCl/디에틸 에테르를 사용하여 HCl 염으로 전환시켜, 베이지색 고체인 표제 화합물을 얻었다 (81 mg; 38%). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.36 - 1.42 (m, 1 H) 1.51 - 1.59 (t, 1H) 1.91 - 2.20 (m, 4H) 2.22 - 2.34 (m, 1H) 2.62 (d, 3H) 2.74 (d, 3H) 4.03-4.13 (m, 1H) 7.15 (d, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 12.07 - 12.28 (bs, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 12.10 (s, 1 C) 25.73 (s, 1 C) 26.34 (s, 1 C) 31.69 (s, 1 C) 32.70 (s, 1 C) 43.47 (s, 1 C) 44.49 (s, 1 C) 74.93 (s, 1 C) 127.47 (s, 1 C) 130.12 (s, 1 C) 131.31 (s, 1 C) 131.47 (s, 1 C) 133.44 (s, 1 C) 142.35 (s, 1 C). MS (M+1) 270.1, HPLC 순도 99% (AUC).

<414>

실시예 IV

<415> **반응식 3을 이용한 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 합성**

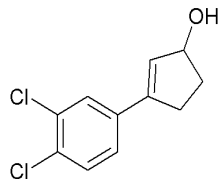
<416> A. 3-(3,4-디클로로페닐)시클로펜트-2-엔-1-온의 합성



<417>

<418> 반응 온도가 $\leq -78^{\circ}\text{C}$ 로 유지되도록 하면서 THF (50 mL) 중의 1,2-디클로로-4-요오도벤젠 (1.0 g, 3.66 mmol) 용액을 n-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M; 1.5 mL, 3.8 mmol)으로 처리하였다. 15분 후, 반응 온도가 $\leq -78^{\circ}\text{C}$ 로 유지되도록 하면서 THF (20 mL) 중의 3-메톡시-2-시클로펜텐-1-온 (0.452 g, 3.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 -20°C 로 승온시키고, 1N HCl 용액을 사용하여 급랭시키고 진공 농축시켜, THF를 제거하였다. 1N HCl (5 mL) 용액을 첨가하고, 이 용액을 30분 교반하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 NaHCO_3 포화 수용액, 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켰다. 용리 용매로서 EtOAc/헵탄을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 분말인 목적하는 화합물 0.3 g을 얻었다 (수율 36%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 2.58 - 2.62 (m, 2 H) 2.97 - 3.03 (m, 2 H) 6.56 (t, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 7.71 (d, 1 H).

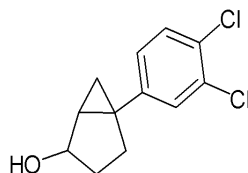
<419> B. 3-(3,4-디클로로페닐)시클로펜트-2-엔-1-올의 합성



<420>

<421> 0°C 에서 메탄올 (40 mL) 중의 3-(3,4-디클로로페닐)시클로펜트-2-엔-1-온 (2 g, 8.8 mmol) 용액을 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (4.26 g, 11.4 mmol)로 처리한 후, NaBH_4 (0.43 g, 11.4 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이 반응물을 실온으로 승온시켰다. 이 반응 혼합물을 4시간 교반한 후, NH_4Cl 포화 수용액으로 급랭시키고 농축시켜서 메탄올을 제거하였다. 농축물을 H_2O 로 희석시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시키고, 용리 용매로서 CH_2Cl_2 /메탄올을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 목적하는 화합물 2 g (수율 99%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 2.54 - 2.65 (m, 1 H) 2.79 - 2.91 (m, 1 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 6.20 - 6.26 (m, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.51 (d, 1 H).

<422> C. 5-(3,4-디클로로페닐)비스클로[3.1.0]헥산-2-올의 합성

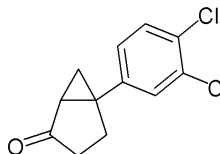


<423>

<424> Et_2Zn 용액 (헥산 중의 1.0M; 14 mL, 14 mmol)을 0°C 로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 CH_2I_2 (1.13 mL, 14 mmol) 용액을 첨가하였다. 이를 5분간 교반하고, CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 3-(3,4-디클로로페닐)시클로펜트-2-엔-1-올 (0.5 g, 2.19 mmol) 용액을 점적하였다. 이 반응 혼합물을 철야 교반한 다음에, NH_4Cl 포화 수용액으로 급랭시켰다. 이 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 진공 농축시켰다.

용리 용매로서 10-30% EtOAc/헵탄을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 조질 물질을 정제하여, 목적하는 화합물 (0.3 g, 64 %)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.76 - 0.85 (m, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.65 - 1.77 (broad, 1 H) 1.83 - 1.90 (m, 1 H) 1.93 - 2.17 (m, 3 H) 4.64 - 4.73 (m, 1 H) 6.93 - 6.97 (m, 1 H) 7.22 (d, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H).

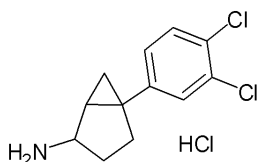
<425> **D.5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 합성**



<426>

<427> 0℃에서 CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (455 mg, 1.88 mmol) 용액을 피리딘 (0.38 mL, 4.6 mmol)으로 처리한 다음에, Dess-Martin 페리오디난 (1.95g, 4.6 mmol)으로 처리하고, 주변 온도로 승온시켰다. 2시간 후, H₂O 3방울을 첨가하였다. 0.5시간 후에, 이 반응을 포화 NaHCO₃, 포화 Na₂SO₃로 급랭시키고, CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 건조시키고, 진공 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 목표하는 화합물 (200 mg, 44%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.45 - 1.50 (m, 1 H) 1.51 - 1.58 (m, 1 H) 2.11 (dd, 1 H) 2.21 - 2.37 (m, 3 H) 2.37 - 2.45 (m, 1 H) 7.04 (dd, 1H) 7.32 (d, 1 H) 7.37 (d, 1 H).

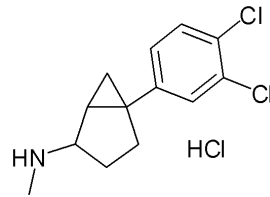
<428> **E. 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성**



<429>

<430> 무수 MeOH (5 mL) 중의 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (100 mg, 0.41 mmol) 및 무수 NaOAc (84 mg, 1.03 mmol)에 교반 중인 NH₂OH·HCl (152.9 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 농축시켰다. 잔사인 디옥시를 무수 MeOH (5 ml) 중에 재구성하고, 교반하면서 무수 MeOH 5 ml 중의 무수 NiCl₂ (116.94 mg, 0.9 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고, NaBH₄ (340.5 mg, 9 mmol)를 소량으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 완전히 첨가한 후에, 실온으로 승온시키고 진공 농축시켰다. 이어서 이 혼합물을 NaOH 수용액으로 염기화하고, CH₂Cl₂ (3x)로 추출하였다. 유기상을 농축시키고, 조질 생성물을 조제용 HPLC로 정제하였다. 오일성 생성물 (이성질체의 혼합물)을 HCl 염 (50 mg, 50.4%)으로 전환시켰다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.79 - 0.95 (m, 2 H) 1.18 - 1.34 (m, 2 H) 1.38 - 1.45 (m, 1 H) 1.65 - 1.81 (m, 1 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H) 6.32 (s, 2 H) 7.11 - 7.22 (m, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 8.50 (broad, 1 H). ¹³C NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.85 (s, 1 C) 14.52 (s, 1 C) 16.03 (s, 1 C) 18.45 (s, 1 C) 22.38 (s, 1 C) 23.24 (s, 1 C) 25.02 (s, 1 C) 26.22 (s, 1 C) 26.22 (s, 1 C) 27.48 (s, 1 C) 28.31 (s, 1 C) 28.51 (s, 1 C) 29.79 (s, 1 C) 29.89 (s, 1 C) 31.39 (s, 1 C) 31.99 (s, 1 C) 51.62 (s, 1 C) 52.72 (s, 1 C) 55.87 (s, 1 C) 127.88 (s, 1 C) 127.95 (s, 1 C) 128.06 (s, 1 C) 128.38 (s, 1 C) 128.60 (s, 1 C) 130.15 (s, 1 C) 130.24 (s, 1 C) 131.54 (s, 1 C) 131.70 (s, 1 C) 142.26 (s, 1 C) 142.44 (s, 1 C). MS (M+1) 242.1.

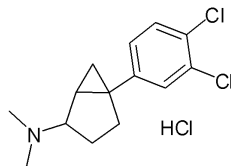
<431> F. N-메틸-5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성



<432>

<433> 케톤 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (100 mg, 0.41 mmol) 용액을 메틸아민 (무수 에탄올 중의 33%, 30 ml) 용액으로 처리한 후, 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드 (233 mg, 0.82 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 5시간 교반한 다음에, 소듐 보로하이드라이드 (31 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에 반응 혼합물을 농축시키고, 소듐 비카르보네이트 수용액 및 소듐 술페이트를 첨가하고, 이를 CH₂Cl₂ (3x)로 추출하고, K₂CO₃로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켰다. 정제되지 않은 오일성 잔사를 HCl 염 (113 mg, 75 %)으로 전환시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 - 0.97 (m, 1 H) 1.34 - 1.50 (m, 2 H) 1.93 - 2.09 (m, 3 H) 2.09 - 2.19 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 3 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 7.17 (dd, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.90 - 8.42 (broad, 1 H). ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15.14 (s, 1 C) 23.58 (s, 1 C) 24.06 (s, 1 C) 26.17 (s, 1 C) 29.51 (s, 1 C) 31.23 (s, 1 C) 31.36 (s, 1 C) 59.81 (s, 1 C) 126.56 (s, 1 C) 128.16 (s, 1 C) 128.28 (s, 1 C) 130.24 (s, 1 C) 130.90 (s, 1 C) 144.68 (s, 1 C). MS (M+1) 256.0.

<434> G. N,N-디메틸-5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성



<435>

<436> 실온에서 DCE (3 mL) 중의 5-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (110 mg, 0.45 mmol) 용액과 디메틸아민 (THF 중의 2M 용액, 5 mL, 4.5 mmol)의 혼합물을 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (95 mg, 0.45 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 0.5시간 교반한 다음에, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 희석시키고, CH₂Cl₂ (3x)로 추출하고, K₂CO₃로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켜, 목적하는 화합물을 얻었다. 정제되지 않은 오일성 잔사 (96 mg, 79 %)를 HCl 염으로 전환시켰다. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.11 (t, 1 H) 1.77 - 1.87 (m, 1 H) 1.96 - 2.02 (m, 1 H) 2.03 - 2.22 (m, 3 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 2.81 (d, 3 H) 2.92 (d, 3 H) 3.72 - 3.90 (m, 1 H) 6.96 (dd, 7 H) 7.21 (d, 7 H) 7.33 (d, 7 H) 12.07 - 12.30 (broad, 1 H), ¹³C NMR (126 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 15.96 (s, 1 C) 24.22 (s, 1 C) 25.84 (s, 1 C) 31.02 (s, 1 C) 33.20 (s, 1 C) 42.65 (s, 1 C) 42.69 (s, 1 C) 69.75 (s, 1 C) 125.96 (s, 1 C) 128.61 (s, 1 C) 130.52 (s, 1 C) 130.57 (s, 1 C) 132.58 (s, 1 C) 142.82 (s, 1 C). ¹³C NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 15.96 (s, 1 C) 24.22 (s, 1 C) 25.84 (s, 1 C) 31.02 (s, 1 C) 33.20 (s, 1 C) 42.65 (s, 1 C) 42.69 (s, 1 C) 69.75 (s, 1 C) 125.96 (s, 1 C) 128.61 (s, 1 C) 130.52 (s, 1 C) 130.57 (s, 1 C) 132.58 (s, 1 C) 142.82 (s, 1 C). MS (M+1) 270.

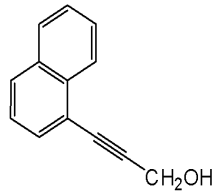
<437>

실시예 V

<438>

반응식 3을 사용한 1-(나프탈렌-1-일)-비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 합성

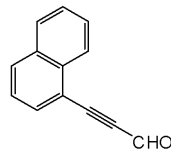
<439> **A. 3-나프탈렌-1-일-프로프-2-인-1-올의 합성**



<440>

<441> 탈기되고 교반된 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중의 1-요오도나프탈렌 (10.00 g, 39.36 mmol), 프로파르길 알콜 (2.25 g, 40.15 mmol, 1.02 eq.), 트리에틸아민 (7.97 g, 78.72 mmol, 2 eq.) 및 코퍼 요오드아이드 (0.02 g, 0.12 mmol, 0.3 mol%) 용액에, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드 (0.05 g, 0.07 mmol, 0.18 mol %)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에 35℃에서 19시간 교반하였다. 이 혼합물을 진공 농축시켜, 블랙 타르 잔사를 얻었다. 이 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 40-60; 30% : 70%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물 (3.51 g, 49%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.64 (2H, s, CH₂), 7.38-7.40 (3H, m, ArH), 7.64 (1H, m, ArH), 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.81 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.32 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH).

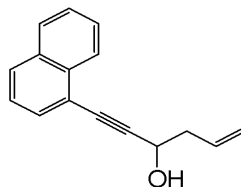
<442> **B. 나프탈렌-1-일-프로핀알의 합성**



<443>

<444> 디클로로메탄 (60 mL) 및 테트라프로필암모늄 페루테네이트 (perruthenate) (0.14g, 0.39 mmol, 2 mol %) 중의 3-나프탈렌-1-일-프로프-2-인-1-올 (3.51 g, 19.26 mmol) 용액을 질소 대기 하에 0℃에서 교반하였다. *N*-메틸모르폴린-*N*-옥사이드(4.06 g, 34.67 mmol, 1.8 eq.)를 4 등분하고 그 중 한 부분 (1.01 g, 8.67 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 검은색 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 남아 있는 부분들은 1시간 간격으로 순서대로 첨가하고, 이 혼합물을 19시간 더 교반하면서 두었다. 반응 혼합물의 TLC 결과, 출발 물질이 소모되었음을 나타내었고, 포화 소듐 비카르보네이트 (50 ml)를 첨가하여 반응을 급랭시켰으며, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하고, 소듐 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜, 검은색 잔사를 얻었다. 정제되지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 40-60; 30% : 70%)로 정제하여, 황색 오일로서 목적하는 화합물 (2.85 g, 82 %)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49-7.65 (4H, m, ArH), 7.89 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.99-8.01 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.32-8.34 (1H, d, J 8.4 Hz, ArH), 9.57 (1H, s, CHO).

<445> **C. 1-나프탈렌-1-일-헥스-5-엔-1-인-3-올의 합성**

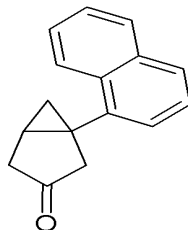


<446>

<447> 질소 대기 하에, 0℃에서 0.5시간에 걸쳐 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중의 나프탈렌-1-일-프로핀알 (2.50 g, 13.88 mmol) 용액에, 교반된 알릴마그네슘 브로마이드 용액 (디에틸 에테르 중의 1M, 20.81 mL, 20.81 mmol, 1.5 eq.)에 첨가하였다. 0℃에서 2시간 더 교반을 계속하였다. 반응을 0℃에서 물 (50 ml)을 사용하여 급랭시켰다. 반응 혼합물에 디에틸 에테르 (100 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반한 후 분리되도록 두었다. 수성상을 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 재추출하고, 한테 모은 유기층을 소듐 술페이트를 사용하여 건조시키고, 진공 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 정제되지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 40-60; 30% : 70%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물 (1.2 g, 30%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (3H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.25 (2H, t, J 7.0 Hz, CH₂), 1.58 (2H, t, J 7.0 Hz, CH₂), 1.88 (2H, t, J 7.0 Hz, CH₂), 2.05 (2H, t, J 7.0 Hz, CH₂), 3.45 (1H, d, J 7.0 Hz, CH), 4.65 (2H, s, CH₂), 5.05 (1H, d, J 7.0 Hz, CH), 5.75 (1H, d, J 7.0 Hz, CH), 7.38-7.40 (3H, m, ArH), 7.64 (1H, m, ArH), 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.81 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.32 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH).

르 40-60; 30% : 70%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물을 얻었다 (2.34 g, 76 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.67-2.69 (2H, m, CH_2), 4.80-4.81 (1H, m, CH), 5.24-5.31 (2H, m, CH_2), 5.99-6.06 (1H, m, CH), 7.40-7.64 (4H, m, Ar-H), 7.66 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.82 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.28 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH).

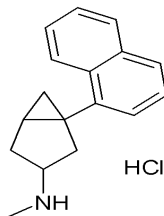
<448> **D. 1-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 합성**



<449>

<450> 질소 대기 하에서 톨루엔 (100 mL) 중의 1-나프탈렌-1-일-헥스-5-엔-1-인-3-올 (1.00 g, 4.50 mmol) 교반 용액에, 플라티늄 클로라이드 (0.06 g, 0.22 mmol, 5 mol%)를 첨가하고, 생성된 흑색 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 유기물을 진공 농축시켜, 흑색 잔사를 얻었다. 정제되지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 40-60; 10% : 90%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물을 얻었다 (0.57 g, 57%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.73 (1H, t, J 4.0 Hz, CH), 0.82-0.84 (1H, m, CH), 1.17-1.24 (1H, m, CH), 2.47 (1H, d, J 19.0 Hz, CH), 2.75 (2H, d, J 10 Hz, CH_2), 2.95-3.09 (1H, m, CH), 7.38-7.51 (4H, m, ArH), 7.73 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.10 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH).

<451> **E. 메틸-(1-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아민 하이드로클로라이드의 합성**

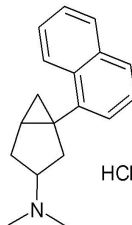


<452>

<453> 메탄올 (10 mL) 중의 케톤 1-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (0.25 g, 1.12 mmol)으로 이루어진 교반된 용액에 메틸아민 (메탄올 중의 33 %; 3 mL) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.09 g, 1.46 mmol, 1.3 eq.)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 1N HCl (10 mL)을 사용하여 산성화하였다. 유기물을 진공 농축시키고, 생성되는 수성층을 물 (10 mL)을 사용하여 더 희석시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (1 x 20 mL)로 추출하고, 황색의 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 9로 순차적으로 조정한 다음에, 수성층을 에틸 아세테이트 (5 x 20 mL)로, 그 다음에 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜서, 오일성 잔사를 얻었다. 이 오일을 디에틸 에테르 (10 mL) 중에 희석시키고, HCl (디에틸 에테르 중의 1M, 1mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 슬러리를 0.5시간 교반하고, 여과하였다. 담갈색 고체를 냉각시킨 디에틸 에테르 (10 mL)로 세정하고, 이 화합물을 진공 오븐에 옮긴 후 12시간 건조시켜서, 베이지색 고체로서 부분 입체 이성질체의 혼합물인 목적하는 화합물을 얻었다 (0.05 g, 16 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.85-0.92 (2H, m, 2 x CH), 1.14-1.31 (4H, m, 4 x CH), 1.82-1.95 (2H, m, CH_2), 2.05-2.13 (1H, m, CH), 2.31-2.36 (2H, m, CH_2), 2.49-2.54 (2H, m, CH_2), 2.62 (3H, s, CH_3), 2.68 (3H, s, CH_3), 2.88-2.96 (1H, m, CH), 3.45-3.53 (1H, m, CH), 4.00-4.07 (1H, m, CH), 7.36-7.55 (8H, m, ArH), 7.73 (2H, d, J 7.6 Hz, ArH), 7.84 (2H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.22 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.28 (1H, d, J 8.4 Hz, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 14.49 (s, 1C), 22.15 (s, 1C), 24.04 (s, 1C), 24.75 (s,

1C), 30.13 (s, 1C), 31.20 (s, 1C), 31.46 (s, 1C), 31.70 (s, 1C), 32.83 (s, 1C), 33.48 (s, 1C), 37.86 (s, 1C), 40.42 (s, 1C), 56.93 (s, 1C), 63.10 (s, 1C), 124.45 (s, 1C), 125.23 (s, 1C), 125.31 (s, 1C), 125.43 (s, 1C), 125.47 (s, 1C), 125.74 (s, 1C), 125.78 (s, 1C), 127.38 (s, 1C), 127.44 (s, 1C), 128.50 (s, 1C), 132.61 (s, 1C), 134.14 (s, 1C), 134.20 (s, 1C), 138.83 (s, 1C), 139.39 (s, 1C). LCMS (M+1) 238.

<454> **F. 디메틸-(1-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)아민 하이드로클로라이드의 합성**



<455>

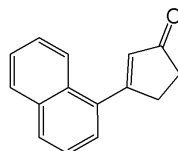
<456> 메탄올 (10 mL) 중의 케톤 1-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (0.25 g, 1.12 mmol) 용액에 디메틸아민 (테트라하이드로푸란 중의 2M; 2.25 mL, 4.50 mmol, 4 eq.) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.09 g, 1.46 mmol, 1.3 eq.)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기 하의 실온에서 19시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10 °C로 냉각시키고, 1N HCl (10 mL)로 산성화시켰다. 유기물을 진공 농축시키고, 생성된 수성층을 물 (10 ml)로 더 희석시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하고, 황색 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH를 사용하여 수성층의 pH를 순차적으로 9로 조정하고, 이어서 수성층을 에틸 아세테이트 (5 x 20 mL), 그 후 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜서, 오일성 잔사를 얻었다. 이 오일을 디에틸 에테르 (10 ml) 중에 용해시키고, HCl (디에틸 에테르 중의 1M, 1 mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 슬러리를 0.5시간 교반하고, 여과시켰다. 담갈색 고체를 냉각시킨 디에틸 에테르 (10 ml)로 세정하고, 이 화합물을 진공 오븐에 옴긴 후 12시간 동안 건조시켜서, 베이지색 고체인 부분 입체 이성질체의 혼합물인 목적하는 화합물 (0.051 g, 16 %)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.88-0.92 (1H, m, CH), 1.01-1.03 (1H, m, CH), 1.14-1.15 (1H, m, CH), 1.18-1.21 (1H, m, CH), 1.27-1.30 (1H, m, CH), 1.83-1.90 (2H, m, 2 x CH), 1.98-1.99 (1H, m, CH), 2.15-2.21 (1H, m, CH), 2.30-2.56 (4H, m, 2 x CH₂), 2.82 (3H, s, CH₃), 2.84 (3H, s, CH₃), 2.89 (3H, s, CH₃), 2.93 (3H, s, CH₃), 3.53-3.56 (1H, m, CH), 4.15-4.19 (1H, m, CH), 7.37-7.57 (8H, m, ArH), 7.76-7.80 (2H, m, ArH), 7.88 (2H, d, J 8.4 Hz, ArH), 8.25-8.28 (2H, m, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 14.08 (s, 1C), 22.11 (s, 1C), 22.75 (s, 1C), 31.09 (s, 1C), 33.11 (s, 1C), 37.53 (s, 1C), 40.19 (s, 1C), 41.85 (s, 1C), 65.05 (s, 1C), 124.28 (s, 1C), 125.46 (s, 1C), 125.15 (s, 1C), 125.29 (s, 1C), 125.45 (s, 1C), 125.53 (s, 1C), 125.76 (s, 1C), 125.82 (s, 1C), 127.44 (s, 1C), 127.56 (s, 1C), 128.47 (s, 1C), 128.56 (s, 1C), 134.14 (s, 1C), 134.20 (s, 1C), 138.83 (s, 1C), 139.39 (s, 1C). LCMS (M+1) 252.

<457>

실시예 VI

<458> **반응식 3을 사용하는 5-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 조제**

<459> **A. 3-나프탈렌-1-일-시클로펜텐-2-엔온의 합성**

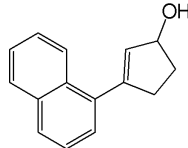


<460>

<461> 반응 온도가 ≤-78°C로 유지되도록 하면서, -78°C에서 테트라하이드로푸란 (300 mL) 중의 1-요오도나프탈렌 (10.00 g, 39.36 mmol)의 교반된 용액에 *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M; 17.49 mL, 43.73 mmol, 1.1 eq.)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 15분간 교반하였다. 반응 온도가 ≤-78°C로 유지되도록 하면서 반응 혼합물에 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중의 3-메톡시-2-시클로펜텐-1-온 (5.10 g, 45.48 mmol, 1.16 eq.) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C로 2시간에 걸쳐 승온시키고, 반응 혼합물을 1N HCl 용액으로 급랭시키고, 진

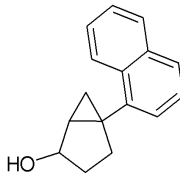
공 농축시켜서, 유기물을 제거하였다. 1N HCl 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 더 교반한 후, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 모으고, 소듐 비카르보네이트 포화 수용액 (100 ml)으로 세척한 다음, 염수 (100 ml)로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜서, 황색 오일을 얻었다. 정제되지 않은 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 40-60; 20% : 80%)로 정제하여, 흐린 백색 고체인 목적하는 화합물 (4.01 g, 49 %)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.68 (2H, dt, *J* 2, 4.8 Hz, CH₂), 3.16 (2H, td, *J* 2.4, 4.8 Hz, CH₂), 6.51 (1H, t, *J* 1.6 Hz, CH), 7.54-7.60 (4H, m, ArH), 7.93-8.01 (2H, m, ArH), 8.10-8.18 (1H, m, ArH).

B. 3-나프탈렌-1-일-시클로펜트-2-엔올의 합성



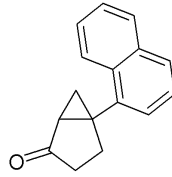
실온에서 에탄올 (150 mL) 중의 3-나프탈렌-1-일-시클로펜트-2-엔올 (3.36 g, 16.13 mmol) 교반 용액에 세륨 트리클로라이드 (3.98 g, 16.13 mmol)를 나누어 첨가하고, 소듐 보로하이드라이드 (0.73 g, 19.36 mmol, 1.2 eq.)를 첨가하였다. TLC에 의하여 반응이 완성된 것으로 나타내어질 때까지, 이 반응 혼합물을 0.5시간 교반하였다. 암모늄 클로라이드 포화 수용액 (100 ml)을 첨가하여 이 반응을 급랭시키고, 유기물을 진공에서 제거하였다. 남아 있는 수성층을 물 (100 ml)로 더 희석시키고, 디클로로메탄 (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켰다. 정제되지 않은 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 40-60; 20% : 80%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물 (2.49 g, 74 %)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.01-2.04 (1H, m, CH), 2.44-2.45 (1H, m, CH), 2.77-2.78 (1H, m, CH), 2.93-2.95 (1H, m, CH), 3.60 (1H, q, *J* 1.3 Hz, CH), 6.07 (1H, q, *J* 1.3 Hz, CH), 7.24-7.35 (4H, m, ArH), 7.75 (1H, d, *J* 8.0 Hz, ArH), 7.78 (1H, d, *J* 8.0 Hz, ArH), 8.15 (1H, d, *J* 8.0 Hz, ArH).

C. 5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 합성



디클로로메탄 (60 mL) 중의 3-나프탈렌-1-일-시클로펜트-2-엔올 (1.00 g, 4.79 mmol) 교반 용액에 디에틸아연 (헥산 중의 1.0 M; 23.6 mL, 23.62 mmol, 4.9 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 디클로로메탄 (10 ml) 중의 디요오도메탄 (1.93 mL, 24.04 mmol, 5 eq.) 용액으로 10분간 점적하는 방식으로 처리하였다. 반응 혼합물을 주변 온도까지 승온되도록 두고, 2시간 더 교반하였다. TLC 결과, 반응이 진행되었거나 또는 완성된 것을 나타내 주었고, 이 반응은 암모늄 클로라이드 포화 수용액 (50 ml)으로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 100 ml)으로 추출하고, 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고 진공 농축시켜, 황색 오일로서 목적하는 화합물을 얻었다. 정제되지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트: 석유 에테르. 40-60; 20% : 80%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물을 얻었다 (1.00 g, 93 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92-0.99 (1H, m, CH), 1.43-1.44 (2H, m, CH₂), 1.82-1.86 (1H, m, CH), 1.93-2.07 (2H, m, CH₂), 2.15-2.23 (1H, m, CH), 5.02-5.04 (1H, m, CH), 7.24-7.35 (4H, m, ArH), 7.75 (1H, d, *J* 8.0 ArH), 7.87 (1H, d, *J* 8.0 Hz, ArH) 8.15 (1H, d, *J* 8.4 Hz, ArH).

<468> D. 5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 합성



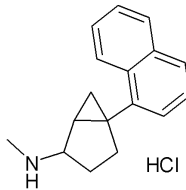
<469>

<470>

디클로로메탄 (40 mL) 중의 5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (1.00 g, 4.46 mmol) 용액에, 피리딘 (0.50 mL, 6.24 mmol, 1.4 eq.)을 첨가하는 데 이어, Dess-Martin 페리오디난 (2.27 g, 5.35 mmol, 1.2 eq.)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 3방울을 가하고, 반응 혼합물을 교반하면서 0.5시간 더 두었다. 이 반응 혼합물을 소듐 비카르보네이트 포화 수용액 (100 mL)에 이어, 소듐 술페이트 포화 수용액 (100 mL)으로 급랭시키고, 디클로로메탄 (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜서, 황색 오일인 목적하는 화합물을 얻었다. 정제되지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트: 석유 에테르 40-60; 30 % : 70 %)로 정제하여 황색 오일인 목적하는 화합물을 얻었다 (0.71 g, 72 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.59-1.61 (1H, m, CH), 1.68-1.70 (2H, m, CH₂), 2.21-2.23 (1H, m, CH), 2.24-2.40 (3H, m, CH and CH₂), 7.44-7.54 (4H, m, ArH), 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.88 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.17 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH).

<471>

E. 메틸-(5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥스-2-일)-아민 하이드로클로라이드의 합성

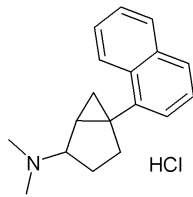


<472>

<473>

5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (0.28 g, 1.28 mmol)을 메틸아민 용액 (무수 에탄올 중의 33%, 50 mL)으로 처리한 후, 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드(0.76 mL, 2.56 mmol, 2 eq.)로 처리하였다. 생성 혼합물을 19시간 교반한 후, 소듐 보로하이드라이드 (0.10 g, 2.56 mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 교반하고, 진공 농축시켜 잔사를 얻었다. 생성된 잔사를 소듐 비카르보네이트 (50 mL) 및 소듐 술페이트 수용액 (50 mL)으로 희석시키고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기물을 포타슘 카르보네이트로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켜서, 갈색 오일성의 잔사를 얻었다. 이 오일을 디에틸 에테르 (10 mL) 중에 용해시키고, HCl (디에틸 에테르 중의 1M, 1 mL)을 서서히 첨가함으로써 HCl 염을 형성시켰다. 이 슬러리를 0.5시간 교반한 후 여과하였다. 담갈색 고체를 디에틸 에테르로 세정하고, 화합물을 진공 오븐에 옮긴 후 12시간 건조시켜, 베이지색 고체인 목적하는 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.14-1.32 (3H, m, 3 x CH), 1.87-1.95 (1H, m, CH), 1.96-2.09 (2H, m, CH₂), 2.18-2.29 (1H, m, CH), 2.61 (3H, s, CH₃), 3.77 (1H, m, CH), 7.37-7.53 (4H, m, ArH), 7.73 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.86 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.26-8.29 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 11.66 (s, 1C), 24.27 (s, 1C), 24.82 (s, 1C), 31.35 (s, 1C), 32.86 (s, 1C), 32.90 (s, 1C), 61.69 (s, 1C), 124.16 (s, 1C), 125.24 (s, 1C), 125.43 (s, 1C), 125.72 (s, 1C), 127.54 (s, 1C), 128.55 (s, 1C), 132.35 (s, 1C), 134.17 (s, 1C), 138.46 (s, 1C). LCMS (M+1) 238.

<474> F. 디메틸-(5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥스-2-일)-아민 하이드로클로라이드의 합성



<475>

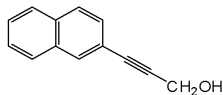
<476> 실온에서 디클로로에탄 (10 ml) 및 디메틸아민 (테트라하이드로푸란 중의 2M 용액, 5.62 mL, 11.25 mmol, 10 eq.) 중의 5-나프탈렌-1-일-비시클로[3.1.0]헥스-2-온 (0.25 g, 1.13 mmol)을 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (0.24 g, 1.13 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 19시간 교반하고, 농축시켜 오일성 잔사를 얻었다. 생성된 잔사를 포화 소듐 비카르보네이트 수용액 (50 ml)으로 희석시키고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하고, 한데 모은 유기층을 포타슘 카르보네이트로 건조시키고, 여과한 후 진공 농축시켰다. 오일을 디에틸 에테르 (10 ml) 중에 용해시키고, HCl (디에틸 에테르 중의 1M, 1mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 슬러리를 0.5 시간 교반한 후 여과하였다. 담갈색 고체를 디에틸 에테르로 세정하고, 화합물을 진공 오븐에 옮긴 후, 12시간 건조시켜서, 갈색 고체인 목적하는 화합물을 얻었다 (0.074 g, 23 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm. 1.17-1.44 (3H, m, 3 x CH), 1.76-1.83 (2H, m, CH₂), 1.94-2.06 (2H, m, CH₂), 2.40 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 3.09-3.14 (1H, m, CH), 7.37-7.57 (4H, m, ArH), 7.71 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 7.85 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH), 8.26-8.28 (1H, d, J 7.6 Hz, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 12.08 (s, 1C), 24.11 (s, 1C), 24.75 (s, 1C), 33.01 (s, 1C), 33.43 (s, 1C), 41.57 (s, 1C), 42.06 (s, 1C), 70.09 (s, 1C), 124.12 (s, 1C), 125.24 (s, 1C), 125.46 (s, 1C), 125.77 (s, 1C), 127.61 (s, 1C), 128.56 (s, 1C), 132.27 (s, 1C), 134.17 (s, 1C), 138.32 (s, 1C). LCMS (M+1) 252.

<477>

실시예 VII

<478> 반응식 2를 사용하는 1-(나프탈렌-2-일)-비시클로[3.1.0]헥스-3-아민의 조제

<479> A. 3-나프탈렌-2-일-프로프-2-인-1-올의 합성



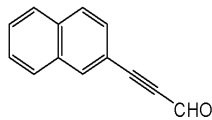
<480>

<481> 2-브로모나프탈렌 (50.0 g, 242.0 mmol), 코퍼 요오드화이드 (230.0 g, 1210.0 mmol, 5 eq.), 포타슘 요오드화이드 (200 g, 1210.0 mmol, 5 eq.) 및 헥사메틸포스포라미드 (500 mL)를 교반하고, 160 °C로 8시간 가열하였다. 이를 냉각시키고 1N HCl (250 mL)를 첨가한 후, 이어서 톨루엔 (300 mL) 및 에테르 (300 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 셀라이트로 여과시켰다. 유기층을 분리하고, 물 (2 x 250 mL)로 세척한 후 마그네슘 술페이트로 건조시키고 농축시켜서, 백색 고체인 2-요오도나프탈렌 (61.5 g, 59%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46-7.52 (2H, m, ArH), 7.55-7.58 (1H, m, ArH), 7.68-7.74 (2H, m, ArH), 7.76-7.82 (1H, m, ArH), 8.22-8.26 (1H, m, ArH).

<482>

비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드 (0.18 g, 0.26 mmol, 0.18 mol %)를 테트라하이드로푸란 (750 ml) 중의 프로파르길 알콜 (8.43 mL, 144.8 mmol, 1 eq.), 2-요오도나프탈렌 (36 g, 142 mmol), 트리에틸아민 (39.6 mL, 284 mmol, 2 eq.) 및 코퍼 요오드화이드 (0.09 g, 0.49 mmol, 0.3 mol %)로 이루어진 교반된 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기 하에서 35 °C에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트층으로 여과시키고, 여과물을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 세척하였다. 여과물을 진공 농축시켰다. 1:6 에틸 아세테이트/헥스란을 용리 용매로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 목적하는 화합물 (2.85 g, 11%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.54 (2H, s, CH₂), 7.45-7.49 (3H, m, ArH), 7.75-7.81 (3H, m, ArH), 7.95 (1H, s, ArH).

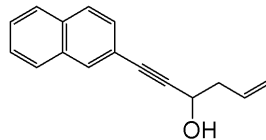
<483> B. 나프탈렌-2-일-프로핀알의 합성



<484>

<485> 0℃에서 질소 대기하에 3-(나프탈렌-2-일)프로프-2-인-1-올 (2.48 g, 13.6 mmol), 테트라프로필암모늄 페루타네이트 (0.09 g, 0.27 mmol, 2 mol %) 및 디클로로메탄 (150 mL)을 교반하였다. N-메틸모르폴린-N-옥사이드(2.87 g, 245 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 남아 있는 N-메틸모르폴린-N-옥사이드를 실온에서 3시간 첨가한 다음에, 반응물을 1시간 더 교반하였다. 포화 소듐 비카르보네이트 (75 ml)를 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 75 mL)으로 추출한 후, 소듐 술페이트로 건조시키고 여과 및 진공 농축시켜서, 갈색 고체인 목적하는 화합물을 얻었다 (2.45 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47-7.54 (4H, m, ArH), 7.77-7.87 (3H, m, ArH), 8.19 (1H, s, ArH), 9.48 (1H, s, CHO).

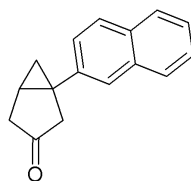
<486> C. 1-나프탈렌-2-일-헥스-5-엔-1-인-3-올의 합성



<487>

<488> 0℃에서 25분에 걸쳐 테트라하이드로푸란 (250 mL) 중의 3-(나프탈렌-2-일)프로피올알데하이드 (3.97 g, 22.0 mmol)에 알릴 마그네슘 브로마이드 (33.1 mL, 33.0 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 철야 교반을 계속하고, 반응물을 0℃의 물 (50 ml)을 사용하여 급랭시켰다. tert-부틸 메틸 에테르 (100 mL)를 첨가하고, 층들을 교반한 후, 분리되도록 두었다. 수성상을 tert-부틸 메틸 에테르 (50 mL)로 재추출하고, 한데 모은 유기층을 소듐 술페이트로 건조시킨 후 여과시켰다. 여과물을 진공 농축시켰다. 용리 용매로서 1:6 에틸 아세테이트/페트롤을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물 (2.30 g, 47%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.58-2.65 (2H, m, CH₂), 4.71 (1H, t, J = 6.3 Hz, CH), 5.24-5.31 (2H, m, CH₂), 5.95-6.06 (1H, m, CH), 7.46-7.51 (3H, m, ArH), 7.76-7.83 (3H, m, ArH), 7.96 (1H, s, ArH).

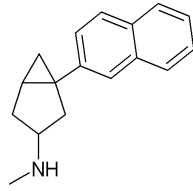
<489> D. 1-나프탈렌-2-일-비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 합성



<490>

<491> 질소 대기 하에 교반되고 있는 톨루엔 (100 mL) 중의 1-나프탈렌-2-일-헥스-5-엔-1-인-3-올 (1.00 g, 4.50 mmol) 용액에, 플래티늄 클로라이드 (0.06 g, 0.22 mmol, 5 mol%)을 첨가하고, 생성된 검은색 혼합물을 80℃에서 24시간 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 유기물을 진공 농축시켜서, 검은색 잔사를 얻었다. 정제되지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트: 석유 에테르 40-60; 10% : 90%)로 정제하여, 황색 오일인 목적하는 화합물을 얻었다 (0.64 g, 64 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.70 (1H, t, J 4.0 Hz, CH), 0.83-0.86 (1H, m, CH), 1.41-1.44 (1H, m, CH), 2.44 (1H, d, J 18.0 Hz, CH), 2.75 (1H, d, J 18 Hz, CH₂), 2.86-2.91 (1H, m, CH), 3.05 (1H, d, J 18.0 Hz, CH), 7.24-7.26 (1H, m, ArH), 7.44-7.49 (2H, m, ArH), 7.63 (1H, s, ArH), 7.80 (1H, d, J 8.0 Hz, ArH).

<492> E. 메틸-(1-나프탈렌-2-일-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-아민의 합성



<493>

<494> 교반된 메탄올 (10 mL) 중의 케톤 1-나프탈렌-2-일-비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (0.25 g, 1.12 mmol) 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33 %; 3 mL) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.09 g, 1.46 mmol, 1.3 eq.)를 첨가하였다. 이 혼합물을 교반되도록 질소 대기하의 실온에 19시간 두었다. 물 (50 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고, 유기물을 진공 농축시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜서, 오일성 잔사를 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 메탄올 : 에틸 아세테이트 : 트리에틸아민, 10%: 89%: 1%)로 잔사를 정제하여, 백색 고체인 목적하는 화합물을 얻었다 (0.70 g, 23 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06-1.08 (1H, m, CH), 1.17-1.19 (1H, m, CH), 1.61-1.66 (1H, m, CH), 1.74-1.80 (1H, m, CH), 1.97-2.01 (1H, m, CH), 2.33-2.34 (3H, m, CH₃), 2.42-2.48 (1H, m, CH), 2.58-2.64 (1H, m, CH), 3.30-3.44 (1H, m, CH), 7.25-7.29 (1H, m, ArH), 7.34-7.43 (2H, m, ArH), 7.63 (1H, s, ArH), 7.72-7.77 (3H, m, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 24.40 (s, 1C), 26.82 (s, 1C), 33.90 (s, 1C), 35.58 (s, 1C), 40.01 (s, 1C), 63.43 (s, 1C), 124.01 (s, 1C), 124.90 (s, 1C), 125.00 (s, 1C), 125.52 (s, 1C), 127.13 (s, 1C), 127.75 (s, 1C), 132.35 (s, 1C), 132.17 (s, 1C), 133.46 (s, 1C). LCMS (M+1) 238.

<495>

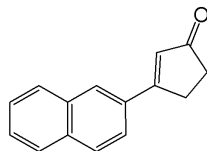
실시예 VIII

<496>

반응식 3을 사용하는 5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민의 조제

<497>

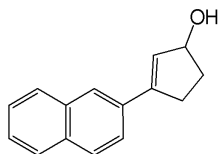
A. 3-나프탈렌-2-일-시클로펜텐-2-엔온의 합성



<498>

<499> 반응 온도가 -78℃로 유지되도록 하면서 -78 ℃에서 무수 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중의 2-브로모나프탈렌 (8.03 g, 38.8 mmol) 용액을 *n*-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M; 26.9 mL, 43.0 mmol, 1.1 eq.)으로 처리하였다. 15 분 후, 반응 온도가 -78℃ 아래로 유지되도록 하면서, 무수 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중의 3-메톡시-2-시클로펜텐-1-온 (5.0 g, 44.6 mmol, 1.1eq.) 용액을 첨가하였다. 반응물을 -20℃로 2시간에 걸쳐 승온시킨 후, 1N HCl (100 mL) 용액을 사용하여 급랭시키고, 진공 농축시켜서, 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 1N HCl (100 mL) 용액을 첨가하고, 30분간 교반한 후, 에틸아세테이트 (3x100 ml)로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 소듐 하이드로젠 카르보네이트 포화 수용액 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척한 후, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켰다. 잔사를 용리 용매로서 3:7 에틸 아세테이트/헥스를 사용하여 정제하여, 백색 고체인 생성물 (2.77 g, 28%) 을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.63-2.66 (2H, m, CH₂-), 3.17-3.20 (2H, m, CH₂), 6.70 (1H, t, *J* 1.6 Hz, CH), 7.53-7.59 (2H, m, ArH), 7.75 (1H, dd, *J* 1.6, 8.5 Hz, ArH), 7.85-7.93 (3H, m, ArH), 8.12 (1H, s, ArH).

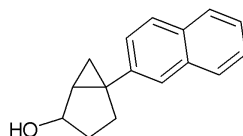
<500> B. 3-나프탈렌-2-일-시클로펜트-2-엔올의 합성



<501>

<502> 실온에서 에탄올 (250 ml) 중의 3-(나프탈렌-2-일)시클로펜트-2-엔올 (2.22 g, 10.7 mmol) 용액을 세륨 트리클로라이드 (2.63 g, 10.7 mmol, 1 eq.)로 처리한 다음에, 소듐 보로하이드라이드 (0.48 g, 12.8 mmol, 1.2 eq.)를 소량으로 나누어 처리하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 교반한 다음에, 염화암모늄 포화 수용액 (125 ml)으로 급랭시키고, 농축시켜서, 에탄올을 제거하였다. 농축물을 물 (125 ml)로 희석시키고 디클로로메탄 (3 x 125 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 진공 농축시켜서, 백색 고체인 생성물을 정량적 수율로서 얻었고, 이 고체를 더 정제하지는 않았다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.89-1.97 (1H, m, CH), 2.48-2.57 (1H, m, CH), 2.75-2.83 (1H, m, CH), 3.00-3.09 (1H, m, CH), 3.27 (1H, q, J 1.3 Hz, CH), 5.04-5.09 (1H, m, OH), 6.36 (1H, q, J 1.9 Hz, CH), 7.39-7.50 (2H, m ArH), 7.70 (1H, dd, J 1.6, 8.5 Hz, ArH), 7.75-7.88 (3H, m, ArH), 7.99 (1H, s, ArH).

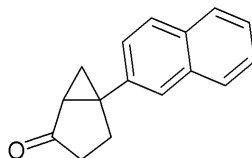
<503> C. 5-나프탈렌-2-일-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 합성



<504>

<505> 디클로로메탄 (80 mL) 중의 3-(나프탈렌-2-일)시클로펜트-2-엔올 (2.32 g, 11.0 mmol)을 디에틸아연 (헥산 중의 1.0 M; 54.6 mL, 54.6 mmol, 5.0 eq.)으로 처리하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 10분에 걸쳐 디클로로메탄 (20 ml) 중의 디요오도메탄 (4.51 mL, 55.5 mmol, 5.0 eq) 용액을 점적하여 첨가하고, 주변 온도로 승온될 때까지 두었다. 2시간 후, 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드 포화 수용액 (40 ml)으로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 40 ml)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 진공 농축시켜서, 백색 고체인 목적하는 화합물을 정량적 수율로 얻었으며, 이 화합물을 더 정제하지는 않았다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94-1.01 (1H, m, CH), 1.27-1.41 (2H, m, CH₂), 1.98-2.02 (1H, m, CH), 2.10-2.20 (2H, m, CH₂), 2.24-2.33 (1H, m, CH), 4.71-4.80 (1H, m, CH), 7.23-7.26 (1H, m, ArH), 7.40-7.48 (2H, m, ArH), 7.64 (1H, s, ArH), 7.72-7.84 (3H, m, ArH).

<506> D. 5-나프탈렌-2-일-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 합성

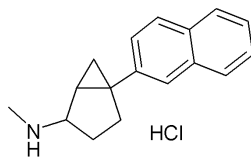


<507>

<508> 디클로로메탄 (110 mL) 중의 5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (2.35 g, 10.5 mmol) 용액을 피리딘 (1.18 mL, 14.6 mmol, 1.4 eq.)과, 그에 이어 Dess-Martin 페리오디난 (5.34 g, 12.6 mmol, 1.2 eq.)으로 처리하고, 주변 온도로 승온시켰다. 2시간 후, 물 3방울을 가하였다. 0.5시간 후, 반응물을 포화 소듐 하이드로젠 카르보네이트 (50 ml), 포화 소듐 술페이트 (50 ml)로 급랭시키고, 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기 추출물을 마그네슘 술페이트로 건조시키고 진공 농축시켰다. 용리 용매로서 1:6 에틸 아세테이트/페트롤을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체인 목적하는 화합물 (1.44 g, 62%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56-1.58 (1H, m, CH), 1.71-1.75 (1H, m, CH), 2.22-2.25 (1H, m, CH), 2.30-2.34 (2H, m, CH₂), 2.44-2.57 (2H, m, CH₂), 7.34 (1H, dd, J 1.9, 8.5, ArH), 7.44-7.51 (2H, m,

ArH), 7.72-7.73 (1H, m, ArH), 7.80-7.83 (3H, m, ArH).

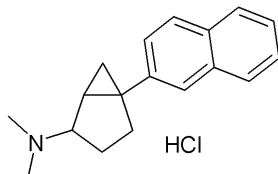
<509> E. N-메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성



<510>

<511> 메탄올 (50 mL) 중의 5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (0.72 g, 3.24 mmol) 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33%, 6.05 mL, 48.6 mmol, 15.0 eq.) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.26 g, 4.21 mmol, 1.3 eq.)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반시켰다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 1N HCl (25 mL)로 산성화하였다. 이 반응 혼합물을 30℃로 농축시키고, 생성된 수성층을 물 (25 ml)로 희석시켰다. 이어서, 수성층을 에틸 아세테이트 (125 ml)로 추출하여, 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서, 1N NaOH (25 mL)를 사용하여 수성층의 H를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 진공 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르 (20 ml) 중에 용해시키고, HCl/ 디에틸 에테르 용액 (10 mL)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성시켰다. 슬러리를 30분간 교반하고, 여과시켰다. 고체를 냉각시킨 디에틸 에테르 (10 ml)로 세정하고, 이 화합물을 진공 오븐에 신속하게 옮긴 후, 12시간 건조시켜서, 백색 고체인 목적하는 화합물 (0.36 g, 47%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.12-1.15 (1H, m, CH), 1.37-1.39 (1H, m, CH), 1.42-1.54 (1H, m, CH), 2.11-2.13 (1H, m, CH), 2.25-2.37 (2H, m, CH₂), 2.34-2.37 (1H, m, CH), 3.98-4.05 (1H, m, CH), 7.33 (1H, dd, J 1.6, 8.4, ArH), 7.40-7.47 (2H, m, ArH), 7.71-7.72 (1H, m, ArH), 7.78-7.80 (3H, m, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 13.41 (s, 1C), 24.40 (s, 1C), 24.50 (s, 1C), 30.55 (s, 1C), 31.69 (s, 1C), 33.3 (s, 1C), 61.44 (s, 1C), 124.75 (s, 1C), 125.28 (s, 1C), 125.91 (s, 1C), 127.25 (s, 1C), 127.28 (s, 1C), 127.85 (s, 1C), 132.32 (s, 1C), 133.59 (s, 1C), 140.18 (s, 1C). LCMS (M+1) 238.

<512> F. N,N-디메틸-5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-아민 하이드로클로라이드의 합성



<513>

<514> 메탄올 (50 mL) 중의 5-(나프탈렌-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (0.72 g, 3.24 mmol) 용액에 디메틸아민 (테트라하이드로푸란 중의 2M; 6.48 mL, 12.96 mmol, 4 eq.) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.26 g, 4.21 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 1N HCl (25 mL)로 산성화하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 농축시키고, 생성된 수성층을 물 (25 mL)로 희석시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (125 mL)로 추출하여 비극성 불순물을 제거하였다. 1N NaOH (25 mL)를 사용하여 수성층의 pH를 9로 조정하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축시켰다. 이어서, 잔사를 디에틸 에테르 (20 ml) 중에 용해시키고, HCl/ 디에틸 에테르 용액 (10 ml)을 서서히 첨가하여 HCl 염을 형성하였다. 이 슬러리를 30분간 교반한 후, 여과시켰다. 고체를 냉각시킨 디에틸 에테르 (10 ml)로 세정하고, 화합물을 진공 오븐에 신속하게 옮긴 후, 12시간 건조시켜, 백색 고체인 목적하는 화합물 (0.81 g, 28%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18-1.21 (1H, m, CH), 1.43-1.46 (1H, m, CH), 1.57-1.61 (1H, m, CH), 2.14-2.19 (1H, m, CH), 2.27-2.36 (2H, m, CH₂), 2.37-2.43 (1H, m, CH), 2.92 (3H, s, CH₃), 3.06 (3H, s, CH₃), 4.04-4.09 (1H, m, CH), 7.34 (1H, dd, J = 1.9, 8.4, ArH), 7.39-7.47 (2H, m, ArH), 7.71-7.72 (1H, m, ArH), 7.79-7.80 (3H, m, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD); δ ppm 13.74 (s, 1C), 24.28 (s, 1C), 25.31 (s, 1C), 30.70 (s, 1C), 33.53 (s, 1C), 41.58 (s, 1C), 41.89 (s, 1C), 69.80 (s, 1C), 124.50 (s, 1C), 124.75 (s, 1C), 125.33 (s, 1C),

125.93 (s, 1C), 127.25 (s, 1C), 127.87 (s, 1C), 132.35 (s, 1C), 133.57 (s, 1C), 140.02 (s, 1C). LCMS (M+1) 252.

<515>

실시예 IX

<516>

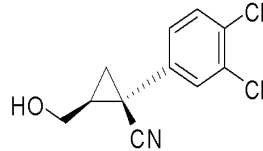
반응식 11 및 12를 사용하는 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 부분 입체 이성질체의 조제

<517>

A. 1-아릴- 2-하이드록시메틸 시클로프로판카르보니트릴의 합성

<518>

(1) (1R)-1-(3,4-디클로로페닐)- 2-하이드록시메틸-시클로프로판카르보니트릴



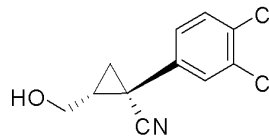
<519>

<520>

질소 대기 하에서 무수 테트라하이드로푸란 (THF, 25mL) 중에 3,4 -디클로로페닐 아세토니트릴 (3g, 1.6 mmol e)을 용해시켰다. 이 용액을 -25℃로 냉각시켰다. 소다 아미드 (0.6235, 1.6mmol)를 반응물 온도가 -25℃로 유지되도록 하면서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되도록 두고, 2시간 유지하였다. 이후에 -25℃로 냉각시켰다. -25℃에서 테트라하이드로푸란 (5mL) 중의 S-(+) 에피클로로히드린 (1.49 g, 1.6 mmol)을 점적하여 가하고, 소다 아미드 (0.6235, 1.6 mmol)를 소량으로 나누어 첨가하였다. 반응물의 온도를 8시간에 걸쳐 실온으로 점점 상승시켰다. 반응을 TLC (디클로로메탄/헥산 (1:1))로 관찰하였다. 반응물은 암모늄 클로라이드 포화 수용액으로 급랭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 4.0 g을 얻었다. 정제되지 않은 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 디클로로메탄/헥산 (9:1))로 정제하여, 생성물 1.58 g(40%)을 얻었다. ¹H NMR: δ (300MHz, CDC13): 1.57-1.72(3H,m), 1.88-1.99 (1H,m), 3.72-3.79 (1H,dd, J=12.08,8.4Hz), 4.06-4.12 (1H,dd, J=12.08, 4.95Hz), 7.13-7.17 (1H,m) 7.39-7.52 (2H,m).

<521>

(2) (1S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-하이드록시메틸-시클로프로판카르보니트릴



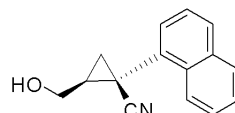
<522>

<523>

질소 대기 하에서 3,4-디클로로페닐 아세토니트릴 (40 g, 215 mmole)을 무수 테트라하이드로푸란 (THF, 350 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 -25℃로 냉각시키고, 반응물 온도를 -25℃로 유지하면서 소다 아미드 (8.3 g, 215 mmol)를 소량으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 승온되도록 두고, 2시간 유지하였다. 이어서, -25℃로 냉각시켰다. -25℃에서 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중의 R-(-)에피클로로히드린 (19.89 g, 215 mmol)을 점적한 후에, 소다 아미드 (8.3 g, 250 mmol)를 나누어 첨가하였다. 이어서 반응물의 온도를 8시간에 걸쳐 실온으로 점진적으로 증가시켰다. 반응을 TLC (디클로로메탄/헥산 (1:1))로 관찰하였다. 반응물을 암모늄 클로라이드 포화 용액으로 급랭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 500 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 58 g을 얻었다. 정제되지 않은 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 디클로로메탄/헥산 (9:1))로 정제하여, 생성물 33.4 g (64%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13): 1.59-1.67 (3H,m), 1.88-1.97 (1H,m), 3.72-3.79 (1H,m), 4.06-4.12 (1H,m), 7.13-7.17 (1H,m) 7.39-7.52 (2H,m).

<524>

(3) (1R)-2-하이드록시메틸-(1-나프틸)-시클로프로판카르보니트릴



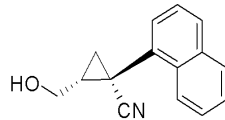
<525>

<526>

질소 대기하에서 무수 테트라하이드로푸란 (THF, 300 mL) 중에 1-나프틸아세토니트릴 (30 g, 180 mmole)을 용해시키고, 이를 -15℃로 냉각시키고, 1M 테트라하이드로푸란 (180 mL) 중의 소듐-비스 (트리메틸실릴아미드)를 -15℃에서 점적하였다. 생성된 갈색 혼합물을 45분간 -10℃ 내지 0℃에서 교반하였다. 이어서 반응물을 -15℃로 냉각시켰다. -15℃에서 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 S-(+)에피클로로히드린 (16.6g, 180 mmol) 용액을 점적하고, 30분간 교반하였다. 1M THF (180 mL) 중의 소듐비스 (트리메틸실릴아미드)를 -15℃에서 점적하고, 혼합물을 45분간 교반하였다. 이어서, 반응물의 온도를 점진적으로 실온으로 올리고, 30분간 실온에서 유지하였다. 이 반응물을 TLC(에틸 아세테이트/헥산 (1:1))로 관찰하였다. 반응을 물 (80 ml)로 급랭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 75 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 염수 (200 ml)로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜, 정제되지 않은 오일 55 g을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (10:90))로 정제하여, 생성물 28 g (69%)을 얻었다. ¹H NMR 결과, 부분 입체 이성질체 (2:1 시스/트랜스)의 혼합물을 나타내었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13, partial assignment): 1.57-1.62 (2H,m), 1.92-2.03 (1H,m), 3.10-3.25 (1H,br, s), 3.91-3.97 (1H,m) 4.22-4.27 (1H,m), 7.37-7.69 (4H,m), 7.82-7.92 (2H,m), 8.36-8.49 (1H,m).

<527>

(4) (1S)-2-하이드록시메틸-(1-나프틸)-시클로프로판카르보니트릴



<528>

<529>

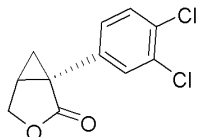
질소 대기하에서, 건조 테트라하이드로푸란 (THF, 300 mL) 중에 1-나프틸아세토니트릴 (30 g, 180 mmole)을 용해시키고, 이를 -15℃로 냉각시키고, 1M 테트라하이드로푸란 (180 mL) 중의 소듐-비스 (트리메틸실릴아미드)를 점적하였다. 생성된 갈색 혼합물을 45분간 -10℃ 내지 0℃에서 교반하고, -15℃로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 R-(+) 에피클로로히드린 (16.6 g, 180 mmol) 용액에 첨가하였고, 30분간 교반하였다. -15℃에서 1M 테트라하이드로푸란 (180 mL) 중의 소듐비스 (트리메틸실릴아미드)를 점적하고, 이 혼합물을 45분간 교반하였다. 혼합물의 온도를 실온까지 점진적으로 올리고, 실온에서 30분간 유지하였다. 이 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (1:1))로 관찰하였다. 이 혼합물을 물 (80 ml)로 급랭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 75 ml)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 염수 (200 ml)로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 정제되지 않은 오일 55 g을 얻었다. 이 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트 /헥산 (10:90))로 정제하여, 생성물 25 g (62%)을 얻었다. ¹H NMR 결과, 부분 입체 이성질체의 혼합물 (2:1 시스/트랜스)을 나타내었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13, partial assignment): 1.55-1.59 (2H,m), 1.94-2.04 (1H,m), 2.42 (1H,m) 3.08 (1H,br,s), 3.32 (1H,m), 7.42-7.68 (4H,m), 7.72-7.93 (2H,m), 8.37-8.40 (1H,d,J=8.4Hz).

<530>

B. 1-아릴-3-옥사비시클로[3.1.0] 헥산-2-온의 합성

<531>

(1) (1R,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-옥사비시클로[3.1.0] 헥산-2-온



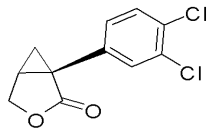
<532>

<533>

(1R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-하이드록시메틸 시클로프로판카르보니트릴 (24 g, 9.9 mmol), 에탄올 (48 mL) 및 25 N 소듐 하이드록사이드 용액 (24 mL)을 환류하에 18시간 가열하였다. TLC (디클로로메탄 (100%))로 반응을 관찰하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉수 (24 ml)를 반응물에 첨가한 뒤에, 농염산을 점적하여 반응물의 pH를 1 내지 2로 조정하고, 실온에서 철야 교반하였다. 수성층을 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 3% 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 생성물 13 g (55%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 1.41-1.43 (1H,t, J=4.9Hz), 1.58-1.63 (1H,dd,J=7.8,5.0Hz), 2.56-2.59 (1H,m), 4.28-4.31 (1H, d, J=9.3Hz), 4.44-4.48 (1H, dd, J=9.4, 4.6Hz),

7.26-7.30 (1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.40-7.43 (1H,d,J=8.4Hz) 7.52-7.53 (1H,d,J=2Hz).

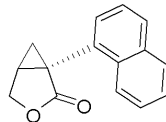
<534> (2) (1S,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-옥사비시클로[3.1.0] 헥산-2-온



<535>

<536> (1S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-하이드록시메틸 시클로프로판카르보니트릴 (10 g, 4.13 mmol), 에탄올 (20 mL) 및 25 N 소듐 하이드록사이드 용액 (10 mL)을 환류하에 18시간 가열하였다. TLC (디클로로메탄 (100%))로 반응을 관찰하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 냉수 (10 ml)를 반응물에 첨가한 후, 농염산을 점적하여 반응물의 pH를 1 내지 2로 조정하고, 실온에서 철야 교반하였다. 수성층을 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 3% 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜서, 생성물 4.5 g (45%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 1.41-1.43 (1H,t, J=4.9Hz), 1.58-1.63 (1H,dd, J=7.79,4.94Hz), 2.56-2.62 (1H,m), 4.28-4.31 (1H,d, J=9.3Hz), 4.44-4.48 (1H,dd, J=9.34,4.58Hz), 7.26-7.30 (1H,dd, J=8.2,2.0Hz), 7.40-7.43 (1H,d, J=8.2Hz), 7.52-7.53 (1H,d, J=2Hz).

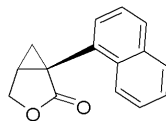
<537> (3) (1R,5S)-1-(1-나프틸)-3-옥사비시클로[3.1.0] 헥산-2-온



<538>

<539> (1R)-2-하이드록시메틸-1(1-나프틸)-시클로프로판카르보니트릴 (1a 10 g, 44.6 mmol), 에탄올 (20mL) 및 25 N 소듐 하이드록사이드 용액 (10 mL)을 환류하에 18시간 가열하였다. 이 반응을 TLC (디클로로메탄 (100%))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 냉수 (12 ml)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 농염산을 점적하여 반응물의 pH를 1 내지 2로 조정하고 철야 교반하였다. 수성층을 디클로로메탄 (200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 3% 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜서 생성물 5 g (50%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 0.78-0.81 (1H,m), 1.45-1.48 (1H,m), 1.68-1.72 (1H,m), 2.45-2.51 (1H,m), 4.37-4.40 (1H,d, J=9Hz), 4.65-4.69 (1H,dd, J=9,3Hz), 7.34-7.52 (4H,m), 7.76-7.91 (3H,m).

<540> (4) (1S,5R)-1-(1-나프틸)-3-옥사비시클로[3.1.0] 헥산-2-온

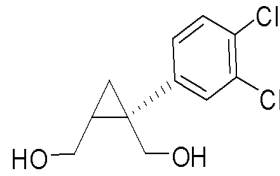


<541>

<542> (1S)-2-하이드록시메틸-(1-나프틸)-시클로프로판카르보니트릴 (300 mg, 1.3 mmol) 에탄올 (0.6 mL) 및 25N 소듐 하이드록사이드 용액 (0.3 mL)을 환류하에 18시간 가열하였다. 이 반응을 TLC (디클로로메탄 (100%))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉수 (12 ml)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 농염산을 점적하여 반응물의 pH를 1 내지 2로 조정하고, 철야 교반하였다. 수성층을 디클로로메탄 (25 mL)으로 추출하였다. 유기층을 3% 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 감압하에 증발시켜서, 생성물 128 mg(44%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 1.51-1.54 (1H,t, J=4.58), 1.74-1.78 (1H,dd, J=7.7,4.8Hz), 2.53-2.57 (1H,m), 4.43-4.46 (1H,d,J=9.5Hz), 4.71-4.76 (1H,dd,J=9.3,4.5Hz), 7.40-7.58 (4H,m), 7.83-7.89 (2H,m), 7.95-7.98 (1H d,J=8.2Hz).

<543> C. (2-아릴-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올의 합성

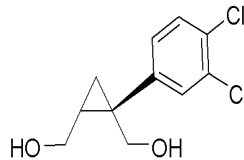
<544> (1) ((2R)-2-(3,4-디클로로페닐)-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올



<545>

<546> 질소 대기 하에서 BMS (17.16 mL, 18 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중의 (1R)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (22 g, 9 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응물을 5시간 환류시킨 후, TLC (디클로로메탄 (100%))로 관찰하였다. 반응물을 10% 포타슘 카르보네이트 용액으로 급랭시켰다. 수성층을 디클로로메탄 (2 x 250 ml)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜, 목적하는 생성물 20.4 g (92%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 0.9-1.25 (1H,m), 1.35-1.52 (1H,m), 1.75-1.79 (1H,m), 3.32-3.42 (2H,m) 3.97-4.12 (2H,m) 7.26-7.30 (1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.40-7.43 (1H,d,J=8.4Hz), 7.52-7.53 (1H,d,J=2Hz).

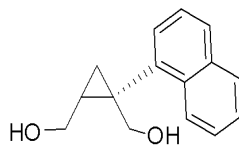
<547> (2) ((2S)-2-(3,4-디클로로페닐)-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올



<548>

<549> 질소 대기 하에서 BMS (10.9 mL, 115 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란 (140 mL) 중의 (1S)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (14 g, 57.6 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 5시간 환류시키고 TLC (디클로로메탄 (100%))로 관찰하였다. 반응물을 10% 포타슘 카르보네이트 용액으로 급랭시켰다. 수성층을 디클로로메탄 (2 x 250 ml)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 목적하는 생성물 14 g (98.5%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 0.9-0.98 (1H,m), 1.17 (1H,m), 1.48 (1H,m), 3.23-3.42 (2H,m) 3.92-4.03 (2H,m) 7.10-7.13 (1H,m), 7.24-7.27 (1H,m), 7.38 (1H,m).

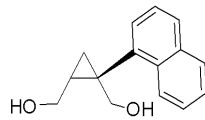
<550> (3) ((2R)-2-(1-나프틸)-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올



<551>

<552> 질소 대기 하에서 BMS (8.10 mL, 107 mmol)를 건조 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중의 (1R)-1-(1-나프틸)-3-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (12 g, 53.5 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 5시간 환류시키고, TLC (디클로로메탄 (100%))로 관찰하였다. 반응물을 10% 포타슘 카르보네이트 용액으로 급랭시켰다. 수성층을 디클로로메탄 (2 x 150 ml)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 목적하는 생성물 20.4 g (92%)을 얻었다. ¹H NMR δ(300MHz,CDC13): 0.87 (1H,m), 1.01-1.25 (2H,m), 1.78-1.83 (2H,m), 3.4-3.7 (2H,m), 4.12-4.18 (2H,m), 7.36-7.52 (4H,m), 7.57-7.75 (1H,m) 7.83-7.86 (1H,m) 8.25 (1H,brs).

<553> (4) ((2S)-2-(1-나프틸)-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올

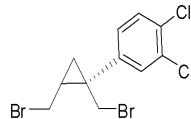


<554>

<555> 질소 대기 하에서 BMS (0.2 mL, 0.8 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란 (1 mL) 중의 (1S)-1-(1-나프틸)-3-옥사비시클로[3.1.0] 헥산-2-온 (90 mg, 0.4 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 5시간 환류시키고, TLC (디클로로메탄 (100%))로 관찰하였다. 반응물을 10% 포타슘 카르보네이트 용액으로 급랭시켰다. 수성층을 디클로로메탄 (2 x 10 ml)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜, 목적하는 생성물 90 mg (98.5%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13): 1.09-1.43 (3H, m), 1.67-1.69 (2H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.25-4.27 (2H, m), 7.4-7.65 (4H, m), (1H, m) 7.77-7.89 (2H, m), 8.25 (1H, brs).

<556> D. 1,2-비스(브로모메틸)-1-아릴시클로프로판의 합성

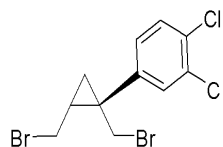
<557> (1) (1R)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로판



<558>

<559> 실온에서 디클로로메탄 (100 mL) 중의 ((2R)-2-(3,4-디클로로페닐)-2-하이드록시메틸시클로프로필)-메탄올 (20 g, 8.1 mmol) 용액에, 탄소 테트라브로마이드 (236 g, 71.2 mmol)를 첨가하였다. 질소 대기하에서 0°C에서 트리페닐포스핀 (87.1, 71.2 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반하였다. 반응은 TLC (헥산 (100%))로 관찰하였고 메탄올 (50 ml)로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜, 정제되지 않은 점액질의 덩어리 (150 g)를 얻었다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (3:97))로 정제하여, 목적하는 생성물 10 g (33%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13): 0.9-1.12 (1H, t, J=6Hz), 1.48-1.53 (1H, dd, J=9, 6Hz), 1.91-1.96 (1H, m), 3.48-3.63 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.39-7.42 (1H, d, J=8.4Hz), 7.47-7.48 (1H, d, J=2Hz).

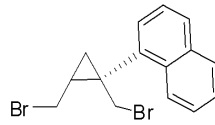
<560> (2) (1S)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로판



<561>

<562> 실온에서 디클로로메탄 (100 mL) 중의 ((2S)-2-(3,4-디클로로페닐)-2-하이드록시메틸시클로프로필) 메탄올 (6 g, 24.3 mmol) 용액에, 탄소 테트라브로마이드 (70.9 g, 213 mmol)를 첨가하였다. 질소 대기 하에서 0°C에서 트리페닐 포스핀 (55.8 g 213 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반시켰다. 반응을 TLC (헥산 (100%))로 관찰하였고 메탄올 (50 ml)로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜, 정제되지 않은 점액질의 덩어리 (50 g)를 얻었다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (3:97))로 정제하여, 목적하는 생성물 4 g (45%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13): 0.9-1.03 (1H, t, J=0Hz), 1.47-1.52 (1H, dd, J=9, 6Hz), 1.93 (1H, m), 3.48-3.63 (2H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, dd, J=9, 3Hz), 7.39-7.42 (1H, d, J=9Hz), 7.47-7.48 (1H, d, J=3Hz).

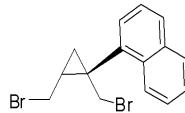
<563> (3) (1R)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(1-나프틸)시클로프로판



<564>

<565> 실온에서 디클로로메탄 (60 mL) 중의 ((2R)-2-(1-나프틸)-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올 (8 g, 52.6 mmol) 용액에 탄소 테트라브로마이드 (153.6 g, 463 mmol)를 첨가하였다. 질소 대기 하의 0°C에서 트리페닐 포스핀 (121.4, 463 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반시켰다. 반응을 TLC (헥산 (100%))로 관찰하였고 메탄올 (50 ml)로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜, 정제되지 않은 점액질의 덩어리 (95 g)를 얻었다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (3:97))로 정제하여, 목적하는 생성물 5 g (28%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13) 1.01-1.25 (1H,m,), 1.48-1.58 (1H,m,) 2.01-2.14 (1H,m), 3.5-4.2 (4H,brm), 7.36-7.52 (4H,m), 7.57-7.75 (1H,m) 7.76-7.96 (2H,m) 8.25 (1H,brs).

<566> (4) (1S)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(1-나프틸)시클로프로판

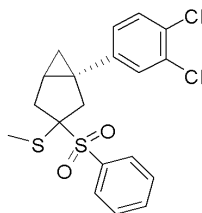


<567>

<568> 실온에서 디클로로메탄 (100 mL) 중의 ((2S)-2-(1-나프틸)-2-하이드록시메틸시클로프로필)메탄올 (14 g, 61 mmol) 용액에 탄소 테트라브로마이드(179.19 g, 540 mmol)를 첨가하였다. 질소 대기 하의 0°C에서 트리페닐 포스핀 (141.6, 540 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반시켰다. 반응을 TLC (헥산 (100%))로 관찰하였고 메탄올 (50 ml)로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜, 정제되지 않은 점액질의 덩어리 (140 g)를 얻었다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (3:97))로 정제하여, 목적하는 생성물 8.5 g (39%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13) 1.01-1.25 (1H,m,), 1.48-1.58 (1H,m,) 2.01-2.14 (1H,m), 3.5-4.2 (4H,brm), 7.36-7.52 (4H,m), 7.57-7.75 (1H,m) 7.76-7.96 (2H,m) 8.25 (1H,brs).

<569> E. 1-아릴-3-벤젠술포닐-3-메틸술포닐-비시클로[3.1.0]헥산의 합성

<570> (1) (1R,5R)-3-벤젠술포닐-1-(3,4-디클로로페닐)-3-메틸술포닐-비시클로[3.1.0]헥산

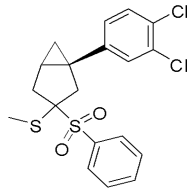


<571>

<572> 1-((메틸티오)메틸술포닐)벤젠 (8.12g, 40.2 mmole)을 무수 디메틸포름아미드 (DMF, 60 mL) 중에 용해시켰다. 질소 대기 하의 0°C에서 소듐 하이드라이드 (2.4 g, 100 mmol)을 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 40°C까지 점진적으로 가열하고 40°C에서 30분간 유지하였다. DMF (40 ml) 중의 (1R)-4-(1,2-비스-브로모메틸-시클로프로필)-1,2-디클로로-벤젠 (10 g, 26 mmol)을 0°C에서 30분간 점적하였다. 반응물의 온도를 실온에서 점진적으로 올리고 7시간 동안 유지하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (10:90))로 관찰하였다. 반응물을 물로 급랭시켰다. 수성층을 디에틸 에테르 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술포이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 18.0 g을 얻었고, 이 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (4:96))로 정제하여, 생성물 5g (45%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13): 1.73 (1H,m), 1.85 (2H,m), 2.09 (3H,s), 2.29 (2H,m), 2.54 (1H,m), 2.87 (1H,dd, J=15Hz), 7.12 (1H,d, J=3Hz),

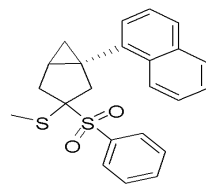
7.15 (1H,d, J=3Hz), 7.25 (1H,m), 7.3 (1H,d, J=9Hz), 7.5-7.55 (2H,m), 7.91 (2H,m).

<573> (2) (1S,5S)-3-벤제술폴닐-1-(3,4-디클로로페닐)-3-메틸술폴닐-비시클로[3.1.0]헥산



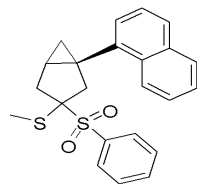
<574> 1-((메틸티오)메틸술폴닐)벤젠 (2.95 g, 14.6 mmole)을 건조 디메틸포름아미드 (DMF, 40 mL) 중에 용해시켰다. 질소 대기하의 0℃에서 소듐 하이드라이드 (1.75 g, 36.5 mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 점진적으로 가열하고 40℃에서 30분간 유지하였다. 0℃에서 30분간 DMF (10 ml) 중의 (1S)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(3,4-디클로로페닐)시클로프로판 (5.65 g, 14.65 mmol)을 점적하였다. 반응물의 온도를 실온으로 점진적으로 올리고 7시간 동안 유지하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (10:90))로 관찰하였다. 반응물을 물로 급랭시켰다. 수성층을 디에틸 에테르 (2 x 250 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 8 g을 얻었고, 이 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (4:96))로 정제하여, 생성물 2g (33%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz,CDC13): 1.73 (1H,m), 1.85 (2H,m), 2.04 (3H,s), 2.29 (2H,m), 2.54 (1H,m), 2.88 (1H, dd, J=15Hz), 7.12 (1H,d,J=3Hz), 7.15 (1H,d,J=3Hz), 7.25 (1H,m), 7.3 (1H,d,J=9Hz), 7.55-7.57 (2H,m), 7.91 (2H,m).

<576> (3) (1R,5R)-3-벤제술폴닐-1-(1-나프틸)-3-메틸술폴닐-비시클로[3.1.0]헥산



<577> 1-((메틸티오)메틸술폴닐)벤젠 (2.85 g, 14.1 mmole)을 무수 디메틸포름아미드 (DMF, 15 mL) 중에 용해시켰다. 질소 대기하의 0℃에서 소듐 하이드라이드 (1.69 g, 35.3 mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 점진적으로 가열하고 40℃에서 30분간 유지하였다. 0℃에서 30분간 DMF (5 ml) 중의 (1R)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(1-나프틸)시클로프로판 (2.5 g, 7.0 mmol) 용액을 점적하였다. 반응물의 온도를 실온으로 점진적으로 올리고 7시간 동안 유지하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (10:90))로 관찰하였다. 반응물을 물로 급랭시켰다. 수성층을 디에틸 에테르 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 10.0 g을 얻었고, 이 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (4:96))로 정제하여, 생성물 1.92 g (69%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz,CDC13): 1.93 (2H,m), 2.01 (1H,m), 2.07 (3H,s), 2.28 (2H,m), 2.44 (2H,m), 2.88 (1H, dd, J=15Hz), 7.36 (1H,m), 7.47-7.68 (7H,m), 7.74 (1H,m), 7.91-7.97 (3H,m).

<579> (4) (1S,5S)-3-벤제술폴닐-1-(1-나프틸)-3-메틸술폴닐-비시클로[3.1.0]헥산

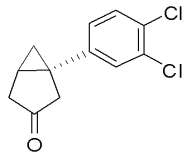


<580> 1-((메틸티오)메틸술폴닐)벤젠 (6.54 g, 32.2 mmole)을 건조 디메틸포름아미드 (DMF, 40 mL) 중에 용해시켰다. 질소 대기하의 0℃에서 소듐 하이드라이드 (3.86 g, 80.5 mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 점진적으로 가열하고 40℃에서 30분간 유지하였다. 0℃에서 30분간 DMF (15 ml) 중의 (1S)-1,2-비스(브로모메틸)-1-(1-나프틸)시클로프로판 (5.7 g, 6.1 mmol)을 점적하였다. 반응물의 온도를 실온으로 점진적으로 올리고

고 7시간 동안 유지하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (10:90))로 관찰하였다. 반응물을 물로 급랭시켰다. 수성층을 디에틸 에테르 (2 x 250 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 무수 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 12.0 g을 얻었고, 이 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 (4:96))로 정제하여, 생성물 3.5 g (53%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13): 1.93 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.28 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=15Hz), 7.36 (1H, m), 7.47-7.68 (7H, m), 7.74 (1H, m), 7.91-7.97 (3H, m).

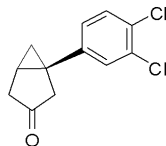
<582> **F. 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 합성**

<583> (1) **(1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온**



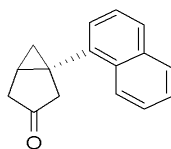
<584>
<585> (1R,5R)-3-벤젠술포닐-1-(3,4-디클로로페닐)-3-메틸술포닐-비시클로[3.1.0]헥산 (1.4 g, 3.3 mmol), 메탄올 (6 mL) 및 농염산 (1.5 mL)을 환류할 때까지 7시간 가열하였다. 이 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (20:80))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 반응물의 pH는 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 8 내지 9로 조정하였다. 수성층을 디에틸 에테르 (100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과 및 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 1.1 g을 얻었고, 이는 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 560 mg (70%)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13) 0.67-0.70 (1H, t, J=4Hz), 1.25-1.35 (1H, m), 1.94-2.15 (1H, m), 2.36-2.42 (1H, d, J=18Hz), 2.59-2.65 (1H, d, J=18Hz), 2.83-2.89 (2H, m), 6.99-7.03 (1H, dd, J=9, 3Hz), 7.25-7.26 (1H, d, J=3Hz), 7.36-7.39 (1H, d, J=9Hz). ¹³CNMR(CDC13) δ : 215.25, 143.49, 132.55, 130.39, 130.06, 128.07, 125.40, 45.34, 42.08, 27.18, 23.32, 22.24.

<586> (2) **(1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온**



<587>
<588> (1S,5S)-3-벤젠술포닐-1-(3,4-디클로로페닐)-3-메틸술포닐-비시클로[3.1.0]헥산 (3.5 g, 8.4 mmol), 메탄올 (15 mL) 및 농염산 (3 mL)을 환류할 때까지 7시간 가열하였다. 이 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (20:80))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 반응물의 pH는 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 8 내지 9로 조정하였다. 수성층을 디에틸 에테르 (300 ml)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과 및 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 3 g을 얻었고, 이는 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 900 mg (45%)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13) 0.68-0.70 (1H, t, J=4Hz), 1.25-1.35 (1H, m), 1.94-2.15 (1H, m), 2.36-2.42 (1H, d, J=10Hz), 2.59-2.66 (1H, d, J=10Hz), 2.83-2.89 (2H, m), 6.99-7.03 (1H, dd, J=9, 3Hz), 7.25-7.26 (1H, d, J=3Hz), 7.36-7.39 (1H, d, J=9Hz). ¹³CNMR(CDC13) δ : 215.28, 143.49, 132.57, 130.4, 130.07, 128.09, 125.41, 45.35, 42.08, 27.20, 23.31, 22.23.

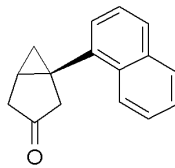
<589> (3) **(1R,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온**



<590>
<591> (1R,5R)-3-벤젠술포닐-1-(1-나프틸)-3-메틸술포닐-비시클로[3.1.0]헥산 (620 mg, 1.6 mmol), 메탄올 (4 mL) 및

농염산 (0.7 mL)을 환류할 때까지 7시간 가열하였다. 이 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (20:80))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 반응물의 pH는 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 8 내지 9로 조정하였다. 수성층을 디에틸 에테르 (50 ml)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과 및 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 458 mg을 얻었고, 이를 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 135 mg (39%)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13) 0.76-0.79 (1H, t, J=4Hz), 1.38 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.49-2.56 (1H, d, J=10Hz), 2.75 (2H, d, J=6Hz), 3.05-3.15 (2H, dd, J=10Hz), 7.40-7.45 (1H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 7.76-7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.88-7.90 (1H, m), 8.13-8.15 (2H, d, J=6Hz). ¹³CNMR(CDC13) δ : 218.25, 139.12, 134.01, 128.96, 127.80, 126.77, 126.17, 125.78, 125.33, 124.0, 48.18, 42.46, 27.80, 20.62, 20.05.

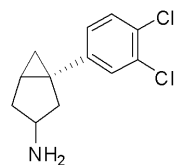
<592> (4) (1S,5S)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온



<593>
<594> (1S,5S)-3-벤젠술포닐-1-(1-나프틸)-3-메틸술포닐-비시클로[3.1.0]헥산 (3 g, 7.6 mmol), 메탄올 (18 mL) 및 농염산 (5.4 mL)을 환류할 때까지 7시간 가열하였다. 이 반응을 TLC (에틸 아세테이트/헥산 (20:80))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 반응물의 pH는 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 8 내지 9로 조정하였다. 수성층을 디에틸 에테르 (300 ml)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과 및 감압 증발시켜서, 정제되지 않은 오일 3 g을 얻었고, 이를 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 1 g (62%)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CDC13) : 0.75-0.78 (1H, t, J=4Hz), 1.37 (1H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.49-2.55 (1H, d, J=18Hz), 2.77-2.79 (2H, d, J=6Hz), 3.03-3.11 (2H, dd, J=18, 6Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.76-7.78 (1H, d, J=6Hz), 7.87-7.90 (1H, m), 8.12-8.15 (2H, d, J=9Hz). ¹³CNMR(CDC13) δ : 218.25, 139.05, 133.93, 132.48, 128.91, 127.75, 126.7, 126.13, 125.74, 125.45, 124.36, 48.12, 42.43, 27.74, 20.54, 19.99.

<595> G. 1-아릴비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 합성

<596> (1) (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민

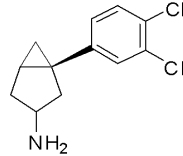


<597>
<598> 메탄올 (112 mL) 중의 (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (0.9 g, 3.73 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (28.3 g, 373 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.87 g, 30.8 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 60°C로 2시간 가열하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/메탄올/트리에틸아민 (89:10:1))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 감압 농축시켜 메탄올을 제거하고, 잔여물을 물 (50 ml)을 사용하여 급랭시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2x100 ml)로 재추출하였다. 수성층을 소듐 클로라이드로 포화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 재추출하였다. 유기층을 한 데 모으고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 감압 건조시켜, 정제되지 않은 오일 2.4 g을 얻었으며, 이를 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 600 mg (66%)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD): 0.92-0.99 (2H, m), 1.27 (1H, m), 1.78-1.83 (3H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.57-2.74 (3H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.36-7.41 (2H, m). ¹³CNMR(CD3OD) δ : 145.92, 133.22, 131.50, 130.76, 129.77, 129.30, 127.57, 127.06, 54.35, 40.52, 37.67, 35.74, 34.36, 33.53, 31.10, 28.25, 26.08, 25.87, 18.50. 순도: HPLC에 의하여 99.15%(a/a). MS, M+(241).

<599> HCl 염: 0°C에서 디에틸 에테르 (10 mL) 중의 (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (400

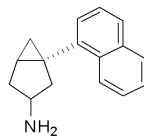
mg, 1.65 mmol) 용액에 HCl/디에틸에테르 (2 mL) 용액을 첨가하고 실온에서 30분 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 디에틸 에테르 (10 mL)로 세척한 후, 12시간 진공 건조시켜, 백색 고체 320 mg을 얻었다 (69.5%). ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD): 0.91-0.94 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.74-1.75 (3H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.50-2.66 (3H, m), 3.92-3.95 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.26-7.34 (2H, m). ¹³CNMR (CD3OD) δ: 145.93, 133.19, 131.50, 130.72, 129.76, 129.30, 127.59, 127.09, 54.39, 40.50, 37.64, 35.73, 34.35, 33.53, 31.09, 28.27, 26.09, 25.93, 18.51. 순도: HPLC에 의하여 99.56%(a/a). MS, M+(241).

<600> (2) (1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민



<601>
<602> 메탄올 (87.5 mL) 중의 (1S,5S)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (0.7 g, 2.9 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (22.05 g, 290 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.45 g, 23 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 60°C로 2시간 가열하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/메탄올/트리에틸아민 (89:10:1))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 감압 농축시켜 30°C에서 메탄올을 제거하고, 정제되지 않은 잔여물을 물 (20 mL)을 사용하여 급랭시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3x75 mL)로 추출하였다. 수성층을 소듐 클로라이드로 포화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 재추출하였다. 유기층을 한 데 모으고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 감압 건조시켜 정제되지 않은 오일 2.4 g을 얻었으며, 이를 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 430 mg (66%)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD) 0.92-0.98 (2H, m), 1.28 (1H, m), 1.76-1.87 (3H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.57-2.75 (3H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m). ¹³CNMR (CD3OD) δ: 145.91, 133.24, 131.51, 130.79, 129.78, 129.29, 127.58, 127.05, 54.33, 40.53, 37.67, 35.75, 34.36, 33.54, 31.10, 28.25, 26.08, 25.84, 18.53. 순도: HPLC에 의하여 99.53%(a/a). MS, M+(241).

<603> (3) (1R,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민

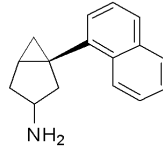


<604>
<605> 메탄올 (60 mL) 중의 (1R,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (480 mg, 2.1 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (16.8 g, 210 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.08 g, 17 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 60°C로 2시간 가열하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/메탄올/트리에틸아민 (89:10:1))로 관찰하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 감압 농축시켜 메탄올을 제거하고, 정제되지 않은 잔여물을 물 (25 mL)을 사용하여 급랭시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 수성층을 소듐 클로라이드로 포화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 재추출하였다. 유기층을 한 데 모으고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 감압 증발시켜 정제되지 않은 오일 1.5 g을 얻었으며, 이를 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 280 mg (58%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD): 1.10-1.23 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 2.90 (1H, m), 4.06-4.08 (1H, m), 7.33-7.56 (4H, m), 7.71-7.74 (1H, d, 6Hz), 7.82-7.85 (1H, d, 9Hz), 8.20-8.28 (1H, m). ¹³CNMR (CD3OD): 140.75, 140.30, 135.49, 135.44, 133.92, 129.78, 128.61, 127.75, 127.09, 127.00, 126.72, 126.67, 126.58, 126.52, 125.68, 54.95, 43.05, 40.40, 36.35, 34.52, 33.88, 33.64, 25.86, 24.94, 23.70, 15.70. 순도: HPLC에 의하여 98.04%(a/a). MS, M+(224).

<606> HCl 염: 0°C에서 디에틸 에테르 (10 mL) 중의 (1R,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (350 mg, 1.56 mmol) 용액에 HCl/디에틸에테르 (2 mL) 용액을 첨가하고 실온에서 30분 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 디에틸

에테르 (10 ML)로 세척한 후, 진공에서 12시간 건조시켜 백색 고체 300 mg을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD): 1.15-1.17 (1H,m), 1.24 (1H,m), 1.88-1.92 (2H,m), 2.25-2.32 (1H,m), 2.49-2.53 (1H,m), 2.93 (1H,m), 4.11 (1H,m), 7.37-7.57 (4H,m), 7.74-7.76 (1H,d,6Hz), 7.85-7.88 (1H,d,9Hz), 8.21-8.30 (1H,m). ¹³CNMR (CD3OD): 40.74, 140.30, 135.52, 133.92, 129.82, 128.65, 127.14, 127.01, 126.75, 126.54, 125.69, 55.02, 43.09, 40.43, 36.17, 34.54, 33.93, 25.88, 24.99, 23.70, 15.76. 순도: HPLC에 의하여 99.63 % a/a. MS, M+(224).

<607> (4) (1S,5S)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민



<608>
<609> 메탄올 (87.5 mL) 중의 (1S,5S)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (0.7 g, 3.1 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (24.3 g, 310 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.58 g, 25 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 60°C로 2시간 가열하였다. 반응을 TLC (에틸 아세테이트/메탄올/트리에틸아민 (89:10:1))로 관찰하였다. 30°C에서 반응 혼합물을 감압 농축시켜 메탄올을 제거하고, 정제되지 않은 잔여물을 물 (50 ml)을 사용하여 급랭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 150 ml)로 추출하였다. 수성층을 소듐 클로라이드로 포화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 재추출하였다. 유기층을 한 데 모으고, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 감압 건조시켜 정제되지 않은 오일 2.4 g을 얻었으며, 이를 조제용 HPLC로 정제하여 순도 99% 생성물 400 mg (57%)을 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD): 1.1-1.15 (1H,m), 1.21-1.24 (1H,m), 1.88-1.93 (2H,m), 2.24-2.31 (1H,m), 2.45-2.57 (1H,m), 2.90-2.92 (1H,m), 4.10-4.2 (1H,m), 7.37-7.57 (4H,m), 7.74-7.76 (1H,d, 6Hz), 7.85-7.88 (1H,d,9Hz), 8.20-8.29 (1H,m). ¹³CNMR (CD3OD): 140.74, 140.30, 135.51, 133.93, 129.81, 128.64, 127.76, 127.12, 127.01, 126.74, 126.59, 125.67 119.93, 54.97, 43.08, 40.42, 36.16, 34.53, 33.91, 25.88, 24.94, 23.70, 15.76. 순도: HPLC에 의하여 98.5%(a/a). MS, M+(224).

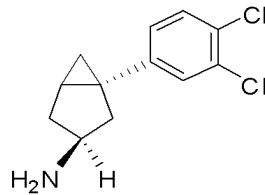
<610> **HCl 염:** 0°C에서 디에틸 에테르 (10 mL) 중의 (1S,5S)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (500 mg, 1.56 mmol) 용액에 HCl/디에틸에테르 (2 mL) 용액을 첨가하고 실온에서 30분 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 디에틸 에테르 (10 ML)로 세척한 후, 12시간 진공 건조시켜 백색 고체 (350 mg)를 얻었다. ¹H NMR δ (300MHz, CD3OD): 1.10-1.23 (2H,m), 1.86-1.98 (2H,m), 2.25-2.31 (1H,m), 2.44-2.51 (1H,m), 2.90 (1H,m), 4.06-4.08 (1H,m), 7.33-7.56 (4H,m), 7.71-7.74 (1H,d,6Hz), 7.82-7.85 (1H,d,9Hz), 8.20-8.28 (1H,m). ¹³CNMR (CD3OD): 140.75, 140.31, 135.49, 135.44, 133.91, 129.79, 128.62, 127.75, 127.12, 127.01, 126.73, 126.67, 126.59, 126.53, 125.70, 55.02, 43.06, 40.39, 36.15, 34.52, 33.90, 31.65, 25.87, 24.99, 23.68, 15.76. 순도: HPLC에 의하여 99.09% (a/a). MS, M+(224).

<611> **H. (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 부분 입체 이성질체의 분리**

<612> 자유 염기를 조제용 키랄 HPLC (CHIRALPAK AD 컬럼, 5 x 50 cm 20 μm, 이동상 헵탄/에탄올 97:3 프리-믹스, 유속 118 mL/min, uv 230 nm)로 정제하였다. 자유 염기를 70:30 헵탄/에탄올 중에 용해시켰다. 용액 (85 mg) 중 10 ml를 주사하고, 용리시켜, 부분 입체 이성질체를 분리하였다 (키랄 HPLC로 분석되는 분획과, 혼합 및 진공 농축된 순수한 분획). 혼합된 분획을 한 데 모으고, 이동상 중에 재용해시킨 후 분리하였다. 잔사를 진공에서 철야 건조시켰다 (50°C).

<613> COSY 2D NMR 스펙트럼을 얻어서, 모든 양성자의 할당치 (assignment)를 확인하였다. 이러한 정보 내에서, 1D nOe 차이 실험을 수행하였다 (메틴 양성자 상의 조사). 2번째 부분 입체 이성질체에 대해서, 시클로프로필 메틸렌 및 아미노시클로펜탄 메틴 양성자 사이에 크게 높아진 것 (enhancement)이 관찰되었다. 그러므로, 이러한 부분 입체 이성질체는 1R,3R,5R 부분 입체 이성질체에 해당하는 부분 입체 이성질체이다.

<614> (1) (1R,3S,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민

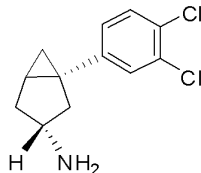


<615>

<616> 제1 부분 입체 이성질체는 93 mg (55%)이다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 4, 4 Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 1.00-0.90 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 242 [M + H]⁺; 키랄 HPLC (제2 방법) 98.2% (AUC), *t_R* = 9.02 분.

<617> **HCl 염:** 교반된 메탄올 (10 ml) 중의 제1 용리된 부분 입체 이성질체로부터의 (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (93 mg, 0.38 mmol) 용액에 HCl 수용액 (0.18 mL, 2.0 M, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 진공 농축시켜, 백색 고체 103 mg (96%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 4.10-3.09 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.80 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 145.89, 133.26, 131.45, 130.83, 129.82, 127.60, 54.37, 40.57, 35.78, 34.39, 28.25, 25.85; MS (ESI) *m/z* 242 [M + H]⁺; HPLC (제1 방법) >99% (AUC), *t_R* = 11.91분; 키랄 HPLC (제2 방법) 97.4% (AUC), *t_R* = 9.19 분; 광학적 회전 [α]_D²⁵ +82.3°; 녹는점 222-225°C.

<618> (2) (1R,3R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민



<619>

<620> 제2 부분 입체 이성질체는 27 mg (16%)이다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 0.80-0.60 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 242 [M + H]⁺; 키랄 HPLC (제2 방법) 98.9% (AUC), *t_R* = 13.47분.

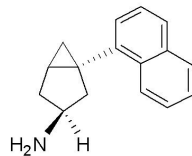
<621> **HCl 염:** 교반된 메탄올 (2 ml) 중의 제2 용리된 부분 입체 이성질체로부터의 (1R,5R)-1-(3,4-디클로로페닐)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (27 mg, 0.11 mmol) 용액에 HCl 수용액 (0.06 mL, 2.0 M, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 진공 농축시켜, 흐린 백색 고체 31 mg (99%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 145.82, 133.27, 131.51, 130.72, 129.33, 127.09, 49.57, 37.73, 33.60, 31.14, 26.10, 18.55; MS (ESI) *m/z* 242 [M + H]⁺; HPLC (제1 방법) 98.2% (AUC), *t_R* = 12.00분; 키랄 HPLC (제2 방법) >99% (AUC), *t_R* = 13.49 분; 광학적 회전 [α]_D²⁵ +68.4°; 녹는점 218-220 °C.

I. (1R,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민의 부분 입체 이성질체의 분리

자유 염기를 조제용 키랄 HPLC (CHIRALPAK AD 컬럼, 5 x 50 cm 20 μ m, 이동상 헵탄/에탄올 97:3 프리-믹스, 유속 118 mL/분, uv 230 nm)로 정제하였다. 자유 염기를 70:30 헵탄/에탄올 중에 용해시켰다. 용액 (85 mg) 중 10 ml를 주사하고, 용리시켜, 부분 입체 이성질체를 분리하였다 (키랄 HPLC로 분석되는 분획과, 혼합 및 진공 농축된 순수한 분획). 혼합된 분획을 한데 모으고, 이동상 중에 재용해시킨 후 분리하였다. 잔사를 진공에서 철야 건조시켰다 (50 $^{\circ}$ C).

COSY 2D NMR 스펙트럼을 얻어서, 모든 양성자의 할당치를 확인하였다. 이러한 정보 내에서, 1D nOe 차이 실험을 수행하였다 (메틴 양성자 상의 조사). 2번째 부분 입체 이성질체에 대해서, 시클로프로필 메틸렌 및 아미노시클로펜탄 메틴 양성자 사이에 크게 높아진 것이 관찰되었다. 그러므로, 이러한 부분 입체 이성질체는 1R,3R,5R 부분 입체 이성질체에 해당하는 이성질체이다.

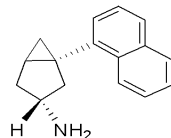
(1) (1R,3S,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민



제1 입체 이성질체는 93 mg (54%)이다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 3.90-3.70 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 14, 4$ Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 224 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 키랄 HPLC (제2 방법) >99% (AUC), $t_R = 6.96$ 분.

HCl 염: 교반된 메탄올 (10 mL) 중의 제1 용리된 부분 입체 이성질체로부터의 (1R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (93 mg, 0.42 mmol) 용액에 HCl 수용액 (0.21 mL, 2.0 M, 0.42 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 진공 농축시켜 백색 고체 107 mg (99%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 14, 4$ Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 140.75, 135.59, 133.97, 129.90, 128.73, 127.20, 127.07, 126.81, 126.59, 125.70, 55.06, 43.17, 36.25, 34.61, 25.95, 25.04; MS (ESI) m/z 224 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (제1 방법) >99% (AUC), $t_R = 11.45$ 분; 키랄 HPLC (제2 방법) >99% (AUC), $t_R = 7.06$ 분; 광학적 회전 $[\alpha]_D^{25} +51.5$; 녹는점 203-205 $^{\circ}\text{C}$.

(2) (1R,3R,5R)-1-(1-나프틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민



제2 부분 입체 이성질체는 24 mg (14%)이다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.02-2.90 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 0.82-0.72 (m, 1H); 키랄 HPLC (제2 방법) 98.5% (AUC), $t_R = 9.87$ 분.

HCl 염: 교반된 메탄올 (2 mL) 중의 제2 용리된 부분 입체 이성질체로부터의 (1R,5R)-1-(나프탈렌-1-일)비시클로[3.1.0]헥산-3-아민 (24 mg, 0.11 mmol) 용액에 HCl 수용액 (0.06 mL, 2.0 M, 0.12 mmol)을 가하였다. 이 혼

합물을 진공 농축시켜 흐린 백색 고체 29 mg (103%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.05 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 138.79, 134.01, 132.47, 128.36, 127.24, 125.48, 125.23, 125.12, 124.17, 48.48, 38.79, 32.47, 30.20, 22.21, 14.29; MS (ESI) *m/z* 224 [M + H]⁺; HPLC (제1 방법) 98.4% (AUC), *t_R* = 11.60분; 키랄 HPLC (제2 방법) 98.3% (AUC), *t_R* = 10.13분; 광학적 회전 [α]_D²⁵ +49.2° ; 녹는점 260-263°C.

<633>

실시예 X

<634>

모노아민 신경 전달 물질 수송을 억제하기 위한 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민의 활성, 선택성 및 효능

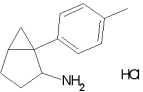
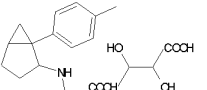
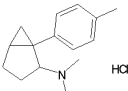
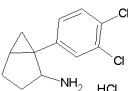
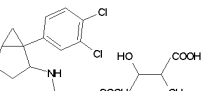
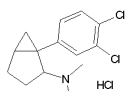


<635>

본 발명의 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민의 노르에피네프린 (NE) 및/또는 도파민 (DA) 및/또는 세로토닌 (5-HT)의 수송을 방해하는 것에 대한 효능을 기존의 기술에 따라서 래트 뇌의 부위를 달리한 시냅소좀 (synaptosome) 조제물을 사용하여 평가하였다. 문헌: [Perovic, S. and Muller, W.E., *Arzneimittelforschung* 45: 1145-1148 (1995); Janowsky, A. et al., *J. Neurochem.* 46: 1272-1276 (1986)] 참조. 본 분석 방법은 일반적으로 포유류의 바이오제닉 아민 수송을 조절하는 약물의 활성을 평가하고 예측하기 위해서 이 기술 분야에서 허용되는 모델이다.

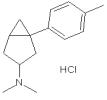
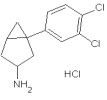
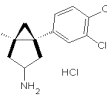
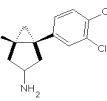
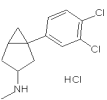
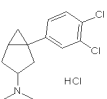
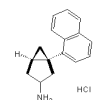
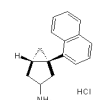
<636>

뇌 전체를 정상적인 래트로부터 얻고, 시냅소좀 조제물은 뇌 전체 (5-HT), 선조체 (DA) 또는 시상하부 (NE)로부터, 테플론 유리 (Teflon-glass) 균질기를 사용하여 0.32 M 수크로스 10 용적 (w/v) 중에서 (0 내지 4°C에서) 부드럽게 파괴하여 만든다. 이어서 균질화물을 10분간 1000 x g로 원심 분리한다. 상정액을 그대로 두고 20분간 23000 g로 원심 분리한다. 생성된 펠렛을 테플론 유리 균질기를 사용하여 0.32 M 수크로스 (0 내지 4°C에서) 중에 부드럽게 재현탁시켰다. 이 조제물의 분취액 (250 μ l)을 시험관에 [³H]5-HT, [³H]DA, 또는 [³H]NE 0.2 mCi/mL, 선택된 1-아틸비시클로[3.1.0]헥실아민 시험 화합물 200 μ l (최종 농도 500 nM를 산출하도록 하는 양), 크렙스-링거 (Krebs-Ringer) 비카르보네이트 완충액 1 ml (pH 7.4)과 함께 넣었다. 이 혼합물을 37°C에서 15분 (DA 및 5-HT 흡수) 또는 20분 (NE 흡수) 동안 배양하였다. 이 기간 막바지에, 왓만 (Whatman GF/C) 유리 섬유 여과지로 신속히 여과함으로써 이 분석을 마무리하였다. 여과지를 크렙스-링거 비카르보네이트 완충액 (0-4°C)로 3회 행구고, 여과지 상에 남아 있는 방사능을 액체 신타레이션 스펙트로미터로 측정하였다. 이 분석의 결과를 아래의 표 2에 나타내었는데, 이는 각 실시예에 대해서, 치환체의 구조, 나타난 신경 전달 물질 각각에 대한 관찰된 흡수 억제율 %의 수준을 나타낸다. 표 2는 예시적인 치환된 아틸비시클로[3.1.0.]헥실아민에 의한 바이오제닉 아민 흡수의 억제를 나타낸다.



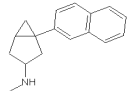
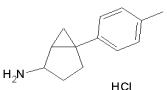
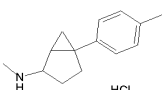
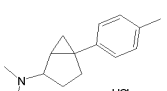
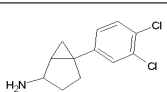
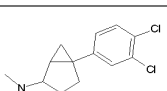
표 2

구조	500 nM에서 흡수 억제율 %			흡수 IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
	14	20	18			
	8	4	33			
	71	0	70	2090	>5000	335
	34	5	86			
	94	15	101	18	3680	3
	96	38	99	11	1240	9
	38	21	44			
	73	69	43			

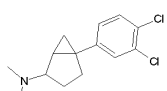
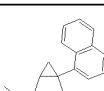
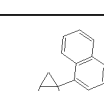
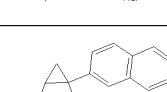
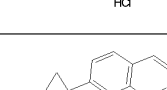
<637>

구조	500 nM에서 흡수 억제율 %			흡수 IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C(C)C=C2</chem> HCl	50	66	0			
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C(Cl)C(Cl)=C2</chem> HCl	76	89	77	126	38	111
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C(Cl)C(Cl)=C2</chem> HCl	92	95	95	83	37	60
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C(Cl)C(Cl)=C2</chem> HCl	59	75	83	454	172	283
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C(Cl)C(Cl)=C2</chem> HCl	60	92	65	464	82	312
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C(Cl)C(Cl)=C2</chem> HCl	40	95	48			
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C3C=CC=CC=C3</chem> HCl	76	65	53	282	425	496
 <chem>CN(C)C1CC2(C1)C=C3C=CC=CC=C3</chem> HCl	42	74	39			

<638>

구조	500 nM에서 흡수 억제율 %			흡수 IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
 HCl	81	82	23	74	76	8730
 HCl	50	83	17	805	70	>10,000
 HCl	56	95	66	339	35	221
 HCl	50	25	31			
 HCl	89	37	63	313	1190	858
 HCl	57	44	55			
 HCl	35	53	29			
 HCl	63	94	56	444	75	360

<639>

구조	500 nM에서 흡수 억제율 %			흡수 IC50 (nM)		
	NE	5-HT	DA	NE	5-HT	DA
 HCl	29	95	34			
 HCl	49	90	29			
 HCl	25	76	15			
 HCl	47	90	45			
 HCl	26	96	42			

<640>

<641>

본 발명에 따른 신규 아릴비시클로[3.1.0]헥실아민에 대한 치환체를 달리함으로써 얻을 수 있는 생물학적 활성

변화는 매우 다양하고, 이에 따라서, 임의의 수송자에서의 전체 효능이 현저하게 변화될 수 있고, 예시된 화합물 간에 뚜렷한 패턴을 나타낸다는 사실은 전술한 결과로부터 쉽게 추론 가능하다. 예시적인 아틸비시클로 [3.1.0]헥실아민 화합물 간에 효능 비율에서의 라디칼 변화가 밝혀졌다. 도파민, 세로토닌 및 노르에피네프린 수송에 영향을 미치는 신경 전달 물질 흡수의 억제에 대한 각각의 상이한 효능 비율은, 본 발명의 상이한 신규 화합물 간에서 두드러지고 구분되는 치료적 잠재성을 창출해 낸다. 본 명세서에서 증명된 본 발명의 예시적 화합물에 대한 효능의 완벽한 변화 및 효능의 "비율의" 변화는 모두 예상치 못했던 것이며, 이 기술 분야의 숙련자라면 합리적으로 추론해낼 수 있는 것이 아니다.

- <642> 표 2에 나타난 데이터는, 예시적인 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민 몇종은, 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 및/또는 도파민 흡수의 잠재적인 억제자임을 나타내 주고 있다. 이와 같이, 본 발명의 화합물 및 관련 포물레이션 및 방법은 포유류 객체 내에서 바이오제닉 아민 수송을 조절하기 위한 신경 생물학적으로 활성인 틀을 제공한다. 상기 객체에는 시험관내 (*in vitro*) 또는 생체의 포유류 세포, 세포 배양액, 조직 배양액, 또는 적출된 장기를 비롯하여, 불안 장애 또는 우울증 등의 신경정신과적 질환을 포함하는 중추신경계 (CNS) 질환이 나타나 있거나 또는 그러한 질환들이 나타날 위험이 있는 인간 및 기타의 포유류 개체가 있다.
- <643> 일부 실시 상태에 있어서, 본 발명의 신경 생물학적으로 활성인 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민을 포함하는 조성물은 포유류 객체 내에서 노르에피네프린의 세포내 흡수를 억제하는 데 효과적이다. 다른 실시 상태에 있어서, 이들 조성물은 포유류에서 세로토닌의 세포내 흡수를 효과적으로 억제하게 된다. 본 발명의 다른 조성물은 포유류 객체 내에서 도파민의 세포내 흡수를 억제하는 데 효과적이다.
- <644> 전술한 실시예에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 신경 생물학적으로 활성인 추가의 조성물은 포유류 객체 내에서 여러 가지 바이오제닉 아민 신경전달 물질, 예컨대 노르에피네프린과 세로토닌, 노르에피네프린과 도파민, 또는 세로토닌과 도파민의 세포내 흡수를 억제하는 데 효과적이다. 또 한가지 실시 상태에 있어서, 본 발명의 조성물은 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민의 세포내 흡수를 억제하는 데 효과적이다.
- <645> 표 2에 나타나 있는 결과로서 예시되는 것과 같이 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명의 신경 생물학적으로 활성인 조성물은 여러 가지 바이오제닉 아민 표적 화합물의 유효한 범위에서 "일정하지 않은 방식으로" 포유류 객체 내에서 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민으로부터 선택되는 2가지, 또는 3가지의 바이오제닉 아민의 세포내 재흡수를 놀라게도 억제한다. 본 명세서에서 증명된 본 발명의 예시적 화합물에 대한 현저한 2가지 및 3가지 재흡수 억제 활성 특징은, 해당되는 화합물의 강력하고 예측 불가능한 특성을 설명하고 있고, 또한 다양한 CNS 질환을 치료하기 위하여 본 발명 내에서 추가의 치료적 용도를 수행하기 위하여 현저한 활성 특성을 가지는 본 발명에 따른 치환된 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민을 제조하고, 선택하고, 또한 사용하기 위하여 본 발명의 교시 사항을 따르도록 하는 능력을 나타내어 준다.
- <646> 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물에 의하여 매개되는 차별적인 재흡수 억제는 모든 세 가지 신경 전달 물질인 노르에피네프린, 도파민 및 세로토닌 각각의 재흡수 억제 활성의 특성/비율을 만들어낼 수 있으며, 이는 표 2에 제시되어 있는 바와 같이 재흡수 억제 특성/비율로 나타나고, 다음의 대략적인 억제 특성/비율로부터 선택된다. (2:1:1); (3:10:1); (2:5:1); (12:1:5); (15:1:12); (3:8:5); (2:4:1); (3:1:2); 및 (2:4:1). 이들 값들은 대략적인 값이지만, 이 기술 분야의 숙련자에게 쉽게 증명되는 바와 같이, 신규의 생체내 재흡수 억제 특성/비율로 측정가능한 방식으로 상관 관계를 가질 것이다.
- <647> 관련 실시예에 있어서, 본 발명의 신경 생물학적으로 활성인 조성물은, 예컨대 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민을 비롯한 일군의 신경 전달 물질 중 1종 이상의 구성원의 흡수를 1종 이상의 상이한 신경 전달 물질의 흡수를 억제하기 위한 동일한 조성물의 효능보다 2배 내지 10배 더 억제함으로써, 2개 혹은 3개의 바이오제닉 아민 신경 전달 물질의 세포내 재흡수를 비균일하게 억제한다. 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민을 포함하는 조성물은 노르에피네프린, 도파민, 또는 노르에피네프린과 도파민 모두의 흡수를 억제하기 위한 동일한 조성물의 효능에 비하여 적어도 약 2배, 3배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 세로토닌의 세포내 흡수를 억제한다. 다른 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 상이한 아틸비시클로[3.1.0]헥실아민은 노르에피네프린, 세로토닌, 또는 노르에피네프린과 세로토닌 모두의 흡수를 억제하기 위한 동일한 조성물의 효능에 비하여 적어도 약 2배, 3배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 도파민의 세포내 흡수를 억제한다. 또 한가지의 실시 상태에 있어서, 본 발명에 기재된 조성물은 세로토닌의 흡수를 억제하기 위한 동일한 조성물의 효능에 비하여 적어도 약 2배, 3배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 노르에피네프린의 세포내 흡수를 억제한다. 또 한가지의 상이한 실시 상태에 있어서, 이 조성물은 세로토닌의 흡수를 억제하기 위한 동일한 조성물의 효능에 비하여 적어도 약 2배, 3배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 도파민의 세포내 흡수를 억제한다. 또다른 예시적인 실시 상태

에 있어서, 노르에피네프린 및 세로토닌의 흡수를 억제하기 위한 동일한 조성물의 효능에 비하여 적어도 약 2배, 3배, 5배, 10배 또는 그 이상으로 도파민의 세포내 흡수를 억제하지만, 노르에피네프린 및 세로토닌의 세포내 흡수를 억제하는 것과는 대략 동일한 효능을 보이는 신경 생물학적으로 활성인 조성물이 제공된다. 또다른 예시적인 실시 상태에 있어서, 본 발명의 조성물은 세로토닌 및 도파민의 세포내 흡수 억제에 대해서는 대략 동등한 효능을 보이지만, 동시에 세로토닌 및 도파민의 흡수를 억제하는 것에 대한 효능의 절반 이하로 노르에피네프린을 억제한다. 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명의 조성물은 노르에피네프린, 세로토닌 및 도파민의 세포내 흡수를 억제하는 데 있어서 대략 동등한 효능을 보인다.

<648> 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 및/또는 도파민의 흡수를 억제하는 본 발명의 화합물의 치료적 용도는 광범위한데, 특히 전술한 각종 신경정신과적 질환을 비롯한 CNS 질환을 치료하는 데 있어서 그 용도가 광범위하다. 본 발명에 기재된 구체적인 CNS 질환은 예컨대 어떤 형태의 우울증의 경우에 있어서라면, 노르에피네프린 및/또는 세로토닌 흡수에 비해서 상대적으로 도파민 흡수를 차별적으로 억제하는 본 발명의 화합물에 대해 더욱 잘 반응할 것이다. 세로토닌 재흡수와 도파민 재흡수에 비하여 노르에피네프린 재흡수를 더욱 더 효과적으로 억제하는 본 발명의 화합물에 대해 반응하는 다른 질환들도 결정할 수 있을 것이다. 기타의 CNS 질환으로는 예컨대 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD)를 들 수 있는데, 이 질환에서는 세로토닌 재흡수에 비하여 도파민과 노르에피네프린 재흡수를 더욱 차별적으로 억제하는 본 발명의 화합물에 대해 더욱 잘 반응할 것이다. 그러므로, 본 명세서에 예시적으로 기재되어 있는 재흡수 억제 특성/비율 범위를 제공하는 대부분의 화합물들은, 광범위한 CNS 질환에 대한 유용한 약물 후보자를 제공하여 주는 것이며, 나아가 기존에 사용되고 있는 약물보다 더 부작용 특성이 낮게 특정 질환을 효과적으로 치료할 수 있게 하여 주는 것이다.

<649> 본 발명은 본 명세서에 기재되어 있는 특정 포물레이션, 공정의 단계 및 재료들에 한정되는 것이 아니고, 이러한 포물레이션, 공정 단계 및 재료들은 일정 범위에서 다양할 수 있는 것을 이해하여야 한다. 본 명세서에 기재된 용어들은 특정 실시 상태를 설명하기 위하여 사용된 것일 뿐이고, 본 발명의 범위는 오로지 아래의 청구의 범위 및 이의 균등물에 의하여만 정해지는 것이기 때문에 이러한 용어들은 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것이 아니다.

<650> 본 명세서에 기재된 모든 공개 문헌 및 특허 문헌은 예컨대, 그 공개 문헌에 기재되어 있는 것으로서, 본 발명에 설명된 것과 관련된 구조물 및 방법론을 설명하고 개시하기 위하여 참조로만 본 명세서에 통합되는 것이다. 본 명세서에 기재된 공개 문헌 및 그 내용은 모두 본 출원의 출원일 전에 공개된 것들만 제공하였다. 본 발명자들은 이러한 기재 내용을 본 발명에 대한 선행 기술로서 인정하고자 이들을 제출한 것은 아님을 밝혀 둔다.

<651>

참고 문헌

Skolnick, P. et al Eur. J. Pharmacol. 461:99 (2003)

Skolnick, P. et al., Life Sci. 73: 3175-3179 (2003)

Bulletin Chem. Soc. Japan 62: 2728 (1989)

Yong, W. et al., Synlett 9: 911-912 (1996)

McBriar, M.D. et al., J. Med. Chem. 49: 2294-2310 (2006)

"Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7

"Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2

Green, T.W. and Wuts, P.G.M. in "Protective Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999

Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994

Perovic, S. and Muller, W.E., Arzneimittelforschung 45: 1145-1148 (1995)

Janowsky, A. et al., J. Neurochem. 46: 1272-1276 (1986)

Skolnick, P., Basile, A. and Chen, Z., International Patent Application, Pub. No. WO/2006/098101; September 14, 2006

US Patent No. 6,132,724; Blum; October 17, 2000

US Patent No. 4,122,193; Scherm et al.; October 24, 1978

<652>