	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0067339 (43) 공개일자 2008년07월18일
<hr/>		
(51) Int. Cl. <i>C07D 487/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/551</i> (2006.01) <i>A61P 25/28</i> (2006.01)	(71) 출원인 메모리 파마슈티칼스 코퍼레이션 미국 07645 뉴저지주 몬트베일 필립스 파크웨이 100	
(21) 출원번호 10-2008-7011073 (22) 출원일자 2008년05월08일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년05월08일	(72) 발명자 슈마허, 리차드 에이. 미국 10950 뉴욕주 먼로 도로시 드라이브 16 마, 장귀 미국 01760 나틱 미들 스트리트 7 (뒷면에 계속)	
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/043818 국제출원일자 2006년11월09일 (87) 국제공개번호 WO 2007/056582 국제공개일자 2007년05월18일	(74) 대리인 김영, 양영준	
(30) 우선권주장 60/734,761 2005년11월09일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 1H-인다졸, 벤조티아졸, 1,2-벤조이속사졸, 1,2-벤조이소티아졸, 및 크로몬 및 그들의 제조법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR)에 대한 리간드, nAChR의 활성화, 및 특히 뇌의 결함 또는 기능이상 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 관련된 질환 상태의 치료 분야에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대한 리간드로서 작용하는 신규 화합물(인다졸 및 벤조티아졸), 그러한 화합물의 제조 방법, 그러한 화합물을 함유하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

허버트, 브라이언

미국 07460 뉴저지주 스톡홀름 그랜드뷰 애비뉴 3

단카, 미하엘라 다이애나

미국 07945 뉴저지주 멘담 코리 레인 48

셰, 원거

미국 07430 뉴저지주 마와 램브로크 코트 2347

웅웬, 트루크 민

미국 10029 뉴욕주 뉴욕 아파트먼트 5이 이스트
101 스트리트 3

테힘, 아속

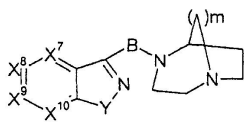
미국 07450 뉴저지주 리지우드 엔. 월넛 스트리트
26

특허청구의 범위

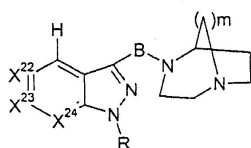
청구항 1

화학식 II 또는 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 용매화물, 또는 이의 제약상 허용되는 염의 용매화물.

<화학식 II>



<화학식 VI>



식 중,

B는 CH₂, C=O, 또는 C=S이고;

R은 H, 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 할로겐화 알킬, 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬, 탄소 원자수 4 내지 7의 시클로알킬알킬, 또는 -C₁₋₆알킬-Ar이고;

m은 2이고;

Y는 S이고;

X⁷, X⁸, X⁹ 및 X¹⁰은 각각, 독립적으로, N, CH, 또는 CR²이고, 여기서 X⁷, X⁸, X⁹ 및 X¹⁰ 중 많아야 하나가 N이고;

R¹ 및 R²는 각각, 독립적으로,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₂₋₆-알케닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₂₋₆-알킬닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬,

비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₁₀-시클로알킬알킬,

할로젠,

CN, NO₂, NR^{6,7}, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}, NR⁶SO₂R⁷, CONR^{6,7}, CSNR^{6,7}, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR^{6,7}, NR⁶CSNR^{6,7}, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR^{6,7}, OCSNR^{6,7},

Ar,

Het, 또는

OR⁹이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로

H,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노, C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노, C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알케닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노, C₃₋₈-시클로알킬, Si(R⁸)₃, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알키닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노, C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬,

비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노, C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노, C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₁₀-시클로알킬알킬,

Ar, 또는

Het 이고;

R⁸은 C₁₋₆-알킬이고;

R⁹는

H,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR^{6,7}, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR^{6,7}, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7},

Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알케닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR^{6,7}R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알킬닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR^{6,7}R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR^{6,7}R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₈-시클로알킬알킬,

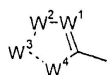
Ar, 또는

Het 이고;

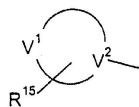
X²² 및 X²³은 각각, 독립적으로, CH 또는 CR¹²이고, 여기서 X²² 또는 X²³ 중 적어도 하나는 CR¹²이고;

R¹²는 할로젠, F로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알콕시, NHCONH-C₁₋₄-알킬, Ar, Ar-C₁₋₄-알킬-O-이거나, 또는 화학식 IX 내지 XI로부터 선택되고;

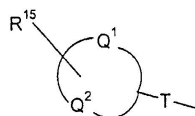
<화학식 IX>



<화학식 X>



<화학식 XI>



상기 식에서, 화학식 IX는 W² 및 W³ 사이의 결합은 단일 결합이고 W³ 및 W⁴ 사이의 결합은 이중 결합이거나, W² 및 W³ 사이의 결합은 이중 결합이고 W³ 및 W⁴ 사이의 결합은 단일 결합인 5-원의 불포화 헤테로사이클을 나타내고, 화학식 X은 포화 또는 부분 포화되어 있고 헤테로사이클릭 고리가 탄소 원자수 1 내지 3의 2가 알킬렌 기로 가교될 수 있으며 옥소로 임의 치환될 수 있는 5- 내지 8-원의 헤테로사이클을 나타내고, 화학식 XI은 헤테로사이클릭 고리가 탄소 원자수 1 내지 3의 2가 알킬렌 기로 가교될 수 있는 포화, 부분 포화, 또는 불포화된 5- 내지 8-원의 헤테로사이클을 나타내고;

Q¹은 O, S, N, NR¹³, 또는 SO₂이고;

Q²는 CH, CR¹⁴, CHR¹⁴, O, S, SO₂, N, 또는 NR¹³이고;

T는 O 또는 NR¹⁰이고;

V¹은 O, S, SO₂, N, NR¹³, CR¹⁴, 또는 CHR¹⁴이고;

W^1 은 N이고;

W^2 및 W^3 은 각각, 독립적으로, O, S, N, NR^{13} , CH, 또는 CR^1 이고, 여기서 W^2 및 W^3 사이의 결합은 단일 결합이고 W^3 및 W^4 사이의 결합은 이중 결합이거나, 또는 W^2 및 W^3 사이의 결합은 이중 결합이고 W^3 및 W^4 사이의 결합은 단일 결합이고;

W^4 는 O, S, N, 또는 NR^{13} 이고;

V^2 는 C, CH, C-OH, 또는 N이고;

R^{13} 은

H,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{1-6} -알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-6} -알케닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-6} -알킬닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬,

비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등), SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{4-10} -시클로알킬알킬,

SO_2R^6 , $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, $CSOR^6$, COR^7 , CSR^7 ,

Ar, 또는

Het 이고;

R^{14} 는

H,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{1-6} -알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{2-6} -알케닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$,

$\text{Si}(\text{R}^8)_3$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{2-6} -알킬닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬,

비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{4-10} -시클로알킬알킬,

할로젠,

CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, CONR^6R^7 , CSNR^6R^7 , COOR^6 , NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , OCONR^6R^7 , OCSNR^6R^7 ,

Ar,

Het, 또는

OR^9 이고;

R^{15} 는

H,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{1-6} -알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{2-6} -알케닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{Si}(\text{R}^8)_3$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{2-6} -알킬닐,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬,

비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{4-10} -시클로알킬알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬옥시,

할로젠,

옥소, 티오, CN, NO₂, NR^{6,7}, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}, NR⁶SO₂R⁷, CONR^{6,7}, CSNR^{6,7}, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR^{6,7}, NR⁶CSNR^{6,7}, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR^{6,7}, OCSNR^{6,7},

Ar,

Het, 또는

OR⁹이고;

R¹⁶은

H,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OH, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, NR^{6,7}, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬,

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OH, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, NR^{6,7}, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬, 또는

비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OH, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, NR^{6,7}, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR^{6,7}, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₈-시클로알킬알킬이고;

Ar은 비치환되거나, 또는

탄소 원자수 1 내지 8의 알킬,

탄소 원자수 1 내지 8의 알콕시,

할로젠,

아미노,

시아노,

히드록실,

니트로,

탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬,

탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알콕시,

탄소 원자수 1 내지 8의 히드록시알킬,

탄소 원자수 2 내지 8의 히드록시알콕시,

탄소 원자수 3 내지 8의 알케닐옥시,

탄소 원자수 1 내지 8의 모노알킬아미노,

알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노,

카르복시,

알콕시카르보닐,

알킬아미노카르보닐,

아실아미도,

아실옥시,

탄소 원자수 1 내지 8의 알킬티오,

탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술피닐,

탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술포닐,

술포,

술포닐아미노,

Het,

시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬아미노,

아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴옥시,

아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴티오,

시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬옥시,

또는 이들의 조합

으로 1회 이상 치환된 탄소 원자수 6 내지 10의 아릴 기이고;

Het는 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화되어 있고, 하나 이상의 고리 원자가 원자 N, 0 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 가지며, 비치환되거나, 또는

탄소 원자수 1 내지 8의 알킬,

탄소 원자수 1 내지 8의 알콕시,

탄소 원자수 3 내지 8의 시클로알킬,

탄소 원자수 4 내지 8의 시클로알킬알킬,

할로젠 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl),

아미노,

시아노,

히드록실,

니트로,

탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬,

탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알콕시,

탄소 원자수 1 내지 8의 히드록시알킬,
탄소 원자수 2 내지 8의 히드록시알콕시,
탄소 원자수 3 내지 8의 알케닐옥시,
탄소 원자수 1 내지 8의 모노알킬아미노,
알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노,
카르복시,
알콕시카르보닐,
알킬아미노카르보닐,
아실아미도,
아실옥시,
탄소 원자수 1 내지 8의 알킬티오,
탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술피닐,
탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술포닐,
술포,
옥소,
술포닐아미노,

시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬아미노,

탄소 원자수가 6 내지 10이며, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴,

아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고 알킬렌 부분이 탄소 원자수 1 내지 4이며, 비치환되거나, 또는 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8인 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 1회 이상 치환된 아릴-알킬렌 기,

아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴옥시,

아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8인 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴티오,

시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8인 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는

티오로 임의 치환된 시클로알킬옥시,

완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화되어 있고, 하나 이상의 고리 원자가 원자 N, O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 가지며, 비치환되거나, 또는 할로젠, 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 1회 이상 치환된 헤테로시클릭 기,

또는 이들의 조합

으로 1회 이상 치환된 헤테로시클릭 기이며,

여기서, X⁸ 또는 X⁹ 중 적어도 하나는 CR²이고, 여기서 R²는 이미다졸리디닐 이외의 Het이거나, R²는 OR⁹ (여기서, R⁹는 Het임)이고;

X²² 및 X²³ 중 적어도 하나는 CR¹²이고, 여기서 R¹²는 할로젠, -NHCO-NH-C₁₋₄-알킬이거나, 또는 화학식 IX 내지 XI로부터 선택되고, 여기서 W⁴는 N 또는 NR¹³이고, V²는 N이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X²⁴가 N인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, X²³이 CR²⁰이고, R²⁰이 할로젠인 화합물.

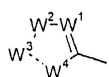
청구항 4

제1항에 있어서,

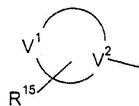
X²⁴가 CH이고,

X²² 및 X²³ 중 적어도 하나가 CR²¹이고, 여기서 R²¹은 화학식 IX 내지 XI:

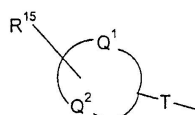
<화학식 IX>



<화학식 X>



<화학식 XI>



(식 중, W⁴는 N 또는 NR¹³이고, V²는 N임)

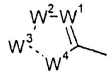
로부터 선택되는 것인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 5

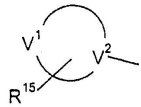
제4항에 있어서,

X^{23} 이 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI:

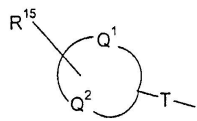
<화학식 IX>



<화학식 X>



<화학식 XI>



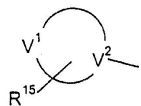
(식 중, W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고, V^2 는 N임)

로부터 선택되는 것인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, X^{23} 가 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 화학식 X:

<화학식 X>



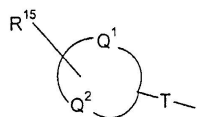
(식 중, V^2 는 N임)

인 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, X^{23} 이 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 화학식 XI:

<화학식 XI>



인 화합물.

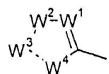
청구항 8

제1항에 있어서,

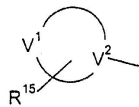
X^{24} 가 CH이고,

X^{23} 이 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI:

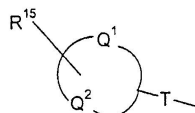
<화학식 IX>



<화학식 X>



<화학식 XI>



(식 중, W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고, V^2 는 N임)

로부터 선택되는 것인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나가 CR^{12} 이고, R^{12} 가 $-NHCO-NH-C_{1-4}$ -알킬이거나, 또는 치환되거나 또는 비치환된 피롤리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 디아제파닐, 옥사제파닐, 테트라히드로피라닐 옥시, 디히드로이미다졸릴, 또는 이미다졸리디닐인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나가 CR^{12} 이고, R^{21} 이 탄소 원자수 1 내지 6의 알콕시, 아미노, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 또는 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노에 의해 치환된 피롤리디닐인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R이 H 또는 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R이 H인 화학식 VI으로부터 선택된 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, B가 CO인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, X^8 또는 X^9 중 적어도 하나가 CR^2 이고, R^2 가 이미다졸리디닐 이외의 Het이거나, R^2 가 OR^9 이고, R^9 가 Het인 화학식 II로부터 선택된 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, X^8 또는 X^9 중 적어도 하나가 CR^2 이고, R^2 가 치환되거나 또는 비치환된 피롤리디닐, 디아자비시클로헵틸, 디아자비시클로노닐, 피페라진, 디아제파닐, 헥사히드로피롤로피라지닐, 디아자비시클로옥틸, 피롤리디닐옥시, 또는 아자비시클로옥틸옥시인 화학식 II로부터 선택된 화합물.

청구항 16

제1항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, B가 CO인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-모르폴린-4-일-1H-인다졸,

1-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸-6-일]-3-프로필이미다졸리딘-2-온,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-티오모르폴린-4-일-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 히드로포르메이트,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸
디히드로포르메이트,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸
디히드로포르메이트,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸
디히드로포르메이트,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸
디히드로포르메이트,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸,

N-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸-6-일]-N'-프로필우레아 히드로포르메이트,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-
1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-
1,2-벤즈이소티아졸,

6-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디아제판-1-일]-1H-인다
졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸,

6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,

6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,

tert-부틸 (1S,4S)-5-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸-6-일]-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트,

6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸,

6-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸, 및

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-카르보닐)-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸,

및 이의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있으며,

유리 염기 형태, 이의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 이의 용매화물의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 다형체의 형태일 수 있고,

화합물이 키랄성을 나타내는 경우, 이는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나, 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 18

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-모르폴린-4-일-1H-인다졸,

1-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸-6-일]-3-프로필이미다졸리딘-2-온,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-티오모르폴린-4-일-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
 N-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸-6-일]-N'-프로필우레아 히드로포르메이트,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
 6-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디아제판-1-일]-1H-인다졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
 6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
 6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
 tert-부틸 (1S,4S)-5-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸-6-일]-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트,
 6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸,
 6-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
 6-(벤질옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸,
 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸,
 및 이의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,
 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,
 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있으며,

유리 염기 형태, 이의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 이의 용매화물의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 다형체의 형태일 수 있고,

화합물이 키랄성을 나타내는 경우, 이는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나, 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 히드로포르메이트 형태인 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-모르폴린-4-일-1H-인다졸,

1-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸-6-일]-3-프로필이미다졸리딘-2-온,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-티오모르폴린-4-일-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-인다졸,

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸 히드로포르메이트, 및

3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 히드로포르메이트,

및 이의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있으며,

유리 염기 형태, 이의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 이의 용매화물의 형태인 상기 열거된 화합물은 또한 다형체의 형태일 수 있고,

화합물이 키랄성을 나타내는 경우, 이는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나, 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 21

제1항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 α -7 니코틴성 수용체의 선택적 활성화/자극이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 활성화/자극이 치료 효과를 갖는 환자에서의 α -7 니코틴성 수용체의 선택적 활성화/자극 방법.

청구항 23

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 정신병적 질환, 콜린계의 기능장애와 연관된 신경퇴행성 질환, 및/또는 기억 및/또는 인지 손상 상태를 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 환자가 정신분열증, 불안증, 조증, 우울증, 조울증, 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 루이

소체 치매(Lewy Body Dementia), 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis), 기억 손상, 기억 상실, 인지 결핍증, 주의력 결핍증 및/또는 주의력 결핍 과다활동 장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder)를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 25

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 치매 및/또는 기억 상실을 수반하는 기타 상태를 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 26

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 노화에 의한 경증 인지 손상, 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병(Pick's disease), 크로이츠펔트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 우울증, 노화, 두부 외상, 뇌졸중, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 다발경색 치매, HIV 및/또는 심혈관 질환으로 인한 기억 손상을 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 27

아밀로이드 베타 펩티드와 nACh 수용체의 결합을 억제하는 치료 유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 알츠하이머 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 치매를 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 28

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 알콜 금단증 환자 또는 해독 요법을 받는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 29

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 뇌졸중 및 허혈과 관련된 손상, 및 글루타메이트-유도 흥분독성에 대한 신경 보호를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 30

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 니코틴 중독, 동통, 시차병, 비만증 및/또는 당뇨병을 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 31

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 금연을 유도하는 방법.

청구항 32

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 경증 인지 손상 (MCI), 혈관성 치매 (VaD), 노화-관련 인지 저하 (AACD), 개심 수술 관련 기억상실증, 심정지, 전신 마취, 마취제에의 노출로 인한 기억 결함, 수면 부족 유도 인지 손상, 만성 피로 증후군, 기면증, AIDS-관련 치매, 간질-관련 인지 손상, 다운 증후군(Down's syndrome), 알콜중독 관련 치매, 약물/물질 유도 기억 손상, 권투선수 치매 (권투선수 증후군) 또는 동물 치매를 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 33

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 기억 상실 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기억 상실을 치료하는 방법.

청구항 34

제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 기억 손상을 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 기억 손상이 감소된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화로 인한 것인 방법.

청구항 36

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달의 기능장애로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 37

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 결함 또는 기능 이상 니코틴성 아세틸콜린 수용체로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 38

유효량의 제1항 또는 제17항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 억제된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 39

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 콜린성 시냅스의 손실로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 40

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 $\alpha 7nACh$ 수용체의 활성화에 의해 유도된 신경독성으로부터 뉴런을 보호하는 방법.

청구항 41

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 $A\beta$ 펩티드의 $\alpha 7nACh$ 수용체와의 결합을 억제함으로써 신경퇴행성 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 42

유효량의 제1항 또는 제18항에 따른 화합물을 염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 염증성 질환이 류마티스성 관절염, 당뇨병 또는 패혈증인 방법.

명세서

<1> 본 출원은 미국 가출원 일련 번호 제60/734,761호 (2005년 11월 9일 출원)를 우선권으로 주장한다.

<2> 본 출원은 미국 가출원 일련 번호 제60/568,696호 (2004년 5월 7일 출원), 미국 가출원 일련 번호 제60/574,712호 (2004년 5월 27일 출원), 및 미국 가출원 일련 번호 제60/629,469호 (2004년 11월 10일 출원)를 우선권으로 주장하는 본 출원은 미국 출원 일련 번호 제11/123,219호 (2005년 5월 6일 출원)에 관한 것이며, 이들의 모든 개시사항은 본원에 참고로서 포함된다.

기술 분야

<3> 본 발명은 일반적으로 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR)에 대한 리간드, nAChR의 활성화, 및 특히 뇌의 결합 또는 기능 이상 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 관련된 질환 상태의 치료 분야에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 $\alpha 7 nAChR$ 서브타입에 대한 리간드로서 작용하는 신규 화합물, 그러한 화합물을 제조하는 방법, 그러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<4> 신경전달물질인 아세틸콜린에 대한 수용체에는 두가지 종류가 있다: 각각 무스카린과 니코틴의 작용의 선택성에 기초하는 무스카린성 수용체 및 니코틴성 수용체이다. 무스카린성 수용체는 G-단백질 결합 수용체이다. 니코

틴성 수용체는 리간드-관문 이온 채널 족의 일원이다. 활성화되는 경우, 니코틴성 이온 채널을 가로지르는 이온의 전도도는 증가한다.

<5> 니코틴성 알파-7 수용체 단백질은 시험관 내에서 다양한 양이온 (예컨대 Ca^{++})에 높은 투과성이 있는 호모-펜타머성 채널을 형성한다. 각각의 니코틴성 알파-7 수용체는 M1, M2, M3, 및 M4라 불리는 4개의 막횡단 도메인을 갖는다. M2 도메인은 채널을 둘러싼 벽을 형성하는 것으로 제안되어 왔다. 서열 배열은 니코틴성 알파-7이 진화 동안 상당히 보존되었음을 보여준다. 채널을 둘러싼 M2 영역은 닭에서 인간에 이르기까지 동일한 단백질 서열을 갖는다. 알파-7 수용체에 관한 논의에 대해서는 예컨대 문헌 [Revah et al. (1991), Nature, 353, 846-849], [Galzi et al. (1992), Nature 359, 500-505], [Fucile et al. (2000), PNAS 97(7), 3643-3648], [Briggs et al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3), 301-308] 및 [Gopalakrishnan et al. (1995), Eur. J. Pharmacol. 290(3), 237-246] 등을 참조한다.

<6> 니코틴성 알파-7 수용체 채널은 다양한 뇌 영역에서 발현되며, 학습 및 기억을 비롯한 중추 신경계 (CNS) 내의 많은 중요한 생물학적 과정에 관련된 것으로 여겨진다. 니코틴성 알파-7 수용체는 시냅스 전 및 시냅스 후 말단 모두에 위치하고 시냅스 전달의 조절에 관련된 것으로 제안되어 왔다. 따라서 결함 또는 기능이상 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 관련된 질환 상태의 치료를 위한, $\alpha 7$ nACh 수용체 서브타입에 대한 리간드로서 작용하는 신규한 화합물을 개발하는 것이 중요하다.

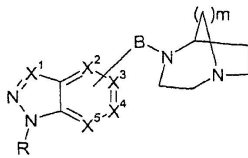
<7> <발명의 요약>

<8> 본 발명은 $\alpha 7$ nACh 수용체 서브타입에 대한 리간드로 작용하는 신규한 화합물, 그러한 화합물의 제조 방법, 그러한 화합물을 포함하는 조성물 및 이들의 사용 방법에 관한 발명이다.

발명의 상세한 설명

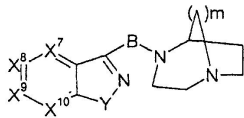
<9> 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, 또는 VIII의 화합물, 및 이의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

화학식 I



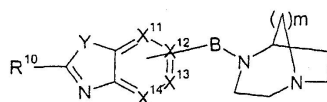
<10>

화학식 II



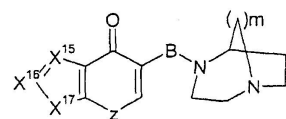
<11>

화학식 III



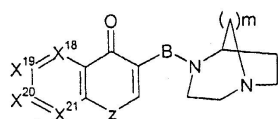
<12>

화학식 IV



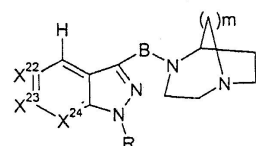
<13>

화학식 V



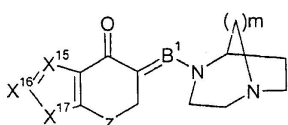
<14>

화학식 VI



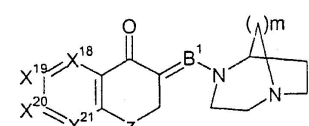
<15>

화학식 VII



<16>

화학식 VIII



<17>

<18>

식 중,

<19>

X^1 은 CH 또는 CR^1 이고;

<20>

X^2 내지 X^5 는 각각, 독립적으로, N, CH, CR^1 , 또는 C-이고, 여기서 -C는 기 B에 결합하는 지점을 나타내고, X^2 내지 X^5 중 많아야 하나가 N이고, X^2 내지 X^5 중 하나는 -C (바람직하게는 X^3 또는 X^4), 바람직하게는 X^1 은 CH, 또는 CR^1 이고, X^2 및 X^5 는 N 또는 CH이고, X^3 및 X^4 는 N, CH, CR^1 , 또는 C-이고;

<21>

X^7 내지 X^{10} 은 각각, 독립적으로, N, CH, 또는 CR^2 이고, 여기서 X^7 내지 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고;

<22>

X^{11} 내지 X^{14} 는 각각, 독립적으로 N, CH, CR^3 , 또는 C-이고, 여기서 -C는 기 B에 결합하는 지점을 나타내고, 여기서 X^{11} 내지 X^{14} 중 많아야 하나가 N이고, X^{11} 내지 X^{14} 중 하나는 -C이고 (바람직하게는 X^{12} 또는 X^{13});

<23>

X^{15} 내지 X^{17} 은 각각, 독립적으로 N, O, S, CH, 또는 CR^4 이고;

<24>

X^{18} 내지 X^{21} 은 각각, 독립적으로 N, CH, 또는 CR^5 이고, 여기서 X^{18} 내지 X^{21} 중 많아야 하나가 N이고;

<25>

X^{22} 및 X^{23} 은 각각, 독립적으로, CH 또는 CR^{12} 이고, 여기서 X^{22} 또는 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{12} 이고;

<26>

X^{24} 는 CH 또는 N이고;

<27>

B는 CH_2 , C=O, 또는 C=S이고;

<28>

B^1 은 CH이고;

<29>

Y는 O 또는 S이고;

- <30> Z는 0 또는 NR^{11} 이고;
- <31> m은 1 또는 2이고;
- <32> R은 H, 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬, 탄소 원자수 4 내지 7의 시클로알킬알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-Ar (예컨대, 벤질)이고,
- <33> R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 는 각각, 독립적으로,
- <34> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{1-6} -알킬 (예컨대, CH_3 , C_2H_5 , CF_3),
- <35> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{2-6} -알케닐 (예컨대, C_2H_3 , C_3H_5),
- <36> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{Si}(\text{R}^8)_3$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{2-6} -알키닐 (예컨대, C_2H , C_3H_3),
- <37> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- <38> 비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{4-10} -시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),
- <39> 할로젠 (예컨대, F, Cl, Br, I),
- <40> CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, CONR^6R^7 , CSNR^6R^7 , COOR^6 , NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , OCONR^6R^7 , OCSNR^6R^7 ,
- <41> Ar (예컨대, 페닐),
- <42> Het (예컨대, 티에닐), 또는
- <43> OR^9 (예컨대, 히드록실, 알콕시, 시클로알킬옥시, 시클로알킬알콕시)이고;
- <44> R^3 은 할로젠 (예컨대, F, Cl, Br, I), OR^{16} (예컨대, OCH_3 , 시클로프로필옥시, 시클로프로필메톡시, OCF_3 , OCHF_2 , 히드록시메톡시), CN, 니트로, 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 (예컨대, CH_3 , C_2H_5), 탄소 원자수 1 내지 4의 할로젠화 알킬 (예컨대, CF_3), 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 탄소 원자수 4 내지 7의 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸), 탄소 원자수 1 내지 4의 히드록시알킬 (예컨대, 히드록시메틸, 히드록시에틸), NH_2 , 탄소 원자수 1 내지 4의 모노알킬아미노 (예컨대, 메틸아미노), 각각의 알킬 기가 독립적으로 탄소 원자수 1 내지 4인 디알킬아미노 (예컨대, 디메틸아미노), Ar (예컨대, 페닐) 또는 Het 이고;
- <45> R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로
- <46> H,

- <47> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노 (예컨대, 디에틸아미노), C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬 (예컨대, CH₃, C₂H₅, CF₃),
- <48> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노 (예컨대, 디에틸아미노), C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알케닐 (예컨대, C₂H₃, C₃H₅),
- <49> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노 (예컨대, 디에틸아미노), C₃₋₈-시클로알킬, Si(R⁸)₃, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알키닐 (예컨대, C₂H, C₃H₃),
- <50> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노 (예컨대, 디에틸아미노), C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- <51> 비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노 (예컨대, 디에틸아미노), C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, 탄소 원자수 1 내지 6의 모노알킬아미노, 각각의 알킬기가 탄소 원자수 1 내지 6인 디알킬아미노 (예컨대, 디에틸아미노), C₃₋₈-시클로알킬, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₁₀-시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),
- <52> Ar, 또는
- <53> Het 이고;
- <54> R⁸은 C₁₋₆-알킬 (예컨대, CH₃)이고;
- <55> R⁹는
- <56> H,
- <57> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬 (예컨대, CH₃, C₂H₅, CF₃),
- <58> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알케닐 (예컨대, C₂H₃, C₃H₅),
- <59> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알키닐 (예컨대, C₂H, C₃H₃),
- <60> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- <61> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶,

$\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{4-8} -시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

<62> Ar, 또는

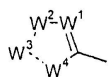
<63> Het 이고;

<64> R^{10} 은 H, 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 (예컨대, CH_3 , C_2H_5), 탄소 원자수 1 내지 4의 할로겐화 알킬 (예컨대, CF_3), 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 또는 탄소 원자수 4 내지 7의 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등)이고;

<65> R^{11} 은 H, 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 (비치환되거나, 또는 할로겐, OR^{16} , C_{3-8} 시클로알킬, NR^6R^7 , Ar, 또는 Het로 1회 이상 치환됨), 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬 (비치환되거나, 또는 할로겐, OR^{16} , NR^6R^7 , Ar, 또는 Het로 1회 이상 치환됨), 탄소 원자수 4 내지 7의 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등), Ar 또는 Het (예컨대, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , 시클로프로필, 시클로펜틸, 페닐)이고;

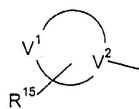
<66> R^{12} 는 할로겐 (예컨대, F), F로 1회 이상 치환된 C_{1-6} -알콕시, $-\text{NHCONH}-\text{C}_{1-4}$ -알킬, Ar, $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ -알킬-O- 또는 화학식 IX 내지 XI로부터 선택되고;

화학식 IX



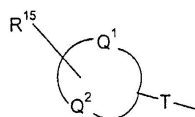
<67>

화학식 X



<68>

화학식 XI



<69>

<70> 상기 식에서, 화학식 IX는 W^2 및 W^3 사이의 결합이 단일 결합이고 W^3 및 W^4 사이의 결합은 이중 결합이거나, W^2 및 W^3 사이의 결합은 이중 결합이고 W^3 및 W^4 사이의 결합은 단일 결합인 5-원의 불포화 헤테로사이클을 나타내고, 화학식 X은 포화 또는 부분 포화되어 있으며, 헤테로시클릭 고리가 탄소 원자수 1 내지 3의 2가 알킬렌 기로 가교될 수 있고 임의로 치환될 수 있는 5- 내지 8-원의 헤테로사이클을 나타내고, 화학식 XI은 헤테로시클릭 고리가 탄소 원자수 1 내지 3의 2가 알킬렌 기로 가교될 수 있는 포화, 부분 포화, 또는 불포화된 5- 내지 8-원의 헤테로사이클을 나타내고;

<71> Q^1 은 O, S, N, NR^{13} , 또는 SO_2 이고;

<72> Q^2 는 CH, CR^{14} , CHR^{14} , O, S, SO_2 , N, 또는 NR^{13} 이고;

<73> T는 O 또는 NR^{10} 이고;

<74> V^1 은 O, S, SO_2 , N, NR^{13} , CR^{14} , 또는 CHR^{14} 이고;

- <75> W^1 은 N이고;
- <76> W^2 및 W^3 은 각각, 독립적으로, O, S, N, NR^{13} , CH, 또는 CR^1 이고, 여기서 W^2 및 W^3 사이의 결합은 단일 결합이고 W^3 및 W^4 사이의 결합은 이중 결합이고, 또는 W^2 및 W^3 사이의 결합은 이중 결합이고 W^3 및 W^4 사이의 결합은 단일 결합이고;
- <77> W^4 는 O, S, N, 또는 NR^{13} 이고;
- <78> V^2 는 C, CH, C-OH, 또는 N이고;
- <79> R^{13} 은
- <80> H,
- <81> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬 (예컨대, CH₃, C₂H₅, CF₃),
- <82> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알케닐 (예컨대, C₂H₃, C₃H₅),
- <83> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Si(R^8)₃, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₆-알키닐 (예컨대, C₂H, C₃H₃),
- <84> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- <85> 비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C₃₋₈-시클로알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등), SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₁₀-시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),
- <86> SO_2R^6 , $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, $CSOR^6$, COR^7 , CSR^7 ,
- <87> Ar, 또는
- <88> Het 이고;
- <89> R^{14} 는
- <90> H,
- <91> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬 (예컨대, CH₃, C₂H₅, CF₃),
- <92> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C₃₋₈-시클로알킬, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₂₋₆-알케닐 (예컨대, C₂H₃, C₃H₅),

- <93> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₂₋₆-알킬닐 (예컨대, C₂H, C₃H₃),
- <94> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- <95> 비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR⁹, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₁₀-시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),
- <96> 할로겐 (예컨대, F, Cl, Br, I),
- <97> CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷,
- <98> Ar,
- <99> Het, 또는
- <100> OR⁹이고;
- <101> R¹⁵는
- <102> H,
- <103> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₁₋₆-알킬 (예컨대, CH₃, C₂H₅, CF₃),
- <104> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₂₋₆-알케닐 (예컨대, C₂H₃, C₃H₅),
- <105> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₂₋₆-알킬닐 (예컨대, C₂H, C₃H₃),
- <106> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₃₋₈-시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸),
- <107> 비치환되거나, 또는 시클로알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(되거나) 알킬 부분에서 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C₄₋₁₀-시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),
- <108> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, 비치환 C₃₋₈-시클로알킬, SO₂R⁶,

$\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬옥시 (예컨대, 시클로프로필옥시, 시클로펜틸옥시),

<109> 할로젠 (예컨대, F, Cl, Br, I),

<110> 옥소, 티오, CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{SO}^2\text{R}^7$, CONR^6R^7 , CSNR^6R^7 , COOR^6 , NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , OCONR^6R^7 , OCSNR^6R^7 ,

<111> Ar,

<112> Het, 또는

<113> OR^9 이고;

<114> R^{16} 은

<115> H,

<116> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OH, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{1-6} -알킬 (예컨대, CH_3 , C_2H_5 , CF_3),

<117> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OH, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{3-8} -시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 또는

<118> 비치환되거나, 또는 F, Cl, Br, I, CN, OH, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , 비치환 C_{3-8} -시클로알킬, SO_2R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, Ar, Het, 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환된 C_{4-8} -시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등)이고;

<119> R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 (예컨대, CH_3 , C_2H_5), 탄소 원자수 1 내지 4의 할로젠화 알킬 (예컨대, CF_3), 탄소 원자수 3 내지 7의 시클로알킬 (예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), 또는 탄소 원자수 4 내지 7의 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등)이고;

<120> R^{19} 는 H 또는 $\text{CONH-CH}_2\text{-Ar}$ 이고;

<121> Ar은 비치환되거나, 또는

<122> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬,

<123> 탄소 원자수 1 내지 8의 알콕시,

<124> 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl),

<125> 아미노,

<126> 시아노,

<127> 히드록실,

<128> 니트로,

<129> 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬,

<130> 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알콕시,

- <131> 탄소 원자수 1 내지 8의 히드록시알킬,
- <132> 탄소 원자수 2 내지 8의 히드록시알콕시,
- <133> 탄소 원자수 3 내지 8의 알케닐옥시,
- <134> 탄소 원자수 1 내지 8의 모노알킬아미노,
- <135> 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노,
- <136> 카르복시,
- <137> 알콕시카르보닐,
- <138> 알킬아미노카르보닐,
- <139> 아실아미도 (예컨대, 아세트아미도),
- <140> 아실옥시 (예컨대, 아세톡시),
- <141> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬티오,
- <142> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술피닐,
- <143> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술포닐,
- <144> 술포,
- <145> 술포닐아미노,
- <146> Het,
- <147> 시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬아미노,
- <148> 아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고 (예컨대, 페닐, 나프틸, 비페닐), 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴옥시,
- <149> 아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고 (예컨대, 페닐, 나프틸, 비페닐), 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴티오,
- <150> 시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬옥시,
- <151> 또는 이들의 조합
- <152> 으로 1회 이상 치환된 탄소 원자수 6 내지 10의 아릴 기이고;
- <153> Het는 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화되어 있고, 하나 이상의 고리 원자가 원자 N, 0 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 가지며, 비치환되거나, 또는
- <154> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬,
- <155> 탄소 원자수 1 내지 8의 알콕시,

- <156> 탄소 원자 수 3 내지 8의 시클로알킬,
- <157> 탄소 원자 수 4 내지 8의 시클로알킬알킬,
- <158> 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl),
- <159> 아미노,
- <160> 시아노,
- <161> 히드록실,
- <162> 니트로,
- <163> 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬,
- <164> 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알콕시,
- <165> 탄소 원자수 1 내지 8의 히드록시알킬,
- <166> 탄소 원자수 2 내지 8의 히드록시알콕시,
- <167> 탄소 원자수 3 내지 8의 알케닐옥시,
- <168> 탄소 원자수 1 내지 8의 모노알킬아미노,
- <169> 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노,
- <170> 카르복시,
- <171> 알콕시카르보닐,
- <172> 알킬아미노카르보닐,
- <173> 아실아미도 (예컨대, 아세트아미도),
- <174> 아실옥시 (예컨대, 아세톡시),
- <175> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬티오,
- <176> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술피닐,
- <177> 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬술폰닐,
- <178> 술포,
- <179> 옥소,
- <180> 술폰닐아미노,
- <181> 시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬아미노,
- <182> 탄소 원자수가 6 내지 10이며, 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴 (예컨대, 페닐, 나프틸, 비페닐),
- <183> 아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고 알킬렌 부분이 탄소 원자수 1 내지 4이며, 비치환되거나, 또는 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8인 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로젠화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 1회 이상 치환된 아릴-알킬렌 기 (예컨대, 벤질, 페네틸, 펜프로필),

<184> 아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고 (예컨대, 페닐, 나프틸, 비페닐), 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로겐화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴옥시,

<185> 아릴 부분이 탄소 원자수 6 내지 10이고 (예컨대, 페닐, 나프틸, 비페닐), 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8인 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로겐화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 아릴티오.

<186> 시클로알킬 기가 탄소 원자수 3 내지 7이고, 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8인 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로겐화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 임의 치환된 시클로알킬옥시,

<187> 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화되어 있고, 하나 이상의 고리 원자가 원자 N, O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 가지며, 비치환되거나, 또는 할로젠 (F, Cl, Br, 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 탄소 원자수 1 내지 8의 알킬, 탄소 원자수 1 내지 8의 할로겐화 알킬, 탄소 원자수 1 내지 4의 알콕시, 아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 모노알킬아미노, 알킬 부분이 탄소 원자수 1 내지 8인 디알킬아미노, COR⁹, CSR⁹, 시아노, 히드록실, 니트로, 옥소, 또는 티오로 1회 이상 치환된 헤테로시클릭 기,

<188> 또는 이들의 조합

<189> 으로 1회 이상 치환된 헤테로시클릭 기 (예컨대, 푸릴, 티에닐, 메틸티에닐, 비티에닐, 벤질프라졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐)이며,

<190> 단, R¹²는 할로젠인 경우, X²⁴는 N이다.

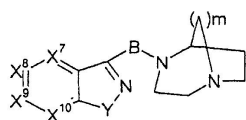
<191> 또한, 2005년 5월 6일자로 출원한 미국 출원 일련 번호 제11/123,219호, WO 제2004/033456호 및 WO 제2005/077955호를 참조한다.

<192> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 상기 화합물이 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬에 의해 치환되는 하나 이상의 Het 기를 갖는 것인 화학식 I 내지 VIII로부터 선택된다.

<193> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고, 할로젠, -NHCONH-C₁₋₄-알킬, Ar, 또는 Ar-C₁₋₄-알킬-O-인 하나 이상의 R¹²기를 갖는다.

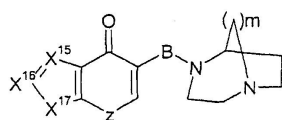
<194> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 II 또는 화학식 VI으로부터 선택되고,

<195> <화학식 II>



<196>

<197> <화학식 IV>



<198>

<199> 식 중,

<200> B, R, X²², X²³, 및 X²⁴는 상기 정의된 바와 같고;

<201> m은 2이고;

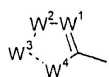
<202> Y는 S이고;

<203> X^7 , X^8 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 이며, 여기서 X^7 , X^8 , X^9 및 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고;

<204> X^8 또는 X^9 중 적어도 하나는 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 이미다졸리디닐 이외의 Het이거나, R^2 는 OR^9 (여기서, R^9 는 Het 임)이고;

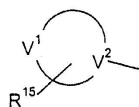
<205> X^{22} 또는 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{12} 이고, 여기서 R^{12} 는 할로젠, $-NHCO-NH-C_{1-4}$ -알킬이거나, 또는 화학식 IX 내지 XI로부터 선택되고;

<206> <화학식 IX>



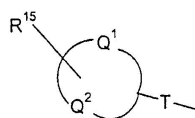
<207>

<208> <화학식 X>



<209>

<210> <화학식 XI>



<211>

<212> 식 중,

<213> Q^1 , Q^2 , T, V^1 , W^1 , W^2 , W^3 , 및 R^{15} 는 상기 정의된 바와 같고,

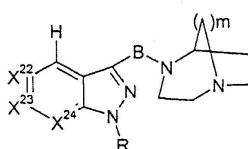
<214> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고,

<215> V^2 는 N이고,

<216> R^{13} 은 상기 정의된 바와 같다.

<217> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<218> <화학식 VI>



<219>

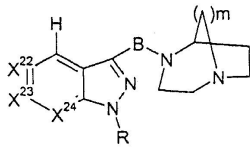
<220> 식 중,

<221> B, R, X^{22} , X^{23} , 및 m은 상기 정의된 바와 같고,

<222> X^{24} 는 N이다.

<223> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<224> <화학식 VI>



<225>

<226> 식 중,

<227> B, R, X^{22} , 및 m은 상기 정의된 바와 같고,

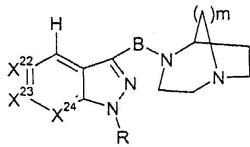
<228> X^{24} 는 N이고,

<229> X^{23} 은 CR^{20} 이고,

<230> R^{20} 은 할로겐이다.

<231> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<232> <화학식 VI>



<233>

<234> 식 중,

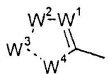
<235> B, 및 R은 상기 정의된 바와 같고,

<236> m은 2이고,

<237> X^{24} 는 CH이고,

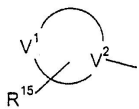
<238> X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI으로부터 선택되고,

<239> <화학식 IX>



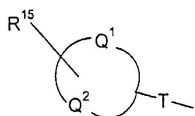
<240>

<241> <화학식 X>



<242>

<243> <화학식 XI>



<244>

<245> Q^1 , Q^2 , T, V^1 , W^1 , W^2 , W^3 , 및 R^{15} 는 상기 정의된 바와 같고,

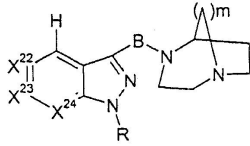
<246> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고,

<247> V^2 는 N이고,

<248> R^{13} 은 상기 정의된 바와 같다.

<249> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<250> <화학식 VI>



<251>

<252> 식 중,

<253> B, R 및 X^{22} 는 상기 정의된 바와 같고,

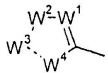
<254> m은 2이고,

<255> X^{24} 는 CH이고,

<256> X^{23} 은 CR^{21} 이고,

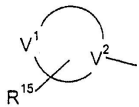
<257> R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI으로부터 선택되고,

<258> <화학식 IX>



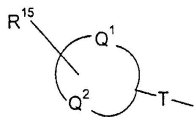
<259>

<260> <화학식 X>



<261>

<262> <화학식 XI>



<263>

<264> 식 중,

<265> Q^1 , Q^2 , T, V^1 , W^1 , W^2 , W^3 , 및 R^{15} 는 상기 정의된 바와 같고,

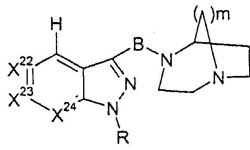
<266> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고,

<267> V^2 는 N이고,

<268> R^{13} 은 상기 정의된 바와 같다.

<269> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<270> <화학식 VI>



<271>

<272> 식 중,

<273> B, R 및 X²²는 상기 정의된 바와 같고,

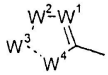
<274> m은 2이고,

<275> X²⁴는 CH이고,

<276> X²³은 CR²¹이고,

<277> R²¹은 화학식 IX이고,

<278> <화학식 IX>



<279>

<280> 식 중,

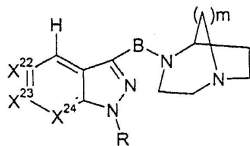
<281> W¹, W², 및 W³은 상기 정의된 바와 같고,

<282> W⁴는 N 또는 NR¹³이고,

<283> R¹³은 상기 정의된 바와 같다.

<284> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<285> <화학식 VI>



<286>

<287> 식 중,

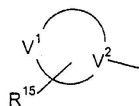
<288> B, R, X²², 및 m은 상기 정의된 바와 같고,

<289> X²⁴는 CH이고,

<290> X²³은 CR²¹이고,

<291> R²¹은 화학식 X이고,

<292> <화학식 X>



<293>

<294> 식 중,

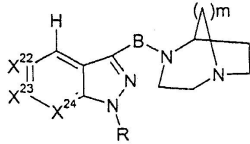
<295> V^1 은 상기 정의된 바와 같고,

<296> V^2 는 N이고,

<297> R^{15} 는 상기 정의된 바와 같다.

<298> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<299> <화학식 VI>



<300>

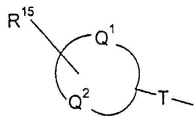
<301> 식 중,

<302> B, R 및 m은 상기 정의된 바와 같고,

<303> X^{24} 는 CH이고,

<304> X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 화학식 XI이고,

<305> <화학식 XI>

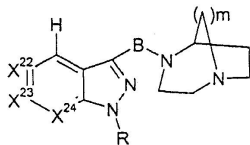


<306>

<307> Q^1 , Q^2 , T, 및 R^{15} 는 상기 정의된 바와 같다.

<308> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<309> <화학식 VI>



<310>

<311> 식 중,

<312> B 및 R은 상기 정의된 바와 같고,

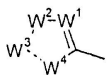
<313> m은 2이고,

<314> X^{24} 는 CH이고,

<315> X^{23} 은 CR^{21} 이고,

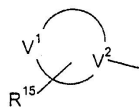
<316> R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI으로부터 선택되고,

<317> <화학식 IX>



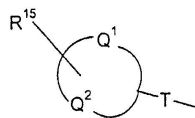
<318>

<319> <화학식 X>



<320>

<321> <화학식 XI>



<322>

<323> Q^1 , Q^2 , T, V^1 , W^1 , W^2 , W^3 , 및 R^{15} 는 상기 정의된 바와 같고,

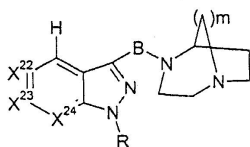
<324> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고,

<325> V^2 는 N이고,

<326> R^{13} 은 상기 정의된 바와 같다.

<327> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<328> <화학식 VI>



<329>

<330> 식 중,

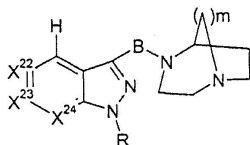
<331> B, R 및 m은 상기 정의된 바와 같고,

<332> X^{24} 는 CH이고,

<333> X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{12} 이고, 여기서 R^{12} 는 $-NHCO-NH-C_{1-4}$ -알킬 또는 치환되거나 또는 비치환된 피롤리딘, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 디아제파닐, 옥사제파닐, 테트라히드로피라닐옥시, 디히드로이미다졸릴, 또는 이미다졸리디닐 (예를 들어, 3-프로필이미다졸리딘-2-온)이다.

<334> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 VI으로부터 선택되고,

<335> <화학식 VI>



<336>

<337> 식 중,

<338> B, R 및 m은 상기 정의된 바와 같고,

<339> X^{24} 는 CH이고,

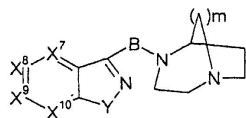
<340> X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{12} 이고,

<341> R^{12} 는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 아미노, 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 또

는 디알킬아미노에 의해 치환된 피롤리디닐이며, 여기서 각각의 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.

<342> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 II로부터 선택되고,

<343> <화학식 II>



<344>

<345> 식 중,

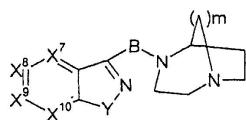
<346> Y는 S이고,

<347> X⁷, X⁹ 및 X¹⁰은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR²이며, 여기서 X⁷, X⁹ 및 X¹⁰ 중 많아야 하나가 N이고,

<348> X⁸은 CR²이다.

<349> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 II로부터 선택되고,

<350> <화학식 II>



<351>

<352> 식 중,

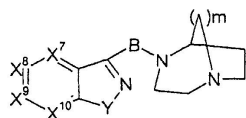
<353> Y는 S이고,

<354> X⁷, X⁹ 및 X¹⁰은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR²이며, 여기서 X⁷, X⁹ 및 X¹⁰ 중 많아야 하나가 N이고,

<355> X⁸은 COR⁹이다.

<356> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 II로부터 선택되고,

<357> <화학식 II>



<358>

<359> 식 중,

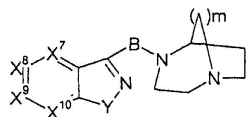
<360> Y는 S이고,

<361> X⁷, X⁸, X⁹ 및 X¹⁰은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR²이며, 여기서 X⁷, X⁸, X⁹ 및 X¹⁰ 중 많아야 하나가 N이고,

<362> X⁸ 또는 X⁹ 중 적어도 하나는 CR²이며, 여기서 R²는 이미다졸리디닐 이외의 Het이거나, 또는 R²는 OR⁹이고, R⁹는 Het이다.

<363> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화합물은 화학식 II로부터 선택되고,

<364> <화학식 II>



<365>

<366> 식 중,

- <367> Y는 S이고,
- <368> X^7 , X^8 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 이며, 여기서 X^7 , X^8 , X^9 및 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고,
- <369> X^8 또는 X^9 중 적어도 하나는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 치환되거나 또는 비치환된 피롤리디닐, 디아자비시클로헵틸, 디아자비시클로노닐, 피페라지닐, 디아제파닐, 헥사히드로피롤로피라지닐, 디아자비시클로옥틸, 피로리디닐옥시, 또는 아자비시클로옥틸옥시이다.
- <370> 알킬은 달리 나타내지 않으면, 전반에 걸쳐 바람직하게는 탄소 원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 적합한 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸을 포함한다. 알킬 기는 또한 치환될 수 있다.
- <371> 알케닐은 달리 나타내지 않으면, 전반에 걸쳐 바람직하게는 탄소 원자수 2 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 하나 이상의 CH_2CH_2 기는 $CH=CH$ 로 대체된다. 적합한 알케닐 기는 에틸, 프로펜, 부텐, 등을 포함한다. 알케닐 기는 또한 치환될 수 있다.
- <372> 알키닐은 달리 나타내지 않으면, 전반에 걸쳐 바람직하게는 탄소 원자수 2 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 하나 이상의 CH_2CH_2 기는 $C\equiv C$ 로 대체된다. 적합한 알키닐 기는 에틸, 프로핀, 부틴, 등을 포함한다. 알키닐 기는 또한 치환될 수 있다.
- <373> 알콕시는 달리 나타내지 않으면, 알킬 부분이 바람직하게는 탄소 원자수 1 내지 4인 알킬-O-기를 의미한다. 적합한 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 이소부톡시, 및 sec-부톡시를 포함한다. 알콕시 기는 또한 치환될 수 있다. 예를 들어, 알콕시 기는 F로 1회 이상 치환될 수 있다 (예컨대, OCF_3 , 및 $OCHF_2$).
- <374> 시클로알킬은 달리 나타내지 않으면, 탄소 원자수 3 내지 8의 시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 적합한 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다. 다른 적합한 시클로알킬 기는 스피로펜틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 및 비시클로[2.2.2]옥틸을 포함한다.
- <375> 시클로알킬 기는 예를 들어, F, Cl, Br, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 히드록실, 아미노, 탄소 원자수 1 내지 4의 모노알킬아미노, 및/또는 각각의 알킬 기가 탄소 원자수 1 내지 4인 디알킬아미노로 치환될 수 있다.
- <376> 시클로알킬알킬은 시클로알킬 및 알킬 부분이 상기 기술한 바와 같은 시클로알킬-알킬 라디칼을 지칭한다. 적합한 예는 시클로프로필메틸 및 시클로펜틸메틸을 포함한다.
- <377> 시클로알킬옥시는 시클로알킬 부분이 상기 기술한 바와 같은 시클로알킬-옥시 라디칼을 지칭한다. 적합한 예는 시클로프로필옥시 및 시클로펜틸옥시를 포함한다.
- <378> 기 또는 치환기 그 자체로서 또는 기 또는 치환기의 부분으로서의 아릴은 달리 나타내지 않으면, 탄소 원자수 6 내지 10의 방향족 카보시클릭 라디칼을 지칭한다. 적합한 아릴 기는 페닐, 나프틸 및 비페닐을 포함한다. 치환된 아릴 기는 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 및 아실옥시 (예컨대, 아세톡시)로 1회 이상 치환된 상기-기술한 아릴 기를 포함한다.
- <379> 아릴알킬은 아릴 및 알킬 부분이 상기 기술한 바와 같은 아릴-알킬 라디칼을 지칭한다. 적합한 예는 벤질, 1-페네틸, 2-페네틸, 펜프로필, 펜부틸, 펜펜틸, 및 나프틸메틸을 포함한다.
- <380> 헤테로시클릭 기는 하나 이상의 고리 원자가 원자 N, O, 또는 S이며 고리의 총 원자수가 5 내지 10인 하나, 둘 또는 세개의 고리를 갖는 포화, 부분 포화 및 완전 불포화 헤테로시클릭 기를 지칭한다. 바람직하게는, 헤테로시클릭 기는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로-고리 원자를 함유한다. 적합한 포화 및 부분 포화 헤테로시클릭 기는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 옥사졸리닐, 이속사졸리닐 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적합한 헤테로아릴 기는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 벤조피라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적합한 헤테로시클릭 기의 다른 예는, 2-퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥실, 2-티에닐, 2-벤조푸라닐, 2-벤조티오펜, 3-티에닐, 2,3-디히드로-5-벤조푸라닐, 4-인도일, 4-피리딜, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 1,4-벤조디옥산-6-일, 3-인도

일, 2-피롤릴, 벤조피란-6-일, 5-인돌릴, 1,5-벤족세핀-8-일, 3-피리딜, 6-쿠마리닐, 5-벤조푸라닐, 2-이소이미다졸-4-일, 3-피라졸릴, 3-카르바졸릴, 2-티아졸릴, 2-옥사졸릴, 1-이미다졸릴, 및 2-이미다졸릴이다.

<381> 치환된 헤테로시클릭 기는 예를 들어, 할로젠, 아릴, 알킬, 히드록시, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 하나 이상의 곳이 치환된 상기 기술된 헤테로시클릭 기를 지칭한다.

<382> 라디칼은 1회 이상 치환되며 바람직하게는 예시적 치환기의 1 내지 3개의 치환기, 특히 1 또는 2개의 치환기를 가진다. 할로젠화 알킬과 같은 할로젠화 라디칼은 바람직하게는 불소화되며, 트리플루오로메틸과 같은 퍼할로 라디칼을 포함한다.

<383> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 바람직한 R 기에는 할로젠 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 니트로 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), NR^6R^7 (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 아미노 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 알킬아미노 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 디알킬아미노 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 비치환되거나, 또는 치환된 페닐 (R^1 , R^2 , R^4 내지 R^7 , R^9 , R^{11} , 및 R^{13} 내지 R^{15}), 페닐우레아와 같은 $NR^6CONR^6R^7$ (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 히드록실 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 알콕시 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 할로젠화 알콕시 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 및 알킬술폰아미드 (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} 및 R^{15}) (예컨대, 브로모, 니트로, 아미노, 페닐우레아, 트리플루오로메톡시, 메톡시, 메탄술폰아미드, 히드록실 등)가 포함된다.

<384> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 IX 내지 XI의 헤테로시클릭 기의 바람직한 기에는 치환되거나 또는 비치환된 피롤리딘 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 모르폴리 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 티오모르폴리 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 이미다졸리 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 디히드로이미다졸 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 피페라진 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 디아제파 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 옥사제파 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15})이 포함된다.

<385> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 I 및 VI의 R은 바람직하게는 H, 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15})이며, 특히 H이다.

<386> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 II 및 VI의 B는 바람직하게는 C=O이다. 화학식 V에서, B는 바람직하게는 CH_2 또는 C=O이다.

<387> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 II의 Y는 바람직하게는 S이다.

<388> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 아래첨자 "m"은 바람직하게는 2이다.

<389> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 X의 바람직한 R^{12} 기는 피롤리딘 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 모르폴리 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 티오모르폴리 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 이미다졸리 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 디히드로이미다졸 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 피페라진 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 디아제파 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15}), 및 옥사제파 (R^1 내지 R^5 , R^{14} 및 R^{15})이다.

<390> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 바람직한 R^2 기는 OCH_3 , OCF_3 , 에톡시, 시클로프로필메톡시, 및 시클로프로필이다.

<391> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, R^5 는 바람직하게는 OCH_3 이다.

<392> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 II 및 VI의 화합물이 바람직하며, 특히 화학식 IV이 바람직하다.

<393> 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따르면, 바람직한 화합물은 하기 하위 화학식 IIa 내지 IIj, 및 VIa 내지 VIq에 의해 기재되며, 이는 화학식 II 및 VI에 상응하지만, 하기의 바람직한 기를 나타낸다:

<394> IIa B는 CO이고,

<395> Y는 S이고,

<396> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 이며, 여기서 X^7 , X^9 및 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고,

- <397> X^8 은 CR^2 이다.
- <398> IIb B는 CO이고,
- <399> Y는 S이고,
- <400> m은 2이고,
- <401> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 이며, 여기서 X^7 , X^9 및 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고,
- <402> X^8 은 CR^2 이다.
- <403> IIc B는 CO이고,
- <404> Y는 S이고,
- <405> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 이며, 여기서 X^7 , X^9 및 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고,
- <406> X^8 은 COR^9 이다.
- <407> IIId B는 CO이고,
- <408> Y는 S이고,
- <409> m은 2이고,
- <410> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^2 이며, 여기서 X^7 , X^9 및 X^{10} 중 많아야 하나가 N이고,
- <411> X^8 은 COR^9 이다.
- <412> IIe B는 CO이고,
- <413> Y는 S이고,
- <414> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 CH 또는 CR^2 이고,
- <415> X^8 은 CR^2 이다.
- <416> IIIf B는 CO이고,
- <417> Y는 S이고,
- <418> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 CH 또는 CR^2 이고,
- <419> X^8 은 COR^9 이다.
- <420> IIg B는 CO이고,
- <421> Y는 S이고,
- <422> m은 2이고,
- <423> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 CH 또는 CR^2 이고,
- <424> X^8 은 CR^2 이다.
- <425> IIh B는 CO이고,
- <426> Y는 S이고,
- <427> m은 2이고,
- <428> X^7 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 CH 또는 CR^2 이고,

- <429> X^8 은 CO^9 이다.
- <430> Iii B는 CO이고,
- <431> Y는 S이고,
- <432> m은 2이고,
- <433> X^8 또는 X^9 중 적어도 하나는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 이미다졸리디닐 이외의 Het이거나, 또는 R^2 는 OR^9 이고, R^9 는 Het이다.
- <434> IIj B는 CO이고,
- <435> Y는 S이고,
- <436> m은 2이고,
- <437> X^8 또는 X^9 중 적어도 하나는 CR^2 이며, 여기서 R^2 는 치환되거나 또는 비치환된 피롤리디닐, 디아자비시클로헥틸, 디아자비시클로노닐, 피페라지닐, 디아제파닐, 헥사히드로피롤로피라지닐, 디아자비시클로옥틸, 피롤리디닐옥시, 또는 아자비시클로옥틸옥시이다.
- <438> VIa B는 CO이고,
- <439> R은 H이고,
- <440> X^{24} 는 N이다.
- <441> VIb B는 CO이고,
- <442> R은 H이고,
- <443> X^{24} 는 N이고,
- <444> m은 2이다.
- <445> VIc B는 CO이고,
- <446> R은 H이고,
- <447> X^{24} 는 N이다.
- <448> X^{23} 은 CR^{12} 이다.
- <449> VIId B는 CO이고,
- <450> R은 H이고,
- <451> m은 2이고,
- <452> X^{24} 는 N이다.
- <453> X^{23} 은 CR^{12} 이다.
- <454> VIe B는 CO이고,
- <455> R은 H이고,
- <456> X^{24} 는 N이다.
- <457> X^{23} 은 CR^{12} 이고,
- <458> R^{12} 는 할로젠이다.

<459> VI f B는 CO이고,
 <460> R은 H이고,
 <461> m은 2이고,
 <462> X^{24} 는 N이다.
 <463> X^{23} 은 CR^{12} 이고,
 <464> R^{12} 는 할로젠이다.
 <465> VI g B는 CO이고,
 <466> R은 H이고,
 <467> X^{22} 는 CH이고,
 <468> X^{24} 는 N이고,
 <469> X^{23} 은 CR^{12} 이다.
 <470> VI h B는 CO이고,
 <471> R은 H이고,
 <472> m은 2이고,
 <473> X^{22} 는 CH이고,
 <474> X^{24} 는 N이고,
 <475> X^{23} 은 CR^{12} 이다.
 <476> VI i B는 CO이고,
 <477> R은 H이고,
 <478> m은 2이고,
 <479> X^{24} 는 CH이고,
 <480> X^{23} 은 CR^{21} 이고,
 <481> R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI로부터 선택되고,
 <482> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고,
 <483> V^2 는 N이다.
 <484> VI j B는 CO이고,
 <485> R은 H이고,
 <486> m은 2이고,
 <487> X^{22} 는 CH이고,
 <488> X^{24} 는 CH이고,
 <489> X^{23} 은 CR^{21} 이고,

- <490> R^{21} 은 화학식 IX 내지 XI로부터 선택되고,
- <491> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이고,
- <492> V^2 는 N이다.
- <493> VIk B는 CO이고,
- <494> R은 H이고,
- <495> m은 2이고,
- <496> X^{24} 는 CH이고,
- <497> X^{23} 은 CR^{21} 이고,
- <498> R^{21} 은 화학식 IX이고,
- <499> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이다.
- <500> VII B는 CO이고,
- <501> R은 H이고,
- <502> m은 2이고,
- <503> X^{22} 는 CH이고,
- <504> X^{24} 는 CH이고,
- <505> X^{23} 은 CR^{21} 이고,
- <506> R^{21} 은 화학식 IX이고,
- <507> W^4 는 N 또는 NR^{13} 이다.
- <508> VIIm B는 CO이고,
- <509> R은 H이고,
- <510> X^{24} 는 CH이고,
- <511> X^{23} 은 CR^{21} 이고,
- <512> R^{21} 은 화학식 X이고,
- <513> V^2 는 N이다.
- <514> VIn B는 CO이고,
- <515> R은 H이고,
- <516> X^{22} 는 CH이고,
- <517> X^{24} 는 CH이고,
- <518> X^{23} 은 CR^{21} 이고,
- <519> R^{21} 은 화학식 X이고,

- <520> V^2 는 N이다.
- <521> VIo B는 CO이고,
- <522> R은 H이고,
- <523> X^{24} 는 CH이고,
- <524> X^{23} 은 CR^{21} 이고,
- <525> R^{21} 은 치환되거나 또는 비치환된 피롤리딘 (예를 들어, 피롤리딘-1-일), 모르폴리닐 (예를 들어, 모르폴린-4-일), 티오모르폴리닐 (예를 들어, 티오모르폴린-4-일), 이미다졸리딘 (예를 들어, 3-프로필-이미다졸리딘-2-온), 디히드로이미다졸릴, 피페라지닐 (예를 들어, 4-메틸피페라진-1-일), 디아제파닐 (예를 들어, 4-메틸-1,4-디아제판-1-일), 옥사제파닐 (예를 들어, 1,4-옥사제판-1-일)이다.
- <526> VIp B는 CO이고,
- <527> R은 H이고,
- <528> m은 2이고,
- <529> X^{24} 는 CH이고,
- <530> X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 -NHCO-NH-C₁₋₄-알킬 또는 치환되거나 또는 비치환된 피롤리딘, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 디아제파닐, 옥사제파닐, 테트라히드로피라닐옥시, 디히드로이미다졸릴, 또는 이미다졸리딘 (예를 들어, 3-프로필이미다졸리딘-2-온)이다.
- <531> VIq B는 CO이고,
- <532> R은 H이고,
- <533> m은 2이고,
- <534> X^{24} 는 CH이고,
- <535> X^{22} 및 X^{23} 중 적어도 하나는 CR^{21} 이고, 여기서 R^{21} 은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 아미노, 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 또는 디알킬아미노에 의해 치환된 피롤리딘이며, 여기서 각각의 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.
- <536> 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화합물은
- <537> 1) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1H-인다졸,
- <538> 2) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸,
- <539> 3) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-모르폴린-4-일-1H-인다졸,
- <540> 4) 1-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸-6-일]-3-프로필이미다졸리딘-2-온,
- <541> 5) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸,
- <542> 6) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-티오모르폴린-4-일-1H-인다졸,
- <543> 7) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸,
- <544> 8) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-인다졸,
- <545> 9) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸 히드로포르메이트,
- <546> 10) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 히드로포르메이트,
- <547> 11) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포

르메이트,

- <548> 12) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트,
- <549> 13) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트,
- <550> 14) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트,
- <551> 15) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸,
- <552> 16) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸,
- <553> 17) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸,
- <554> 18) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
- <555> 19) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸,
- <556> 20) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
- <557> 21) N-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸-6-일]-N'-프로필우레아 히드로포르메이트,
- <558> 22) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸,
- <559> 23) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘,
- <560> 24) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
- <561> 25) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸,
- <562> 26) 6-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <563> 27) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디아제판-1-일]-1H-인다졸,
- <564> 28) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸,
- <565> 29) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <566> 30) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <567> 31) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <568> 32) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.2]oct-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <569> 33) 6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <570> 34) 6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <571> 35) tert-부틸 (1S,4S)-5-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸-6-일]-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트,
- <572> 36) 6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,

- <573> 37) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸,
- <574> 38) 6-(1-아자비시클로[2.2.2]oct-3-일옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸,
- <575> 39) 6-(벤질옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸,
- <576> 40) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸로부터 선택되며,
- <577> 여기서 상기 열거된 염은 또한 유리 염기 형태이거나, 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 열거된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
- <578> 상기 열거된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <579> 상기 열거된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태)은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
- <580> 상기 열거된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태)은 또한 다형체의 형태일 수 있고,
- <581> 화합물이 키랄성을 나타내는 경우, 이는 거울상이성질체, 예컨대 라세미체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나, 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.
- <582> 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화합물은
- <583> 1) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1H-인다졸,
- <584> 2) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸,
- <585> 3) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-모르폴린-4-일-1H-인다졸,
- <586> 4) 1-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸-6-일]-3-프로필이미다졸리딘-2-온,
- <587> 5) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸,
- <588> 6) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-티오모르폴린-4-일-1H-인다졸,
- <589> 7) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸,
- <590> 8) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-인다졸,
- <591> 9) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸 히드로포르메이트,
- <592> 10) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 히드로포르메이트
- <593>로부터 선택되며,
- <594> 여기서 상기 열거된 염은 또한 유리 염기 형태이거나, 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 열거된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
- <595> 상기 열거된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <596> 상기 열거된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태)은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
- <597> 상기 열거된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태)은 또한 다형체의 형태일 수 있고,
- <598> 화합물이 키랄성을 나타내는 경우, 이는 거울상이성질체, 예컨대 라세미체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나, 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.

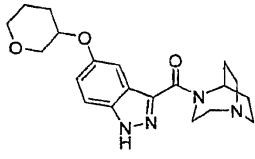
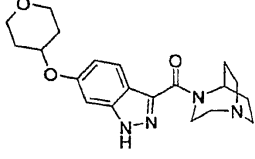
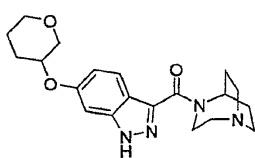
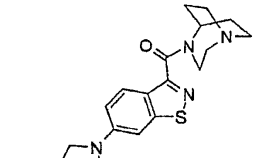
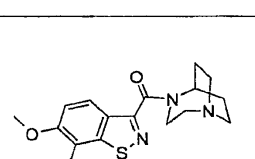
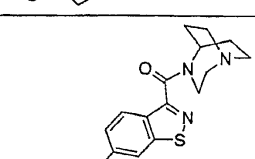
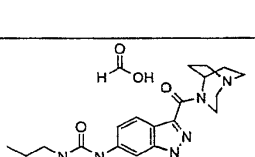
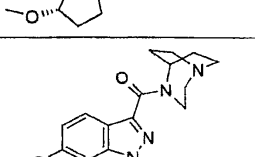
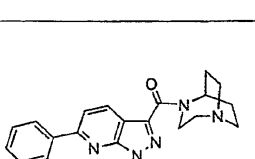
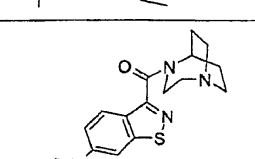
<599> 하기 표는 본 발명에 따른 화학식 I 내지 VIII의 선택된 화합물의 구조를 나타낸다:

화합물	구조	화합물	구조
1)		2)	

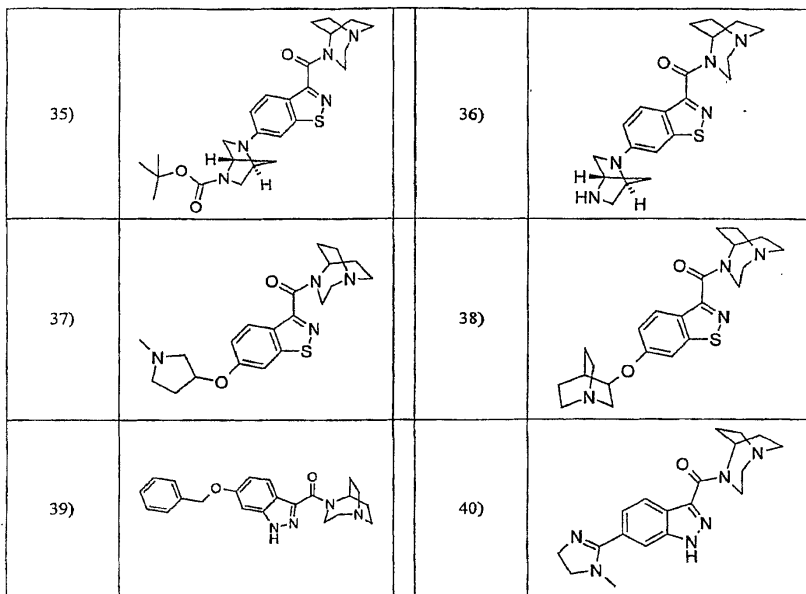
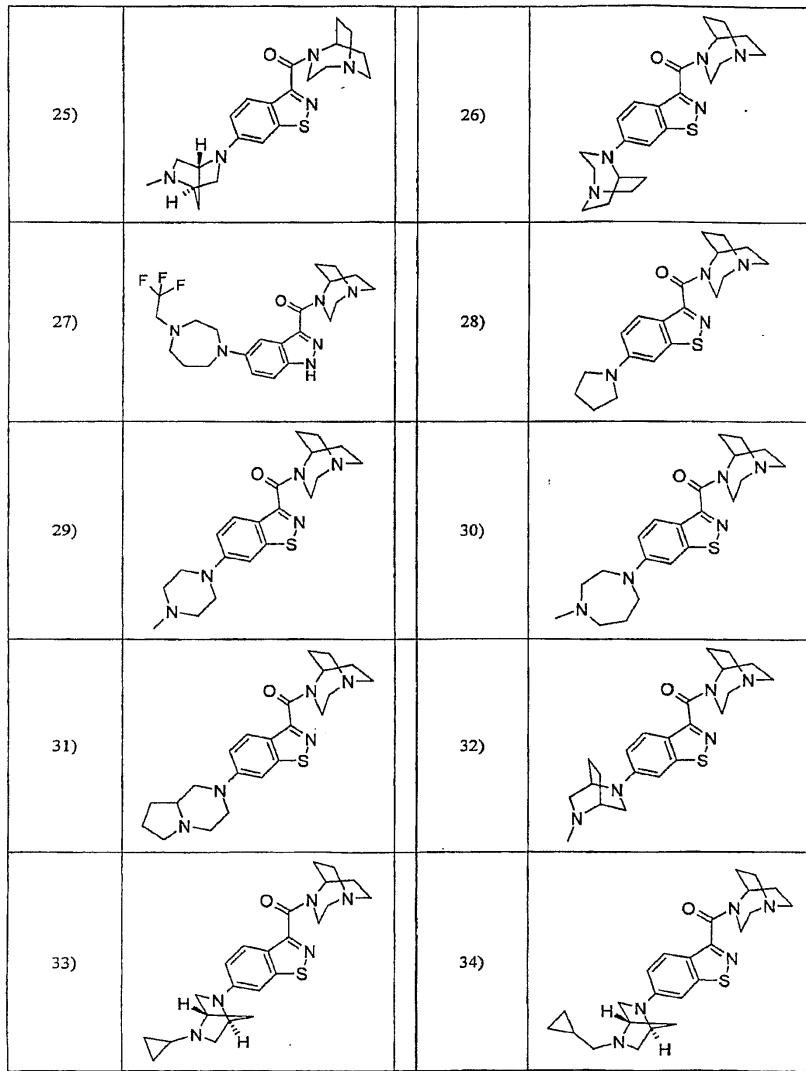
<600>

3)		4)	
5)		6)	
7)		8)	
9)		10)	
11)		12)	
13)		14)	

<601>

15)		16)	
17)		18)	
19)		20)	
21)		22)	
23)		24)	

<602>



바람직한 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 및, 임의로 하기 논의되는 또다른 활성제를 포함하는 제약 조성물; 시험관 내 또는 생체 내 (예컨대, 동물 모델과 같은 동물 내, 또는 포유동물 내 또는 인간 내) 중 어느 하나에서, 예컨대 종래의 분석 또는 본원에서 기재되는 분석에 의해 측정되는, 알파-7 니코틴성 수용체의 억제를 자극 또는 활성화하는 방법; 신경학적 증후군, 예컨대 기억, 특히 장기 기억 손실, 인지 손상 또는

저하, 기억 손상 등을 치료하는 방법, 포유 동물, 예를 들어 인간 (예컨대 본원에서 언급된 환자)에게서 니코틴성 알파-7 활성에 의해 조절되는 질환 상태를 치료하는 방법을 포함한다.

<606> 본 발명의 화합물은 통상적으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 공지의 공정이 아래 기재되어 있다. 모든 출발 물질은 공지되어 있거나 공지의 출발물질로부터 통상적으로 제조될 수 있다.

<607> 유사 화합물의 합성은 미국 가출원 일련 번호 제60/568,696호 (2004년 5월 7일 출원), 동 제60/574,712호 (2004년 5월 27일 출원), 및 동 제60/629,469호 (2004년 11월 10일 출원)에 대한 우선권을 주장하는 동시 계류 중인 출원 일련 번호 제11/123,219호 (2005년 5월 6일 출원)에 개시되어 있으며, 이들의 모든 개시사항은 본원에 참고로서 포함된다.

<608> 비시클로계 아미드의 제조에 사용할 수 있는 산들은 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 기재된 공지의 절차에 의하거나 하기 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 예를 들어, tert-부틸 6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실레이트 (메이 브릿지 (May bridge))는 상업적으로 입수가능하다. 6-브로모인다졸-3-카르복실산 및 5-브로모이소티아졸-3-카르복실산, 및 이들의 에틸 에스테르는 2005년 5월 6일에 출원한 계류 중인 미국 특허 일련 번호 제11/123,219호 (그 개시 내용은 참고로 본원에 포함됨)에 기재된 바와 같이 제조한다. N(1)- 및 N(2)-보호된 인다졸 산은 메톡시메톡시메틸 클로라이드 (MEM-Cl) 또는 트리메틸실릴메톡시메틸 클로라이드 (SEM-Cl)와 수소화나트륨 또는 디-이소프로필에틸아민을 반응시킨 후에 가수분해하여 에스테르로부터 제조한다. N(1)-알킬화된 인다졸-3-카르복실산은 상응하는 인다졸 에스테르로부터 표준 알킬화 조건에 의해 제조한다. 아미노 인다졸산은 팔라듐 매개된 가교-커플링 반응을 이용하여 2급 아민으로 제조한다. 페놀 유도체는 상응하는 메톡시 산으로부터 삼브롬화붕소를 사용하여 제조한다. 6-아미노- 및 6-페닐-7-아자인다졸-3-카르복실산은 상업적으로 입수가능한 6-플루오로 물질로부터 2급 아민과 반응시키거나, 아릴 그라냐르 시약과 니켈 매개된 가교-커플링에 의해 제조한다.

<609> 특정 치환된 인다졸-3-산을 벤젠 유도체로부터 제조하였다. 예를 들어, 6-벤질옥시인다졸-3-카르복실산 및 에스테르는 4-메톡시니트로벤젠으로부터 아미드로의 동시적 보호가 일어나는 니트로 환원, 니트로화, 아미드 가수분해, 브롬화구리(I)와의 잔트마이어 (Sandmeyer) 반응, 및 탈메틸화에 의해 제조한다. 페닐은 벤질 브로마이드로 알킬화하고, 아릴브로마이드는 디에틸 말로네이트와의 반응, 탈카르복실성 비누화, 에스테르화, 니트로기의 환원 및 디아조화에 의해 제조한다. 5-벤질옥시 유사체는 4-벤질옥시-2-브로모니트로벤젠과 유사한 방식으로 제조한다 (문헌 [Parker, K.A.; Mindt, T.L. Org. Lett. 2002, 4, 4265]). 벤질기는 수소화분해에 의해 제거하고, 생성된 페놀은 에테르 알킬화 또는 미즈노부 반응 조건을 통해 에테르 유도체로 변형시킨다. 5-아자인다졸-3-산은 4-클로로피리딘으로부터 금속화, 디에틸옥살레이트로 트래핑, 히드라진으로 고리화 및 비누화에 의해 제조한다. 6-아자인다졸-3-산은 4-클로로-3-니트로피리딘으로부터 말로네이트 음이온과 반응, 탈 카르복실화, 니트로 환원, 디아조화 및 비누화에 의해 제조한다.

<610> 인다졸 산에 대해 개관한 유사한 전략을 이용하여 벤즈이속사졸카르복실산을 제조하였다. 예를 들어, 에틸 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실산은 3-메톡시티오펜올로부터 옥살릴 클로라이드 및 알루미늄 클로라이드와의 반응에 이어 히드록실아민, 과산화수소 및 수산화 나트륨으로 처리에 의해 제조한다. 아미노치환된 벤즈이소티아졸 산은 필수적 브로마이드로부터 2급 아민 또는 벤조페논 이민과의 팔라듐 매개된 가교-커플링 반응에 의해 제조한다. 이러한 방식으로 생성된 1급 및 2급 아민은 기타 리간드에 대한 매개체로 작용한다. 예를 들어, 아민은 당업자가 수행하는 표준 환원 아민화 및 아실화 반응을 이용하여 3급 아민 또는 아미드로 변형된다. 5-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실산은 상응하는 브로마이드로부터 팔라듐 매개된 보른 에스테르 형성, 산화, 메틸화 및 에스테르의 순차적 가수분해에 의해 제조한다.

<611> 비시클로계 아미드의 제조에 사용되었던 비시클로아민은 상업적으로 입수가능하다 (올레인팜 (Olaifarm)). 비시클로계 아미드는 산과 비시클로아민으로부터 표준 펩티드 커플링제, 예컨대 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로포스페이트 (HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 (EDCI), 카르보닐 디이미다졸 (CDI), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리움 헥사플루오로포스페이트 (CIP)를 사용하거나, 또는 산을 상응하는 산 클로라이드로 전환한 다음 비시클로아민과 반응시킴으로써 제조한다 (문헌 [Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; and J.E. Macor et al., "The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321]). 커플링을 일반적으로 실온에서

18 내지 24 시간 동안 수행하였다. 생성된 부가물을 당업자가 수행하는 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 표준 기술에 의해 분리 및 정제한다.

<612> 별법으로, 니코틴성 리간드를 다른 니코틴성 리간드의 변형을 통해 제조하였다. 예를 들면, 6-(3-이소프로필이 미다졸리딘-2-온)리간드를 팔라듐-촉매 가교-커플링 반응에 의해 상응하는 브로마이드 리간드로부터 제조한다. 다른 할로젠-치환 리간드는 적절한 경우에 변형된 리간드에 대한 전구체로서 작용한다. 마지막 예로서, 우레아 유사체를 아닐린 치환 유사체로부터 제조한다.

<613> 당업자는 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물이 상이한 호변 이성질체형 및 기하 이성질체형으로 존재할 수 있다는 것을 알 것이다. 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 부분입체 이성질체 혼합물, 라세미체, 거울상 이성질체들의 비라세미 혼합물, 실질적으로 순수한 및 순수한 거울상 이성질체를 비롯한 이들 모든 화합물이 본 발명의 범위 이내이다. 실질적으로 순수한 거울상 이성질체는 5% w/w 이하, 바람직하게는 2% 이하, 가장 바람직하게는 1% 이하의 상응하는 반대 거울상 이성질체를 함유한다.

<614> 광학 이성질체가 기존의 방법, 예컨대 광학적으로 활성인 산 또는 염기를 이용한 부분입체 이성질체의 형성 또는 공유 부분입체 이성질체의 형성에 의해 라세미 혼합물을 분할함으로써 얻어질 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포술포산이다. 부분입체 이성질체의 혼합물은 그들의 물리적 및/또는 화학적 차에 기초하여 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정 등의 당업계에 공지된 방법에 의해 그들의 개별적인 부분입체 이성질체로 분리될 수 있다. 광학적으로 활성인 염기 또는 산은 그 후 분리된 부분입체 이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체의 분리를 위한 상이한 방법은, 통상의 유도화가 있거나 없이, 최적으로는 거울상 이성질체의 분리를 최대화하도록 선택된 키랄 크로마토그래피 (예컨대, 키랄 HPLC 칼럼)의 이용을 포함한다. 적합한 키랄 HPLC 칼럼은 모두 일상적으로 선택할 수 있는, 디아셀 (Diacel)에 의해 제조되는 칼럼, 예컨대 그중에서 키라셀 (Chiracel) OD 및 키라셀 OJ 등이다. 유도화가 있거나 없는 효소 분리 또한 유용하다. 화학식 I 내지 화학식 VIII의 광학적으로 활성인 화합물은 라세미화를 초래하지 않는 반응 조건하에서 키랄 합성 과정에서 광학적으로 활성인 출발 물질을 이용함으로써 마찬가지로 수득할 수 있다.

<615> 또한, 당업자는 본 화합물이 서로 다른 풍부한 동위원소 형태, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및/또는 ^{14}C 의 함량이 풍부한 형태로 이용될 수 있음을 알 것이다. 구체적인 한 실시양태로, 화합물들은 중수소화된다. 그러한 중수소화 형태는 미국 특허 제5,846,514 및 6,334,997호에 기술된 절차로 제조될 수 있다. 미국 특허 제5,846,514 및 6,334,997호에 기술되었듯이, 중수소화는 효능을 향상시키고 약물의 작용 시간을 증가시킬 수 있다.

<616> 중수소 치환 화합물들은 문헌 [Dean, Dennis C.; Editor Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drugs Discovery and Development. (In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)) (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS]; [Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS]; 및 [Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS]에 기술된 것과 같은 다양한 방법을 이용하여 합성할 수 있다.

<617> 이용 가능한 것으로, 본 발명은 또한 본원에서 개시된 화합물의 유용한 형태, 예컨대 염 또는 전구약물이 제조될 수 있는 본 발명의 모든 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염은 염기로 작용하는 주 화합물을 무기 또는 유기산과 반응시켜 염, 예컨대 염산, 황산, 인산, 메탄 술포산, 캄포 술포산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산 및 카르본산의 염을 형성시킴으로써 수득하는 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 또한 주 화합물이 산으로 작용하고 적합한 염기와 반응하여 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 콜린 염을 형성하는 것을 포함한다. 당업자는 청구된 화합물들의 산 부가 염이, 임의의 다수의 공지된 방법들을 통해 본 화합물과 적합한 무기 또는 유기산을 반응시켜 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 별법으로, 알칼리 및 알칼리 토금속 염은 본 발명의 화합물을 여러가지 공지된 방법에 의해 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<618> 하기는 무기 또는 유기 산들과 반응하여 수득할 수 있는 산 염의 추가적인 예이다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히

트록시-에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 메실레이트 및 운데카노에이트.

- <619> 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로포르메이트, 또는 말레에이트일 수 있다.
- <620> 바람직하게는, 형성된 염을 포유동물에게 투여하는 것이 제약학상 허용된다. 그러나, 본 화합물의 제약상 허용되지 않는 염은 중간체로서, 예컨대 염으로서 화합물을 단리한 후 염을 알칼리성 시약으로 처리하여 유리 염기 화합물로 되돌려 전환하는데 적당하다. 필요한 경우 유리 염기 화합물을 이후에 제약상 허용되는 산 부가 염으로 전환할 수 있다.
- <621> 당업자는 또한 화학식 I 내지 VIII의 특정 화합물이 상이한 다형체 형태로 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 당업계에 공지된 바와 같이, 다형성은 하나 이상의 구별되는 결정질 또는 "다형체" 종으로 결정화되는 능력이다. 다형성은 둘 이상의 상이한 배열을 갖는 화합물의 고체 결정질 상 또는 고체 상태인 화합물 분자의 다형체 형태이다. 임의의 제시된 화합물의 다형체 형태는 동일한 화학식 또는 조성물에 의해 한정되고, 두 상이한 화학적 화합물의 결정질 구조로서 화학 구조가 구별된다.
- <622> 당업자는 추가로 화학식 I 내지 VIII의 화합물이 상이한 용매화물 형태로 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 또한 용매 분자가 결정화 과정 동안 화합물 분자의 결정 격자 구조 내로 혼입되는 경우에 형성될 수 있다.
- <623> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제제의 활성 성분으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 예컨대 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 함유하는 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물의 제약 조성물을 포함한다.
- <624> 본 발명에 의한 화합물을 투여하기에 적합한 다양한 제제를 제조하는 절차를 많은 표준 문헌에서 얻을 수 있다. 가능한 제제 및 제조의 예들이 예컨대 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition)]; [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc.], 및 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition)]에 포함되어 있다.
- <625> 본 발명의 화합물의 α -7 자극 활성 및 바람직하게는 고도의 선택성 관점에서 볼 때, 본 발명의 화합물은 α -7 수용체의 자극을 필요로 하는 사람이라면 누구에게나 투여될 수 있다. 투여방식은 환자의 요구에 따라, 예를 들어 경구로, 비측으로, 비경구적으로 (피하로, 정맥내로, 근육내로, 복강내로 및 주사로), 흡입식으로, 직장내로, 질내로, 국소적으로 그리고 안구로 투여될 수 있다.
- <626> 정제, 겔캡제, 캡슐제, 캡슐제, 과립제, 로젠지 및 벌크 분말제와 같은 고체 형태를 비롯하여 다양한 고체 경구 투여 형태를 사용하여 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 투여되거나, 또는 현탁제, 가용화제, 완충액, 결합제, 붕해제, 보존제, 착색제, 방향제, 윤활제 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 당업계에 공지된 제약상 허용되는 여러가지 담체, 희석제(예를 들어, 수크로스, 만니톨, 락토스, 전분) 및 부형제와 함께 투여될 수 있다. 시간-방출 캡슐제, 정제 및 겔제도 또한 본 발명의 화합물을 투여하는데 유리하다.
- <627> 또한, 수용액, 비수용액, 에멀전, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 비롯하여 다양한 액상 경구 투여 형태를 사용하여 본 발명의 화합물을 투여할 수도 있다. 이러한 투여 형태는 또한 당업계에 공지되어 있는 적합한 불활성 희석제 (예를 들어, 물), 당업계에 공지되어 있는 적합한 부형제(예를 들어, 보존제, 습윤제, 감미제, 방향제 및 본 발명의 화합물을 유화시키고(시키거나) 현탁시키는 제제들)도 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 등장성 멸균 용액의 형태로 정맥내로 주사될 수 있다. 그밖의 다른 제제도 또한 사용할 수 있다.
- <628> 본 발명의 화합물을 직장내로 투여하기 위한 좌제는 본 발명의 화합물을 코코아 버터, 살리실레이트 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 질내 투여용 제형은 활성 성분 이외에 당업계에 알려진 바와 같은 상기 적합한 담체들을 포함하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이의 형태일 수 있다.
- <629> 제약 조성물을 국소 투여하는 경우에는 피부, 눈, 귀 또는 코로 투여하기에 적합한 크림, 연고, 리니먼트, 로션, 에멀전, 현탁액, 겔, 용액, 페이스트, 분말, 스프레이 및 점적제의 형태일 수 있다. 국소 투여방식은 또

한 경피 패치와 같은 수단을 통한 경피 투여방식을 포함할 수도 있다.

- <630> 흡입방식으로 투여하는데 적합한 에어로졸 제형으로도 또한 제조할 수 있다. 예를 들어, 기도상의 장애들을 치료하기 위해, 본 발명에 따른 화합물은 분말 형태(예를 들어, 미분화된 분말) 또는 분무화된 용액 또는 현탁액의 형태로 흡입방식으로 투여될 수 있다. 에어로졸 제형은 허용가능한 수준으로 가압된 분사제내에 들어있을 수 있다.
- <631> 상기 화합물은 유일한 활성 제제로서 투여되거나, 또는 인지 손상 및/또는 기억 상실을 치료하는데 사용되는 다른 제제들, 예를 들어 다른 α -7 아고니스트, PDE4 억제제, 칼슘 채널 차단제, 무스카린성 m1 및 m2 조절제, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨 NMDA-R 조절제, mGluR 조절제, 도파민 조절제, 세로토닌 조절제, 카나비노이드 조절제 및 콜린에스터라제 억제제 (예를 들어, 도네페질, 리바스티기민 및 글란탄아민)와 같은 다른 제약 제제들과 조합되어 투여될 수 있다. 이러한 조합물에서, 각각의 활성 성분들은 그들의 통상적인 투여량 범위로 또는 통상적인 투여량 미만으로 투여될 수 있다.
- <632> 본 발명의 화합물은 니코틴성 수용체 아고니스트의 효능을 개선시키는 "양성 조절제"와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, WO 제99/56745호, WO 제01/32619호 및 WO 제01/32622호에 개시된 양성 조절제를 참조한다. 이러한 병용 치료법을 사용하여 저하된 니코틴성 전달과 관련된 상태들/질환들을 치료할 수 있다.
- <633> 또한, 본 발명의 화합물은 A β 펩티드에 결합하여 이 펩티드가 α 7nACh 수용체 서브타입에 결합하는 것을 억제하는 화합물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, WO 제99/62505호를 참조한다.
- <634> 본 발명은 또한 α -7 니코틴성 수용체의 활성화를 포함하는 치료 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에게서 α -7 니코틴성 수용체를 선택적으로 활성화/자극시키는 방법을 포함하며, 이때 이러한 활성화/자극으로 인해 기억 상실, 특히 장기간에 걸친 기억 상실과 같은 신경계 증후군을 비롯한 상태들을 경감시킬 수 있는 치료 효과가 나타난다. 상기 방법은 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에게 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 단독으로 또는 본원에 개시된 바와 같은 제형의 일부로 투여하는 것을 포함한다.
- <635> 본 발명의 방법 측면에서, 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 질환 상태 (예컨대, 기억 손상)를 앓고 있는 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는 질환 상태는 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성의 감소를 포함한다.
- <636> 본 발명의 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달의 기능장애로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- <637> 본 발명의 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서의 결합 또는 기능이상 니코틴성 아세틸콜린 수용체, 특히 α 7 nACh 수용체로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- <638> 본 발명의 방법 측면에서, α 7 nACh 수용체를 활성화하는데 유효한 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물의 양을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서 억제된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- <639> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서의 정신 장애, 인지 손상 (예컨대, 기억 손상) 또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- <640> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서의 콜린성 시냅스 손실로 인한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- <641> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서의 α 7nACh 수용체의 활성화에 의한 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.
- <642> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, α 7nACh 수용체의 활성화에 의해 유도된 신경독성으로부터 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)의 뉴런을 보

호하기 위한 방법을 제공한다.

- <643> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서 A β 펩티드의 α 7nACh 수용체에의 결합을 억제함으로써 신경퇴행성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- <644> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, A β 펩티드에 의해 유도된 신경독성으로부터 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)의 뉴런을 보호하기 위한 방법을 제공한다.
- <645> 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서 A β 펩티드에 의해 유도되는 콜린성 작용의 억제를 완화하기 위한 방법을 제공한다.
- <646> 질환 또는 장애에 효과적인 치료 요법인 치료 화합물을 투여한 대상체 또는 환자는 바람직하게는 인간이나, 임상 시험 또는 스크리닝 또는 활성 실험과 관련된 실험 동물을 비롯한 임의의 동물일 수 있다. 따라서, 당업자가 용이하게 인식할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 방법, 화합물 및 조성물은 임의의 동물, 특히 비제한적으로 인간, 사육 동물, 예컨대 고양이 또는 개 대상체, 농장 동물, 예컨대 비제한적으로 소, 말, 염소, 양 및 돼지 대상체, 야생 동물 (야생 또는 동물원), 연구 동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 돼지, 개, 고양이 등, 조류 종, 예컨대 닭, 칠면조, 명금 등을 비롯한 포유동물에게, 즉 수의학적 의약품으로 투여하기에 특히 적합하다.
- <647> 본 발명의 화합물들은 니코틴성 알파-7 리간드, 바람직하게는 알파-7 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 대한 아고니스트, 특히 부분 아고니스트이다. 니코틴성 아세틸콜린 활성을 측정하기 위한 분석이 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [Davies, A.R., et al., Characterisation of the binding of [3H]methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Neuropharmacology, 1999. 38(5): p. 679-90]을 참조한다. α 7-nACh 수용체에 대한 아고니스트로서, 본 화합물은 중추 신경계와 관련된 다양한 질환 및 상태의 예방 및 치료에 유용하다. 니코틴성 아세틸콜린 수용체는 중앙 이온-전도 공극을 형성하는 다섯개의 서브유닛 단백질로 구성된 리간드-가스트를 이온-채널 수용체이다. 현재, 11개의 공지된 뉴런 nACh 수용체 서브유닛 (α 2 - α 9 및 β 2 - β 4)이 있다. 또한 말초 신경계에서 발현되는 5 개의 추가적인 서브유닛 (α 1, β 1, γ , δ , ϵ)이 있다.
- <648> nACh 수용체 서브타입은 호모펜타머 또는 헤테로펜타머일 수 있다. 상당한 주목을 받은 서브타입은 다섯개의 α 7 서브유닛으로부터 형성된 호모펜타머성 α 7 수용체 서브타입이다. α 7nACh 수용체는 니코틴 (아고니스트) 및 α -변가로톡신 (안타고니스트)에 대해 높은 친화성을 보인다. 연구 결과 α 7nACh 수용체 아고니스트가 무엇보다 정신 질환, 신경퇴행성 질환, 및 인지 손상 등의 치료에 유용할 수 있다. 니코틴이 공지의 아고니스트이지만, 니코틴보다 독성이 덜하거나 적은 부작용을 나타내는 다른 α 7-nACh 수용체 아고니스트, 특히 선택적 아고니스트의 개발에 대한 필요성이 있다.
- <649> 화합물 아나바세인, 즉, 2-(3-피리딘)-3,4,5,6-테트라히드로피리딘은 특정 해양 벌레 (유형 동물 벌레) 및 개미에서 천연적으로 생성되는 독소이다. 예를 들어 문헌 [Kem et al., Toxicon, 9:23, 1971]을 참조한다. 아나바세인은 포유동물 니코틴성 수용체의 강력한 활성제이다. 예를 들어 문헌 [Kem, Amer. Zoologist, 25, 99, 1985]을 참조한다. 아나바세인 및 DMAB (3-[4-(디메틸아미노)벤질리덴]-3,4,5,6-테트라히드로-2',3'-비피리딘)와 같은 특정 아나바세인 유사체 역시 공지된 니코틴성 수용체 아고니스트로 알려져 있다. 예를 들어, US 5,602,257 및 WO 92/15306을 참조한다. GTS-21 및 DMXB (예컨대, US 5,741,802 참조)로도 알려진 한가지 특정 아나바세인 유사체인 E-3-[2,4-디메톡시-벤질리덴]-아나바세인이 집중적으로 연구되어온 선택적인 부분 α 7-nACh 수용체 아고니스트이다. 예를 들어, 비정상적인 감각 억제는 정신분열에서의 감각 과정 결핍이고 GTS-21이 α 7-nACh 수용체와의 상호작용을 통해 감각 억제를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 문헌 [Stevens et al., Psychopharmacology, 136: 320-27 (1998)]을 참조한다.
- <650> 선택적인 α 7-nACh 수용체 아고니스트로 알려진 또다른 화합물은 트로피세트론 (Tropisetron), 즉 1 α H, 5 α H-트로판-3 α -일 인돌-3-카르복실레이트이다. 문헌 [J. E. Macor et al., The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 319-321]을 참조한다.
- <651> 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 제제는 다양한 질환 및 상태, 특히 정신병적 질환, 콜린계의 기능장애

와 연관된 신경퇴행성 질환, 및 예를 들어 정신분열증, 불안증, 조증, 우울증, 조울증 [정신장애의 예], 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅톤병(Huntington's disease)[신경퇴행성 질환의 예], 인지 장애(예를 들어, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 루이 소체(Lewy Body) 치매, 근위축성 측삭 경화증, 기억 손상, 기억 상실, 인지 결핍증, 주위력 결핍증, 주의력 결핍 과다활동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder))를 비롯한 기억 및/또는 인지 손상의 상태들을 치료하고(하거나) 예방하는데 유용하며, 니코틴 중독의 치료, 금연 유도, 동통 치료(즉, 무통 용도), 신경보호 및 시차병 치료와 같은 다른 용도도 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, WO 제97/30998호, WO 제99/03850호, WO 제00/42044호, WO 제01/36417호, 홀라데이(Holladay) 등의 문헌[J. Med. Chem., 40:26, 4169-94(1997)], 슈미트(Schmitt) 등의 문헌[Annual Reports Med. Chem., Chapter 5, 41-51(2000)], 스티븐스(Stevens) 등의 문헌[Psychopharmacology, 1998, 136:320-27] 및 샤이틀(Shytle) 등의 문헌[Molecular Psychiatry, 7, 2002, pp. 525-535]을 참조한다.

<652> 따라서, 본 발명에 따라, 정신병적 질환, 콜린계의 기능장애와 연관된 신경퇴행성 질환, 및 예를 들어 정신분열증, 불안증, 조증, 우울증, 조울증 [정신장애의 예], 뚜렛 증후군, 파킨슨병, 헌팅톤병 [신경퇴행성 질환의 예] 및/또는 인지 장애 (예를 들어, 알츠하이머병, 루이 소체 치매, 근위축성 측삭 경화증, 기억 손상, 기억 상실, 인지 결핍증, 주위력 결핍증, 주의력 결핍 과다활동장애)를 비롯한 기억 및/또는 인지 손상과 관련된 상태들을 앓고 있는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자, 특히 인간의 치료 방법이 제공된다.

<653> 본 발명의 방법의 범주내에 포함되는 신경퇴행성 장애들에는 알츠하이머병, 피크병(Pick's disease), 광범위 루이 소체 치매, 진행성 핵상 마비(스틸-리차드슨 증후군(Steel-Richardson syndrome)), 전신성 퇴행(샤이-드래거 증후군(Shy-Drager syndrome)), 운동신경 질환(예를 들어, 근위축성 측삭 경화증), 퇴행성 운동실조, 피질 기저변성, 괌(Guam)의 ALS-파킨슨병-치매 콤플렉스, 아급성 경화범뇌염, 헌팅톤병, 파킨슨병, 시뉴클레인병증, 원발성 진행성 실어증, 선조체 흑질변성, 마케도-조셉병(Machado-Joseph disease)/척수소뇌성 운동실조증 유형 3, 올리브고소뇌변성, 질 드 라(Gilles De La) 뚜렛 질환, 연수마비, 가성연수마비, 척수근위축증, 척수근위축증(케네디병(Kennedy's disease)), 원발성 측삭 경화증, 가족성 연속성 대마비, 웨드니-호프만병(Werdnig-Hoffmann disease), 쿠겔버그-벨렌더병(Kugelberg-Welander disease), 테이-삭스병(Tay-Sach's disease), 샌드호프병(Sandhoff disease), 가족성 연속성 질환, 볼파르트(Wohlfart)-쿠겔버그-벨렌더병, 연속성 하반신마비, 진행성 다초점성 뇌백질병증, 프리온(prion) 질환(예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob's disease), 게르스트만-스트뢰우슬러-샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker's disease), 구루(Kuru) 및 치사성 가족 불면증), 및 대뇌 허혈 또는 뇌경색(예를 들어, 색전 폐색 및 혈전 폐색), 임의의 유형의 두개내출혈(경막외출혈, 경막하출혈, 거미막하출혈 및 뇌내출혈을 포함하지만 이들로 한정되지 않음) 및 두개내병변 및 척추내병변(타박상, 관통, 절단, 압박 및 열상을 포함하지만 이들로 한정되지 않음)으로 인한 신경퇴행성 장애의 치료 및/또는 예방이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

<654> 또한, 본 발명의 화합물과 같은 $\alpha 7nACh$ 수용체 아고니스트를 사용하여 노화-관련 치매 및 기타 치매와 기억 상실과 관련된 상태들, 예를 들어 노화-관련 기억 상실, 노령, 혈관성 치매, 산재성 백색질 질환(빈스반거병(Binswanger's disease)), 내분비성 또는 대사성 기원의 치매, 두부외상 및 산재성 뇌손상으로 인한 치매, 두부 손상 치매 및 전두엽 치매를 치료할 수 있다. 예를 들어, WO 제99/62505호를 참조한다. 따라서, 본 발명에 따라, 노화-관련 치매 및 기타 치매와 기억 상실과 관련된 상태들을 앓고 있는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자, 특히 인간의 치료 방법이 제공된다.

<655> 따라서, 또다른 실시양태에 따라, 본 발명은 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 노화에 의한 경증 인지 손상, 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 우울증, 노화, 두부외상, 뇌졸중, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 다발경색 치매 및 기타 신경계 상태 뿐만 아니라 HIV 및 심혈관 질환 등으로 인한 기억 손상을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 포함한다.

<656> 아밀로이드 전구체 단백질(APP) 및 그로부터 유래한 $A\beta$ 펩티드, 예를 들어 $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$ 및 기타 단편들이 알츠하이머병의 병리학과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. $A\beta_{1-42}$ 펩티드는 신경독성과 관련이 있을 뿐만 아니라 콜린성 전달물질 기능도 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한, $A\beta$ 펩티드가 $\alpha 7nACh$ 수용체에 결합한다는 사실도 밝혀져 있다. 따라서, $\alpha 7nACh$ 수용체에 대한 $A\beta$ 펩티드의 결합을 차단하는 제제들이 신경퇴행성 질환들을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, WO 제99/62505호를 참조한다. 또한, $\alpha 7nACh$ 수용체를 자극함으로써 $A\beta$ 펩티드와 관련된 세포독성으로부터 뉴런을 보호할 수 있다. 예를 들어, 기하라, 티.(Kihara, T.) 등의 문헌[Ann. Neurol., 1997, 42, 159,]을 참조한다.

- <657> 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 아밀로이드 베타 펩티드(바람직하게는, $A\beta_{1-42}$)가 nACh 수용체, 바람직하게는 $\alpha 7$ nACh 수용체, 가장 바람직하게는 인간 $\alpha 7$ nACh 수용체와 결합하는 것을 억제하는 치료 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 환자의 치매 치료 및/또는 예방 방법 (및 인지 및 언어 결핍증, 행위상실증, 우울증, 망상 및 다른 신경정신의학적 증후군 및 징후, 및 운동이상 및 보행이상을 포함하나 이들로 한정되지 않는 알츠하이머병의 다른 임상상태들의 치료 및/또는 예방 방법)이 제공된다.
- <658> 본 발명은 또한 다른 아밀로이드증 질환들, 예를 들어 선천성 뇌 혈관병증, 선천성 비신경병증 아밀로이드, 다운 증후군(Down's syndrome), 매크로글로불린혈증, 2차 가족성 지중해 열병, 머클-웰스 증후군(Muckle-Wells syndrome), 다발골수종, 췌장-관련 및 심장-관련 아밀로이드증, 만성 혈액투석 관절병증 및 핀란드 및 아이오와 주 아밀로이드증의 치료 방법을 제공한다.
- <659> 또한, 니코틴성 수용체는 알콜 섭취에 따른 신체 반응에서 일정한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉, $\alpha 7$ nACh 수용체에 대한 아고니스트를 알콜 금단증 치료 및 해독 요법에 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 알콜 금단증 환자 또는 해독 요법을 받는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.
- <660> $\alpha 7$ nACh 수용체 서브타입에 대한 아고니스트는 또한 뇌졸중 및 허혈과 관련된 손상 및 글루타메이트-유도 흥분독성으로부터의 신경보호에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 뇌졸중 및 허혈과 관련된 손상, 및 글루타메이트-유도 흥분독성에 대한 신경보호를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.
- <661> 상기한 바와 같이, $\alpha 7$ nACh 수용체 서브타입에 대한 아고니스트는 또한 니코틴 중독을 치료하고, 금연을 유도하며, 동통을 치료하고, 시차병, 비만증, 당뇨병 및 염증을 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 니코틴 중독, 동통, 시차병, 비만증 및/또는 당뇨병을 앓고 있는 환자의 치료 방법 또는 환자에게 금연 유도 방법이 제공된다.
- <662> 염증성 반사는 염증 신호에 대한 자율 신경계 반응이다. 염증성 자극을 감지하였을 때, 자율 신경계는 미주 신경을 통해 아세틸콜린을 방출하고 대식세포에 대한 니코틴성 $\alpha 7$ 수용체를 활성화시킴으로써 반응한다. 다음으로, 상기 대식세포는 사이토키ンを 방출한다. 상기 경로에서의 기능장애는 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 패혈증을 비롯한 인간 염증성 질환과 관련되어 있다. 대식세포는 니코틴성 $\alpha 7$ 수용체를 발현하며, 콜린성 항-염증성 반응을 매개하는 것이 바로 상기 수용체일 것 같다. 따라서, 대식세포에 대한 $\alpha 7$ nACh 수용체의 친화성을 갖는 화합물은 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 패혈증을 비롯한 인간 염증성 질환에 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257(2), 156-66]을 참고한다.
- <663> 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 염증성 질환, 예컨대 비제한적으로 류마티스성 관절염, 당뇨병 또는 패혈증을 앓고 있는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)의 치료 방법이 제공된다.
- <664> 또한, 화학식 I 내지 VIII의 화합물의 표지된 유도체(예를 들어, C^{11} 또는 F^{18} 표지된 유도체)는 $\alpha 7$ nACh 수용체에 대해 친화성을 갖기 때문에, 예를 들어 뇌 내 수용체들의 신경영상에 사용될 수 있다. 따라서, 상기 표지된 제제들을 사용함으로써, 예를 들어 PET 촬영법을 사용하여 상기 수용체들의 생체내 영상을 얻을 수 있다.
- <665> 기억 손상의 상태는 새로운 정보를 배우는 능력의 손상 및/또는 이미 배운 정보의 회상 무능력으로 증명된다. 기억 손상은 치매의 1차 상태이며, 또한 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, HIV, 심혈관 질환 및 두부외상 뿐만 아니라 노화-관련 인지 저하와 같은 질환들과 관련된 상태일 수도 있다.
- <666> 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 예를 들어 경증 인지 손상 (MCI), 혈관성 치매 (VaD), 노화-관련 인지 저하 (AACD), 개심 수술과 관련된 기억상실증, 심정지 및/또는 전신 마취, 마취제에의 초기 노출로 인한 기억 결함, 수면 부족 유도 인지 손상, 만성 피로 증후군, 기면증, AIDS-관련 치매, 간질-관련 인지 손상, 다운 증후군, 알콜중독 관련 치매, 약물/물질 유도의 기억 손상, 권투선수 치매 (권투선수 증후군) 및 동물 치매 (예를 들어, 개, 고양이, 말 등)를 앓고 있는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 VIII의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.
- <667> 본 발명의 화합물의 투여량은 여러가지 고려 사항들 중에서 치료될 특정 증후군, 상태의 중증도, 투여경로, 투

여 간격의 주기, 사용된 특정 화합물, 효능, 독성학적 프로파일, 화합물의 약동학적 프로파일 및 임의의 유해한 부작용의 존재를 비롯한 다양한 인자들에 의해 좌우된다.

<668> 본 발명의 화합물은 상기 언급된 공지의 α -7 니코틴성 수용체 아고니스트 화합물과 같은 α -7 니코틴성 수용체 아고니스트에 통상적인 전형적인 투여량 수준으로 환자 (예를 들어, 포유동물, 특히 인간)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은, 예를 들어 0.0001 내지 10 mg/kg/일, 예를 들어 0.01 내지 10 mg/kg/일의 투여량 수준에서 단일 또는 다중 용량으로 경구 투여될 수 있다. 단위 투여량 형태는, 예를 들어 1 내지 200 mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 상기 화합물은 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

<669> 본 발명의 절차를 수행함에 있어서, 특정 완충액, 배지, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 언급은 이들로 한정하고자 하는 것이 아니며, 당업자가 논의되는 특정 문맥에서 관심이 있거나 가치가 있는 것으로 여기는 모든 관련 물질들을 포함하는 것으로 이해되어야 함은 물론이다. 예를 들어, 종종 1종의 완충액 시스템이나 배양 배지를 또다른 것으로 치환하여 비록 동일하지는 않더라도 여전히 유사한 결과를 얻을 수 있다. 당업자라면 본원에 개시된 방법들 및 절차들을 사용하는데 있어서 과도한 실험을 수행하지 않고서도 상기 목적들을 최적으로 달성하도록 치환될 수 있는 시스템 및 방법들에 대한 지식을 충분히 가지고 있을 것이다.

<670> 본 발명의 화합물은 또한 발명의 하위범위의 다른 화합물을 제조하는 중간체로서 유용하다. 따라서, 예를 들어, 상대적으로 낮은 활성을 보이는 화합물 또한 발명의 하위범위 내의 다른 화합물을 제조하는데 유용할 것이다.

<671> 이제, 본 발명을 하기 비제한적인 실시예에 의해 더욱 설명할 것이다. 이들 실시예의 개시내용을 적용함에 있어서, 본 발명에 따라 개시된 방법들의 다른 여러가지 실시양태들도 당연히 당업자에게 제시될 것임을 분명히 명심하여야 할 것이다.

<672> 상기 및 하기 실시예에서, 모든 온도는 비보정된 상태로 섭씨 온도로 개시되며, 달리 지시하지 않는 한, 모든 부 및 백분율은 중량기준이다.

<673> 상기 및 하기에 인용되는 모든 특허출원, 특허 및 공개공보의 전체 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

<674> 하기 절차 및 하기에 기재되는 추가의 절차를 이용하여, 하기 실시예 1 내지 54의 화합물을 제조하였다.

실시예

<675> 모든 스펙트럼은 달리 기재하지 않는 한 브루커 인스트루먼트 핵자기공명(Bruker Instruments NMR)상에서 300 MHz에서 기록하였다. 커플링 상수(J)는 헤르츠(Hz)로 나타내었고, 피크는 TMS(δ 0.00 ppm)에 비례하여 나열하였다. 마이크로웨이브 반응은 퍼스널 케미스트리 옵티마이저(Personal Chemistry Optimizer)TM 마이크로웨이브 반응기를 사용하여 2.5 mL 또는 5 mL의 퍼스널 케미스트리 마이크로웨이브 반응기 바이알에서 수행하였다. 모든 반응은 달리 기재하지 않는 한 고정된 체류 시간 ON으로 600 초간 200°C에서 수행하였다. 술폰산 이온 교환 수지(SCX)는 베리안 테크놀로지스(Varian Technologies)로부터 구입하였다. 분석용 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 20/80 \rightarrow 80/20 물(0.1% 포름산)/아세토니트릴(0.1% 포름산)의 구배를 사용하여 6 분에 걸쳐 4.6 mm x 100 mm 엑스테라(Xterra) RP₁₈ 3.5 μ 칼럼상에서 수행하였다. 분취용 HPLC는 95/5 \rightarrow 20/80 물 (0.1% 포름산)/아세토니트릴 (0.1% 포름산)으로의 구배를 사용하여 8분에 걸쳐 30 mm x 100 mm 엑스테라 프렙(Xterra Prep) RP₁₈ 5 μ 칼럼상에서 수행하였다. 비시클로 아미드의 염산 염을 에테르성 염산 용액을 메탄올성 비시클릭 아미드 용액에 첨가하고, 이어서 생성된 침전물을 단리함으로써 제조하였다.

<676> 대표적 절차.

<677> I. 출발 물질

<678> 실시예 I

<679> 절차 1은 상응하는 티오펜올로부터 치환된 벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 제조를 제공한다.

<680> 에테르 (20 mL) 중 3-메톡시티오펜올 (26.7 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (43 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 여러번에 나누어 알루미늄 클로라이드 (32.0 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 30 분 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 교반시키면서 빙수 상에 부었다. 유기층을 분리하고 포화, 수성 중탄산 나트륨, 물, 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로

건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(4/1 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 오렌지색 고체로서 6-메톡시-1-벤조티오펜-2,3-디온을 47% 수율로 얻었다.

<681> 암모늄 히드록시드 (2.0 mL)의 30% 수용액 중 디온 (0.44 mmol)의 혼합물에 35% 과산화수소 수용액 (0.2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12 시간 동안 유지시켰다. 침전된 분홍색 고체를 여과로 분리시키고, 물로 세척하고, 높은 진공 하에서 건조하여 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복사미드를 42% 수율로 얻었다.

<682> 메탄올 (100 mL) 중 아마이드 (5.46 mmol)의 용액에 10 N 수산화 나트륨 (12 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 환류 가열시키고, 실온으로 냉각시키고, 진한 염산을 천천히 첨가하여 pH < 2로 산성화하였다. 유기층을 디클로로메탄으로 추출하고 (2 x) 황산 나트륨으로 건조시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피(300/50/1 디클로로메탄/메탄올/포름산)로 정제하여 분홍색 고체로서 6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 89% 수율로 얻었다.

<683> 다음의 산들을 상기 방법으로 제조하였다:

<684> 6-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<685> 5-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<686> 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<687> 다음의 에스테르들을 산으로부터 에탄올 및 황산을 사용하여 제조하였다.

<688> 에틸 6-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.

<689> 에틸 5-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.

<690> 에틸 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.

<691> 하기 절차를 이용하여 벤즈이소티아졸 tert-부틸 에스테르를 제조하였다:

<692> 디-tert-부틸디카르보네이트 (128 mmol)을 tert-부틸 알코올 (40.0 mL) 및 테트라히드로푸란 (40.0 mL) 중 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산 (46.5 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (4.26 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이산화탄소가 격렬하게 발생하였고, 혼합물이 균질하게 되면서 이는 점차 가라 앉았다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 디클로로메탄 용액을 실리카겔 (약 50 g)을 통해 여과하고, 용리액을 농축시켜 에스테르 생성물을 99% 수율로 수득하였다.

<693> 하기 에스테르를 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<694> tert-부틸 5-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.

<695> tert-부틸 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.

<696> 실시예 2

<697> 실시예 2는 치환된 이사틴의 상응하는 인다졸-3-카르복실산으로의 전환 방법을 제공한다.

<698> 실시예 2는 5-메톡시 벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산의 제조 방법을 제공한다.

<699> 아세트산칼륨 (119 mmol) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.20 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (250 mL) 중 에틸 5-브로모벤조[d]이소티아졸-3-카르복실레이트 (39.84 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 비스(피나콜레이트)디보론 (43.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (1000 mL)로 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출 (3 x 250 mL)하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트, 50:1)에 의해 정제하여 보론산 에스테르를 52% 수율로 수득하였다.

<700> 과산화수소 (3.70 mmol)를 테트라히드로푸란 (4 mL) 및 물 (2 mL) 중 에스테르 (3.00 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온되도록 두고, 5시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 에테르 (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켜 페놀을 99% 수율로 수득하였다.

<701> 요오도메탄 (21.7 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 페놀 (17.9 mmol) 및 탄산칼륨 (21.7 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 물 (400 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출 (3 x 100 mL)하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시켰

다 (황산마그네슘). 잔류물을 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트, 100/1에서 70/1)에 의해 정제하여 에테르를 31% 수율로 수득하였다.

<702> 수산화나트륨 (2N, 12 mL)의 용액을 테트라히드로푸란 (50 mL) 및 에탄올 (50 mL) 중 에스테르 (5.06 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (12 mL)에 다시 용해시키고, 5% 염산을 첨가하여 pH를 1 내지 2로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 상기 산을 밝은 황색 고체로서 96% 수율로 수득하였다.

<703> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<704> 5-메톡시벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산

<705> 실시예 3

<706> 실시예 3은 아닐린으로부터 이사틴을 제조하고, 이사틴을 상응하는 인다졸-3-카르복실산으로 전환시키는 방법을 제공한다.

<707> 6N 염산 (106 mL) 중 치환된 아닐린 (565 mL)의 용액을 물 (1.4 L) 중 2,2,2-트리클로로-1-에톡시에탄올 (678 mL) 및 황산나트륨 (3.15 mol)의 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 물 (650 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.08 mol)의 용액을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 아미드를 91% 수율로 수득하였다.

<708> 아미드를 황산 (1.9L)에 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두고, 얼음 (7 kg) 위에 조심스럽게 부었다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 이사틴을 61% 수율로 수득하였다.

<709> 치환된 이사틴의 상응하는 인다졸-3-카르복실산으로의 전환법은 인다졸-3-카르복실산에 대해 문헌 [Snyder, H.R., et. al. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009]에 기재된 바와 실질적으로 동일한 방법이다. 치환된 이사틴 (22.1 mmol)을 1N 수산화나트륨 (24 mL)으로 희석하고 50°C에서 30분 동안 가열하였다. 버건디색 용액을 실온으로 냉각되도록 두고 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 물 (5.5 mL) 중 아질산나트륨 (22.0 mmol)의 0°C 용액으로 처리하였다. 상기 용액을 물 (45 mL) 중 황산 (2.3 mL)의 격렬하게 교반된 용액의 표면 아래로 잠긴 피펫으로 0°C에서 첨가하였다. 첨가를 15분 동안 수행하며 반응을 추가 30분 동안 유지시켰다. 농축 염산 (20 mL) 중 주석 (II) 클로라이드 디히드레이트 (52.7 mmol)의 냉각 (0°C) 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 첨가하고 반응 혼합물을 60분 동안 유지시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 정량적 질량 평형을 제공한다. 상기 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하기에 충분한 순도 (1H NMR 및 LC/MS)를 가졌다. 별법으로, 산을 아세트산으로부터 재결정화시켜 순수한 물질을 제공하였다. 에틸 에스테르를 에탄올 중의 황산을 사용하여 산으로부터 제조하였다.

<710> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<711> 5-브로모-1H-인다졸-3-산.

<712> 6-브로모-1H-인다졸-3-산.

<713> 5-메톡시-1H-인다졸-3-산.

<714> 6-메톡시-1H-인다졸-3-산.

<715> 에틸 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<716> 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<717> 에틸 5-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<718> 에틸 6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<719> 실시예 4

<720> 실시예 4는 상응하는 인다졸 에스테르로부터의 N-1-알킬화 인다졸-3-카르복실산의 제조 방법을 제공한다.

<721> 에틸 6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (9.08 mmol)를 테트라히드로푸란 (122 mL) 중 수소화나트륨 (무기

오일 중 60% 분산액, 10.8 mmol)의 현탁액에 0℃에서 분할 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 두고 30분 동안 유지시켰다. 요오도에탄 (45.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 9/1 → 7/3 헥산/에틸 아세테이트의 구배를 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 에탄올 (20 mL)에 용해시키고 물 (12 mL) 중 5.0M 수산화나트륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시키고, 물 (100 mL)로 희석시키고 6N HCl로 산성화시켰다. 침전물을 수집하여 생성물 (54%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<722> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<723> 1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실산.

<724> 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복실산.

<725> 실시예 5

<726> 실시예 5는 인다졸 아틸리튬의 케톤으로의 트랩핑 및 3-아미노퀴누클리딘으로의 커플링에 의해 헤테로시클릭 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<727> tert-부틸 6-브로모인다졸-3-카르복실레이트를 2배 과량의 디-tert-부틸디카르보네이트와의 반응에 이어서 수산화나트륨으로의 처리에 의해 산으로부터 제조하였다. 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 수산화나트륨 (60% 무기 오일 분산액) (4.8 mmol)의 현탁액에 0℃에서 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 tert-부틸 6-브로모인다졸-3-카르복실레이트 (4.0 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 펜탄 (5.1 mmol) 중 tert-부틸리튬의 1.7M 용액을 첨가하였다. -78℃에서 0.5시간 후에, 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 N,N-디메틸포름아미드 (5 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고 0℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭시키고 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 알데히드를 무색 고체로서 수득하였다.

<728> 다음의 산 및 에스테르를 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<729> tert-부틸 6-포르밀-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<730> 실시예 6

<731> 실시예 6은 상응하는 알데히드로부터의 아미딘 치환된 인다졸-3-카르복실산의 제법을 제공한다.

<732> N-메틸-1,2-에탄디아민 (4.7 mmol)을 tert-부탄올 (40 mL) 중 tert-부틸 6-포르밀-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (4.2 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 탄산칼륨 (10 mmol) 및 요오드 (5.3 mmol)를 첨가하고 슬러리를 70℃에서 3시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 두고 수성 티오황산나트륨 (40 mL)으로 켄칭시켰다. 수성 층을 9/1 디클로로메탄/메탄올로 추출하고 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 60/40 디클로로메탄/(메탄올 중 8/1/1 디클로로메탄/메탄올/7M 암모니아)에 의해 정제하여 아미딘을 51% 수율로 수득하였다.

<733> tert-부틸 6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (2.2 mmol)를 트리플루오로아세트산 (3.7 mL)으로 희석하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 단리시켜 산을 93% 수율로 수득하였다.

<734> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<735> 6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<736> 실시예 7

<737> 실시예 7은 상응하는 벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 에스테르로부터의 플루오르화 벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 제법을 제공한다.

<738> 1-플루오로-2,6-디클로로피리디늄 트리플레이트 (2.25 mmol)를 디클로로메탄 (20.0 mL) 중 에틸 6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (1.87 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실리카겔 (10 g, 디클로로메탄 세척액)을 통해 여과하고 용리액을 농축시켰다. 잔류물

을 크로마토그래피 90/10 → 70/30 헥산/에틸 아세테이트에 의해 정제하여 생성물을 22% 수율로 수득하였다.

<739> 에탄올 (1.5 mL) 중 에틸 7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.177 mmol)의 용액을 수산화나트륨 (3.0 mmol)의 5.0M 용액으로 처리하였다. 수분 내에, 젤라틴성 고체가 침전되었다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 6.0N 염산으로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 생성물을 80% 수율로 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 사용하였다.

<740> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<741> 7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<742> 실시예 8

<743> 실시예 8은 4-클로로피리딘으로부터의 5-아자인다졸-3-카르복실산의 제법을 제공한다.

<744> 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 물 (20 mL) 중 4-클로로피리딘 히드로클로라이드 (56.7 mmol)의 용액에 용액이 염기성이 될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 헥산 (3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 약 25 mL의 용적으로 농축시켜 유리 염기의 용액을 수득하였다.

<745> n-부틸리튬 (펜탄 중 2.0M, 68mmol)을 테트라히드로푸란 (61.6 mmol) 중 N,N-디이소프로필아민 (62.3 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하고 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 4-클로로피리딘의 헥산 용액을 적가한 다음 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 디에틸 옥살레이트 (56.7 mmol)를 오렌지색 균질 용액에 첨가하고 혼합물을 실온으로 가온되도록 두었다. LC/MS에 의한 분석은 주생성물이 에틸 옥살레이트가 아니며 N,N-디이소프로필아미드임을 나타내었다. 반응물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (50.0 mL)에 용해시키고, 히드라진 (160 mmol)으로 처리하고 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄으로 분쇄하여 히드라존 생성물 1.20 g (8.6%)을 수득하였다.

<746> 마이크로웨이브 반응 용기 중의 N,N-디이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-카르복사미드 (0.800 g, 0.00325 mol) 및 수성 염화수소 (10M, 3.00 mL)의 혼합물을 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물은 압력 증대를 피하기 위해 고흡수 셋팅 상에서 가열하여야 했다. 반응물을 물로 희석하고 수산화나트륨 (3N)으로 중화시켰다. 생성된 백색 침전물을 수집하였으며 산 (47%) 및 모노-이소프로필 아미드 (25%)의 혼합물인 것으로 밝혀졌다. 혼합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

<747> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<748> 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-카르복실산.

<749> 실시예 9

<750> 실시예 9는 상응하는 브로모 니트로벤젠으로부터의 벤질옥시-치환된 인다졸-3-카르복실산 및 에스테르의 제조 방법을 제공한다.

<751> 아세트산 무수물 (34 mL) 및 아연 분말 (4.59 mmol)을 빙초산 (34 mL) 중 4-메톡시니트로벤젠 (230 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 0.5시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (340 mL)에 주입하고 용액의 pH를 10% 수산화나트륨으로 8로 조정하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시켜 아세트아미드를 88% 수율로 수득하였다.

<752> 65% 질산 (22 mL)를 디클로로메탄 (200 mL) 중 아세트아미드 (200 mmol)의 용액에 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지시키고 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL), 포화 탄산나트륨 용액 (100 mL), 및 물 (200 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켜 니트로 아세트아미드를 황색 고체로서 90% 수율로 수득하였다.

<753> 니트로아세트아미드 (180 mmol)를 4M 수산화나트륨 (180 mL)에 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 유지시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 니트로아닐린을 적색 고체로서 70% 수율로 수득하였다.

<754> 물 (28 mL) 중 아질산나트륨 (11.8g)의 용액을 40% 브롬화수소산 (110g)중의 니트로아닐린 (125 mmol)의 용액에 10℃에서 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0-10℃에서 40분 동안 유지시키고 여과하였다. 여과

액을 브롬화수소산 (74 mL) 중 구리 (I) 브로마이드 (209 mmol)의 보라색 용액에 0℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 가온되도록 두고 30분 동안 실온에서 유지 및 60℃에서 0.5시간 동안 유지시키고 1시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (2.0 L) 및 디클로로메탄 (600 mL) 사이에 분배하고 수성 층을 디클로로메탄 (300 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 수산화나트륨 (200 mL), 물 (600 mL), 10% 염산 (300 mL), 및 물 (600 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켜 니트로브로마이드를 황색 오일로서 83% 수율로 수득하였다.

<755> 디클로로메탄 (200 mL) 중 보론 트리브로마이드 (250 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (250 mL) 중 니트로브로마이드 (100 mmol)의 용액에 -78℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 두고 30시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (300 mL)로 켄칭시키고 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨 (2 x 300 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켜 니트로페놀을 갈색 결정질 고체로서 87% 수율로 수득하였다.

<756> 벤질 브로마이드 (131 mmol) 및 탄산칼륨 (130 mmol)을 2/1 아세토니트릴/아세톤 (840 mL) 중 니트로페놀 (87.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 17시간 동안 환류 가열하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (756 mL)에 현탁시키고, 여과하고, 유기 층을 물 (567 mL), 1M 염산 (2 x 567 mL), 및 염수 (567 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켜 벤질 에테르를 78% 수율로 수득하였다.

<757> 디에틸 말로네이트 (890 mmol)를 디메틸술폰 (100 mL) 중 수소화나트륨 (520 mmol)의 현탁액에 0℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 벤질 에테르 (44.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수에 주입하고 에틸 아세테이트 (3 x 70 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켜 디에틸말로네이트 부가 생성물을 수득하였다. 디에틸말로네이트 부가 생성물을 수산화나트륨 (100 mL)의 4M 용액으로 희석하고 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 용액을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하고 수성 층을 농축 염산으로 pH 1로 조정하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각되도록 두고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켜 페닐아세트산을 고체로서 78% 수율로 수득하였다.

<758> 페닐아세트산 (350 mmol)을 에탄올성 염산 [아세틸 클로라이드 (5 mL)를 에탄올 (100 mL)에 첨가함]의 새로이 제조된 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 20시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (150 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘), 여과하고 농축시켜 에스테르를 77% 수율로 수득하였다.

<759> 니트로 에스테르 (27.0 mmol)를 아세트산 (60 mL) 및 아세트산 무수물 (44 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 아연 분말 (153 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 두고 2시간 동안 유지시켰다. 추가량의 아연 분말 (2 x 45.9 mmol)을 3시간 동안 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케익을 에탄올 (100 mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시키고 잔류물을 포화 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘), 여과하고 농축시켜 아세트아미드를 82% 수율로 수득하였다.

<760> 아질산이소아밀 (47.2 g)을 클로로포름 (80 mL) 및 아세트산 무수물 (45 mL) 중 아세트아미드 (21.0 mmol)의 용액에 30분에 걸쳐 적가하였다. 고체 아세트산칼륨 (7.13 mmol)을 수회 분할 첨가하고 반응 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (2 x 80 mL) 및 염수 (80 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켜 아세틸화 인다졸 에스테르를 68% 수율로 수득하였다.

<761> 아세틸화 인다졸 에스테르 (15.0 mmol)를 2M 수산화나트륨 (35 mL)에 현탁시키고 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 가열하였다. 용액의 pH를 농축 염산으로 1 내지 2로 조정하고 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산을 황색 고체로서 28% 수율로 수득하였다.

<762> 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산 (1.85 mmol)을 에탄올성 염산 [에탄올 (20 mL) 및 아세틸 클로라이드 (5 mL)로부터 제조됨]의 새로이 제조된 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 25시간 동안 환류 가열하고 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL) 사이에 분배하고 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 건조시키고 (황산마그네슘) 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (300/1 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 생성물을 36.4% 수율로 수득하였다. 별법으로,

에스테르를, 아세틸화 물질을 메탄올 중 2M 암모니아에 30분 동안 유지시킴으로써 아세틸화 인다졸 에스테르로부터 수득하였다.

<763> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<764> 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산.

<765> 5-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산 (4-벤질옥시-2-브로모니트로벤젠로부터: 문헌 [Parker, K.A.; Mindt, T.L. Org. Lett., 2002, 4, 4265] 참조).

<766> 에틸 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<767> 에틸 5-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<768> **실시예 10**

<769> 실시예 10은 알킬화 조건을 이용하는 상응하는 인다졸 에스테르로부터의 N-메톡시에톡시메틸 및 N-트리메틸실릴 에톡시메틸 보호된 인다졸 산 및 에스테르의 제조 방법을 제공한다.

<770> N(1)-알킬화에 대한 대표적 절차: 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 에틸 5-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (2.70 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (54.0 mL) 중 수소화나트륨 (60% 무기 오일 분산액, 8.1 mmol)의 0℃ 현탁액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 유지시켰다. [β -(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드 (3.2 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하고 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 → 85/15 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 보호된 인다졸을 89% 수율로 수득하였다.

<771> N(2)-알킬화에 대한 대표적 절차: 2-메톡시에톡시 메틸 클로라이드 (48.0 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (80.0 mL) 중 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (40.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (80.0 mmol)의 현탁액에 서서히 첨가하였다. 반응물이 균질하게 되었고 이를 실온에서 4시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켜 충분히 순수한 생성물 (89%)을 N(2)- 및 N(1)-위치 이성질체의 2/1 혼합물로 황색 오일로서 수득하였다.

<772> 5.0M 수소화나트륨 (52 mL)을 에틸 6-브로모-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (18.2 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 용액을 50 mL 물 (50 mL)로 희석하고 6.0N 염산으로 산성화시켰다. 슬러리를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하고 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 재결정화시켜 무색 고체 (82%)를 위치이성 질체의 혼합물로서 수득하였다.

<773> 다음의 에스테르 및 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:

<774> 6-브로모-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실산.

<775> 에틸 6-브로모-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<776> 에틸 6-벤질옥시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<777> 6-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<778> 5-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<779> 6-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<780> 5-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<781> 에틸 6-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<782> 에틸 6-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<783> 에틸 5-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<784> 에틸 5-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

- <785> 에틸 6-벤질옥시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.
- <786> 에틸 5-벤질옥시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.
- <787> **실시예 11**
- <788> 실시예 11은 미쓰노부 (Mitsunobu) 조건을 이용하는 상응하는 벤질옥시 인다졸 에스테르로부터의 알콕시 인다졸 산의 제조 방법을 제공한다.
- <789> 에틸 6-벤질옥시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (9.38 mmol)를 에탄올 (66.7 mL) 중 탄소산 10% 팔라듐 (249 mg)의 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 수소 대기 (50 psi)하에 4.0시간 동안 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜 페놀을 87% 수율로 백색 고체로서 수득하였다.
- <790> 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.841 mmol)를 테트라히드로푸란 (4.6 mL) 중 에틸 6-히드록시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.765 mmol), 1-메틸-3-피롤리딘 (0.917 mmol), 및 트리페닐포스핀 (1.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 유지시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (100/0 → 90/10 에틸 아세테이트/[70/30/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 정제하여 에스테르 생성물을 28% 수율로 수득하였다. 에스테르를 비누화시켜 산을 수득하고 절차 A를 이용하여 이를 비시클로계 화합물에 커플링시켰다.
- <791> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:
- <792> 에틸 6-히드록시-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.
- <793> 6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <794> 6-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산
- <795> 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸.
- <796> 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸.
- <797> 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸.
- <798> **실시예 12**
- <799> 실시예 12는 에스테르로부터의 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 제법을 제공한다.
- <800> 탄산세슘 (3.18 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.24 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐 (0.24 mmol)을 마이크로웨이브 용기 내에서 합하고 용기를 질소로 플러싱시켰다. 테트라히드로푸란 (20.0 mL) 중 (R)-(+)-3-피롤리딘 (3.18 mol) 및 tert-부틸 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (1.59 mol)의 용액을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 135°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 (에틸 아세테이트)를 통해 여과하고 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30 → 50/50 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (4:1, 2.00 mL)에 용해시키고 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 생성물을 23% 수율로 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.
- <801> 별법으로, 에틸 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트를 사용하는 경우에는 에탄올 중 에스테르의 용액을 5N 수산화나트륨의 사용에 의해 비누화시켰다. 물로 희석시키고 아세트산으로 중화시킨 후에 산을 여과에 의해 수집하였다.
- <802> 다음의 산 및 에스테르를 상기 방법을 이용하여 제조하였다:
- <803> 6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <804> 6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <805> 6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <806> 5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-1H-인다졸-3-카르복실산.

- <807> 5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <808> 6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <809> 6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <810> 6-[(1S,4S)-5-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <811> 6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <812> 6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <813> 6-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <814> 6-(피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <815> 6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <816> 6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <817> 6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <818> 6-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <819> 다음의 에스테르를 트리플루오로아세트산을 사용하여 N-Boc 중간체로부터 제조하였다:
- <820> 에틸 6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <821> 에틸 5-(1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트.
- <822> **실시예 13**
- <823> 실시예 13은 tert-부틸 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실레이트로부터의 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실산의 제법을 제공한다.
- <824> [1,3-비스(디페닐포스포노)프로판]니켈(II) 클로라이드 (0.0999 mmol) 및 tert-부틸 6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.999 mmol)를 테트라히드로푸란 (20.0 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 (2.40 mL) 중 페닐마그네슘 브로마이드의 1.00M 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 두고 4시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 → 85/15 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 56% 수율로 수득하였다.
- <825> tert-부틸 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실레이트 (0.555 mmol)를 4/1 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 용액 (2.00 mL)에 용해시키고 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물 (5 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 pH 5-7로 중화시키고, 격렬하게 1시간 동안 교반하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 산을 92% 수율로 수득하였다.
- <826> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:
- <827> 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복실산.
- <828> **실시예 14**
- <829> 실시예 14는 2,2,2-트리플루오로에틸 치환된 산의 제조 방법을 제공한다.
- <830> 2,2,2-트리플루오로에틸메탄술포네이트 (0.330 mmol)를 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.20 mL) 및 아세트니트릴 (15 mL) 중 에틸 5-(1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.165 mmol)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 (90/10 → 70/30 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 에탄올 (5.0 mL)에 용해시키고 수산화나트륨 (5.0M, 2.0 mL) 수용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 유지시킨 다음, 물 (50 mL)로 희석시키고 아세트산으로 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 트리플루오로에틸아미노산을 78% 수율로 수득하였다.

- <831> 다음의 산을 상기 절차를 이용하여 제조하였다:
- <832> 5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디아제판-1-일]-1H-인다졸-3-카르복실산
- <833> **실시예 15**
- <834> 실시예 15는 상응하는 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산 에스테르로부터의 N-알킬 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 제법을 제공한다.
- <835> 나트륨 시아노보로히드라이드 (8.57 mmol)를 에탄올 (11.2 mL) 중 에틸 6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.260 g, 0.857 mmol) 및 1-에톡시-1-(트리메틸실릴옥시)시클로프로판 (8.57 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (황산마그네슘), 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에스테르를 수득하였다. 물 (4.00 mL) 중 수산화나트륨의 5.0M 용액을 에탄올 (10.0 mL) 중 에스테르의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 반응물을 아세트산으로 중화시키고 SCX 칼럼 상에 로딩시켰다. 칼럼을 물 (200 mL) 및 메탄올 (100 mL)로 플러싱시키고 생성물을 메탄올 (60 mL) 중 2.0M 암모니아로 용출시켜 산을 56% 수율로 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 사용하였다.
- <836> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:
- <837> 6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <838> **실시예 16**
- <839> 실시예 16은 상응하는 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산 에스테르로부터의 N-알킬 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 제법을 제공한다.
- <840> 시클로프로필메틸 브로마이드 (1.71 mmol)를 아세토니트릴 (10.0 mL) 중 에틸 6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.857 mmol) 및 중탄산나트륨 (3.43 mmol)의 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 아세토니트릴을 고체로부터 경사분리하고 고체를 아세토니트릴 (2 x 5 mL)로 세척하였다. 아세토니트릴 용액을 실리카겔 칼럼에 이송시키고 혼합물을 크로마토그래피 {9/1 → 7/3 에틸 아세테이트/ [(50/50/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]}에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 물 (2.00 mL) 중 수산화나트륨의 5.0M 용액을 에탄올 (5.0 mL) 중 에스테르의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 반응물을 아세트산으로 중화시키고 반응 혼합물을 SCX 칼럼 (10g)에 이송시켰다. 칼럼을 물 (200 mL) 및 메탄올 (100 mL)로 플러싱시키고 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아로 용출시켜 생성물을 50% 수율로 수득하였다. 산을 추가 정제 없이 사용하였다.
- <841> 다음의 산을 상기 방법을 이용하여 제조하였다:
- <842> 6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <843> **실시예 17**
- <844> 실시예 17은 디아민으로부터의 시클릭 우레아의 제조 방법을 제공한다.
- <845> 탄산, 디메틸 에스테르 (10.0 mmol)를 N-프로필-1,2-에탄디아민 (10.0 mmol) 및 탄산세슘 (2.00 mmol)의 혼합물에 적가하고 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 130℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피 [(50/50 → 0/100) 헥산/에틸 아세테이트]에 의해 정제하여 생성물 (60%)을 오일로서 수득하였다.
- <846> 다음의 시클릭 우레아를 상기 방법을 이용하여 제조하였다:
- <847> 1-프로필이미다졸리딘-2-온.
- <848> **실시예 18**
- <849> 실시예 18은 N-Boc-3-히드록시피롤리딘으로부터의 3-알콕시피롤리딘의 제조 방법을 제공한다.
- <850> 1-Boc-3-히드록시피롤리딘 (16.1 mmol)을 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 수소화나트륨 (22.0 mmol)의 현탁액에 0℃에서 분할 첨가하였다. 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 (60 mL)으로 희석하고 실온으로 가온되도록 하였다. 메틸 요오다이드 (21.0 mmol)를 1시간 후에 흐린 현탁액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동

안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트 (100 mL)에 재용해시켰다. 추출물을 포화 암모늄 클로라이드 (20 mL), 물 (20 mL), 및 염수 (20 mL)로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 잔류물을 크로마토그래피 (1/4 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 에테르를 수득하였다. N-Boc 생성물을 테트라히드로푸란 (30 mL)에 용해시키고 6N 염산 (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고 농축시켜 오일을 수득하였다. 톨루엔 (10 mL) 및 에탄올 (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 농축시켜 고흡수성 갈색 고체 1.79 g을 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트에 현탁시키고 격렬하게 12시간 동안 교반하였다. 고체를 신속하게 여과에 의해 수집하고 고진공하에 건조시켜 생성물 (81%)을 무색 고체로서 수득하였다.

<851> N-Boc 기의 제거에 사용되는 대체 절차는 4시간 동안의 트리플루오로아세트산에의 노출에 이어서 반응 혼합물의 농축을 수반한다. 상기 절차는 유리 염기로서의 아민의 생성에 유용하다.

<852> 다음의 아민을 상기 절차를 이용하여 제조하였다:

<853> 3-메톡시피롤리딘 히드로클로라이드.

<854> 유리 염기를 염 잔기의 포화 탄산나트륨 (5 mL)으로의 중화, 9/1 디클로로메탄/메탄올 (3 x 20 mL)로의 추출, 건조 (탄산칼륨), 및 농축에 이어서, 아민의 SCX 칼럼 상에의 포획 및 메탄올 중 2M 암모니아로의 용출에 의해 수득하였다:

<855> 3-메톡시피롤리딘.

<856> (3R)-3-메톡시피롤리딘.

<857> (3S)-3-메톡시피롤리딘.

<858> II. 커플링 및 유도체화 절차

<859> 대표적 절차 A.

<860> 절차 A는 비시클로계 화합물 및 카르복실산을 커플링시켜 카르복사미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<861> 1,4-디아자비시클로[3.2.2]노난 (0.54 mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (0.58 mmol) 및 N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.2 mL)을 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산 (0.4 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 10시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 SCX 칼럼 상에 로딩시키고, 메탄올 (100 mL)로 세척하고 생성물을 메탄올 (100 mL) 중 암모니아의 7N 용액으로 용출시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 50% 수율로 수득하였다.

<862> 주석: 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 및 카르보닐 디이미다졸 (CDI)이 적합한 대체 커플링제인 것으로 밝혀졌으며 또한 상기 절차를 이용하여 아미드 생성물을 생성하는데 사용되었다. N,N-디메틸포름아미드를 인다졸 산과의 커플링을 위해 테트라히드로푸란 대신에 사용하였다.

<863> 일반 절차를 이용하여 다음의 화합물을 제조하였다:

<864> 9) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸 히드로포르메이트, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.45 (br, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.05 (m, 0.7H), 4.52 (m, 0.3H), 4.28 (m, 0.6H), 4.10 (m, 1.4H), 3.90 (s, 3H), 3.7-3.4 (m, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2.79분 (방법 A), m/z 318 (M⁺).

<865> 10) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.59분 (방법 A), m/z 290 (M⁺).

<866> 18) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 3.54분 (방법 C), m/z 387 (M⁺).

<867> 19) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R

3.30분 (방법 C), m/z 336 (M^+).

- <868> 20) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 3.50분 (방법 C), m/z 387 (M^+).
- <869> 22) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 2.92분 (방법 C), m/z 329 (M^+).
- <870> 23) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, LC/MS (EI) t_R 1.29분 (방법 B), m/z 272 (M^+).
- <871> 24) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, LC/MS (EI) t_R 3.99분 (방법 C), m/z 348 (M^+).
- <872> 25) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.60분 (방법 B), m/z 398 (M^+).
- <873> 26) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 3.13분 (방법 D), m/z 398 (M^+).
- <874> 27) 6-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 3.15분 (방법 D), m/z 412 (M^+).
- <875> 28) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디아제판-1-일]-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 4.26분 (방법 D), m/z 451 (M^+).
- <876> 29) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 4.48분 (방법 B), m/z 357 (M^+).
- <877> 30) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.42분 (방법 B), m/z 386 (M^+).
- <878> 31) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.51분 (방법 B), m/z 400 (M^+).
- <879> 32) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.57분 (방법 B), m/z 412 (M^+).
- <880> 33) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.54분 (방법 B), m/z 412 (M^+).
- <881> 34) 6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.27분 (방법 C), m/z 424 (M^+).
- <882> 35) 6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.29분 (방법 C), m/z 438 (M^+).
- <883> 36) tert-부틸 (1S,4S)-5-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤조이소티아졸-6-일]-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트, LC/MS (EI) t_R 3.96분 (방법 C), m/z 484 (M^+).

- <884> 38) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.25분 (방법 C), m/z 387 (M^+).
- <885> 39) 6-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.29분 (방법 C), m/z 413 (M^+).
- <886> 40) 6-(벤질옥시)-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 3.82분 (방법 C), m/z 377 (M^+).
- <887> 41) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 1.26분 (방법 C), m/z 352 (M^+).
- <888> 6-브로모-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-{[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸}-1H-인다졸.
- <889> 다음의 화합물은 상기 일반 절차를 이용한 다음 N,N,N,N-테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)로 보호기를 제거하고 정제용 HPLC에 의해 정제하여 제조하였다. 유리 염기 형태를 이온 교환에 의해 수득하였다:
- <890> 11) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.81분 (방법 C), m/z 369 (M^+).
- <891> 12) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.80분 (방법 C), m/z 369 (M^+).
- <892> 13) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.80분 (방법 C), m/z 369 (M^+).
- <893> 14) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.84분 (방법 C), m/z 369 (M^+).
- <894> 15) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-5-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 2.91분 (방법 C), m/z 371 (M^+).
- <895> 16) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 2.92분 (방법 C), m/z 371 (M^+).
- <896> 17) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(테트라히드로-2H-피란-3-일옥시)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 2.93분 (방법 C), m/z 371 (M^+).
- <897> 다음의 화합물은 상기 일반 절차를 이용한 다음 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 보호기를 제거하고 이온 교환에 의해 정제하여 제조하였다:
- <898> 37) 6-[(1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1,2-벤즈이소티아졸, LC/MS (EI) t_R 1.26분 (방법 C), m/z 384 (M^+).
- <899> **대표적 절차 B.**
- <900> 절차 B는 브롬화 비시클로계 카르복사미드 및 시클릭 아민을 커플링시켜 아민 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <901> 톨루엔 (3.97 mL) 중 6-브로모-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸 (0.469 mmol)의 용액을 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐 (0.0282 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.009 mmol), 탄산세슘 (1.41 mmol) 및 1-메틸피페라진 (1.41 mmol)의 혼합물에 첨가하고 반응물을 80°C에서 3일 동안 가열하였다. 무기 침전물을 여과에 의해 제거하고 반응 혼합물을 농

축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50:50:2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 정제하여 오일을 수득하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 6N 염산 (4 mL)으로 희석하고 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 정제용 HPLC [90/10 → 50/50 물 (0.1% 포름산)/아세트니트릴 (0.1% 포름산, 10분 구배]에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 SCX 칼럼 (10 g) 상에 로딩시키고 5 용적의 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아로 용출시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [75/25 → 60/40 에틸 아세테이트/(50:50:2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 추가로 정제하여 생성물을 2.3% 수율로 수득하였다.

<902> 일반 절차를 이용하여 다음의 화합물을 제조하였다:

<903> 7) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸, ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.76 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.17 (m, 1.4H), 4.05 (m, 0.6H), 3.27 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 1.27분 (방법 C), m/z 369 (M^+).

<904> 1) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-피롤리딘-1-일-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 4.10분 (방법 C), m/z 340 (M^+).

<905> 2) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 3.94분 (방법 C), m/z 370 (M^+).

<906> 3) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-모르폴린-4-일-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 3.51분 (방법 C), m/z 356 (M^+).

<907> 5) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 1.38분 (방법 C), m/z 383 (M^+).

<908> 6) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-티오모르폴린-4-일-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 3.99분 (방법 C), m/z 372 (M^+).

<909> 8) 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-6-(1,4-옥사제판-4-일)-1H-인다졸, LC/MS (EI) t_R 3.73분 (방법 B), m/z 370 (M^+).

<910> 대표적 절차 C.

<911> 절차 C는 브롬화 비시클로계 카르복사미드 및 시클릭 우레아를 반응시켜 시클릭 우레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<912> 톨루엔 (3.97 mL) 중 6-브로모-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸 (0.469 mmol)의 용액을 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐 (0.0282 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.009 mmol), 탄산세슘 (1.41 mmol) 및 1-프로필이미다졸리딘-2-온 (1.41 mmol)의 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 3일 동안 가열하였다. 무기 침전물을 여과에 의해 제거하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50:50:2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 정제하여 오일을 수득하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 6N 염산 (4 mL)에 용해시키고 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고 정제용 HPLC [90/10 → 50/50 물 (0.1% 포름산)/아세트니트릴 (0.1% 포름산, 10분 구배]에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 SCX 칼럼 (10 g) 상에 로딩시키고 5 용적의 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아로 용출시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [75/25 → 60/40 에틸 아세테이트/(50:50:2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 추가로 정제하여 생성물을 25% 수율로 수득하였다.

<913> 일반 절차를 이용하여 다음의 화합물을 제조하였다:

<914> 4) 1-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1H-인다졸-6-일]-3-프로필이미다졸리딘-2-온, ^1H NMR

(CD₃OD) δ 7.90 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.95 (m, 0.3H), 4.80 (m, 0.7H), 4.19 (m, 1.4H), 4.05 (m, 0.6H), 3.96 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.3, 2H), 3.2-3.0 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, J = 7.3, 2H), 0.96 (t, J = 7.3, 3H); LC/MS (EI) t_R 4.09분 (방법 B), m/z 397 (M⁺).

<915> **대표적 절차 D.**

<916> 절차 D는 브롬화 비시클로계 카르복사미드의 아닐린으로의 변형 및 이소시아네이트와의 후속적인 반응으로 우레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<917> 마이크로웨이브 반응 용기 중 6-브로모-3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸 (1.10 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.207 mmol), 탄산세슘 (2.20 mmol), 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (0.112 mol)의 고체 혼합물을 배출시켜 질소 분위기 하에 두었다. 테트라히드로푸란 (6.7 mL) 및 벤조페논 이민 (1.10 mmol)을 첨가하고 용기를 밀봉하고 140℃에서 600초 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 크로마토그래피 [9/1 → 7/3 에틸 아세테이트/(50:50:5) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 정제하여 정제된 이민 생성물을 수득하였다. 이민을 테트라히드로푸란 (6 mL)에 용해시키고, 3N 염산 (2 mL)으로 처리하고, 실온에서 60분 동안 유지시켰다. 혼합물을 SCX 칼럼 (10 g) 상에 로딩시키고 5 용적의 메탄올로 플러싱시켰다. 생성물 (81% 수율)을 메탄올 중 2.0M 암모니아로 용출시켰다.

<918> 프로필 이소시아네이트 (0.217 mmol)를 피리딘 (2 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (0.9 mL)의 혼합물 중 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸-6-아민 (0.167 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 ISCO 칼럼에 이송시키고 크로마토그래피 [100/0 → 85/15 에틸 아세테이트/(1:1:0.1) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]에 의해 정제하여 경미하게 불순한 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 추가로 정제하여 생성물을 5% 수율로 백색 고체로서 수득하였다.

<919> 일반 절차를 이용하여 다음의 화합물을 제조하였다:

<920> 3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸-6-아민.

<921> 21) N-[3-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]논-4-일카르보닐)-1-메틸-1H-인다졸-6-일]-N'-프로필우레아 히드로포르메이트, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.45 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.35 (m, 0.3H), 4.95 (m, 0.7H), 4.62 (m, 1.4H), 4.20 (m, 0.6H), 4.05 (s, 3H), 3.7-3.4 (m, 6H), 3.20 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.58 (m, J = 7.1Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.3Hz, 3H); LC/MS (EI) t_R 2.77분 (방법 C), m/z 385 (M⁺).

<922> **[³H] MLA 결합**

<923> 재료:

<924> 래트 뇌: 펠-프리즈 바이올로지칼스 (Pel-Freez Biologicals), CAT No. 56004-2

<925> 프로테아제 억제제 콕테일 정제: 로체 (Roche), CAT No. 1697498

<926> 막 제제

<927> 빙냉 0.32 M 수크로스와 프로테아제 억제제 (50 ml 당 1개 정제) 20 vol (w/v) 중 래트 뇌를 설정 11에서 10초 동안 폴리트론으로 균질화한 후, 1000 g, 4℃에서 10분 동안 원심분리하였다. 상등액을 20,000 g, 4℃에서 20분 동안 다시 원심분리하였다. 펠렛을 결합 완충액 (200 mM TRIS-HCl, 20 mM HEPES, pH 7.5, 144 mM NaCl, 1.5 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 2 mM CaCl₂, 0.1% (w/v) BSA) 중에 재현탁하고, 막 제제를 -80℃에서 저장하였다.

<928> 포화 분석을 위해, 결합 완충액 중 분석 혼합물 200 μl에 막 단백질인 [³H] MLA 0.2 내지 44 nM 200 μg을 함유시켰다. 1 μM MLA를 사용하여 비특이적 결합을 정의하였다. 2 nM [³H] MLA와 목적하는 범위의 화합물을 사용하여 경쟁 분석을 수행하였다. 분석 혼합물을 22℃에서 2시간 동안 인큐베이팅한 후, 톰테크 (Tomtec) 수거기를 사용하여 결합 완충액 중 0.3% PEI로 미리 적신 GF/B 필터로 수거하였다. 필터를 결합 완충액으로 3회 세

적하고, 트릴럭스 (Trilux)로 방사능을 측정하였다.

<929> 본 발명의 바람직한 화합물에 대한 결합 친화도는 13 nM 내지 1.5 μ M이었다.

<930> 상기 실시예는 상기 실시예에서 사용된 본 발명의 일반적 또는 특정 기재된 반응물 및/또는 조작 조건을 바꾸어도 유사하게 성공적으로 반복할 수 있다.

<931> 본 발명을 특정 화합물의 제조에 관하여 예시하였지만, 본 발명의 취지 또는 범주를 벗어나지 않으면서 본 발명을 변형 및 변경할 수 있음은 당업자에게 충분히 자명하다.