



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07C 235/46 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년04월20일
 (11) 등록번호 10-0710110
 (24) 등록일자 2007년04월16일

(21) 출원번호	10-2002-7007702	(65) 공개번호	10-2002-0061646
(22) 출원일자	2002년06월15일	(43) 공개일자	2002년07월24일
심사청구일자	2005년12월09일		
번역문 제출일자	2002년06월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE2000/002505	(87) 국제공개번호	WO 2001/44170
국제출원일자	2000년12월12일	국제공개일자	2001년06월21일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 성가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 모잠비크, 안티구와바부다, 알제리, 벨리제,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장

9904651-8	1999년12월17일	스웨덴(SE)
0015744.6	2000년06월27일	영국(GB)
0017942.4	2000년07월22일	영국(GB)

(73) 특허권자

아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스토-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

알카라즈, 릴리앙
 영국엘리115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
 우드

카프레이, 모야

영국엘이115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
우드

페베르,마크
영국엘이115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
우드

루커,티모시
영국엘이115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
우드

모르티모어,마이클
영국오엑스144알와이옥스퍼드샤이어밀턴파크아빙돈88버텍스파마슈티
칼스엘티디

펨,오스틴
영국엘이115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
우드

토른,필립
영국엘이115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
우드

윌리스,폴
영국엘이115알에이치러프버러베이크웰로드아스트라제네카알앤드디찬
우드

(74) 대리인
장수길
김영

(56) 선행기술조사문현
WO9929661 A1
WO0061569 A1
* 심사관에 의하여 인용된 문현

심사관 : 홍성란

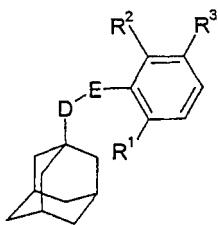
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 아다만탄 유도체

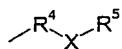
(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 아다만탄 유도체, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 상기 제약 조성물의 제조 방법 및 치료에 있어서 그의 용도를 제공한다.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식에서,

D는 CH_2 또는 CH_2CH_2 를 나타내고,

E는 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 또는 $\text{NHC}(\text{O})$ 를 나타내고

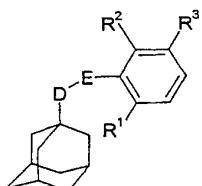
R^3 은 하기 화학식 II의 기를 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

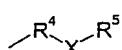
D는 CH_2 또는 CH_2CH_2 를 나타내고,

E는 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 또는 $\text{NHC}(\text{O})$ 를 나타내고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, 니트로, $\text{C}_1\text{---C}_6$ 알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내지만, R^1 및 R^2 둘다가 동시에 수소를 나타낼 수 없고,

R^3 은 하기 화학식 II의 기를 나타내고,

<화학식 II>



R^4 는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고,

X 는 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} , SO 또는 SO_2 기를 나타내고,

R^5 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐을 나타내는데, 각각은 할로젠, 히드록실, (디)- C_1-C_6 -알킬아미노, $-Y-R^6$, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 여기서 헤테로방향족 고리는 할로젠, 히드록실 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있으며,

Y 는 산소 또는 황 원자, 또는 NH , SO 또는 SO_2 기를 나타내고,

R^6 은 $-R^7Z$ 기를 나타내는데, R^7 은 C_2-C_6 알킬기를 나타내고, Z 는 $-OH$, $-CO_2H$, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 또는 $-N(R^{12})C(O)-C_1-C_6$ 알킬기를 나타내고, Y 가 산소 또는 황 원자 또는 NH 기를 나타내는 경우에, R^6 은 추가로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-CH_2OC(O)R^{16}$, $-CH_2OC(O)OR^{17}$ 또는 $-C(O)OCH_2OR^{18}$ 을 나타내고,

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고,

R^{13} 은 수소, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬메틸을 나타내거나, 또는 R^{13} 은 히드록실 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고, 및

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬기를 나타내나, 단, E 가 $C(O)NH$ 이고, X 가 O , NH 또는 $N(C_1-C_6$ 알킬)인 경우, R^5 는 비치환된 C_1-C_6 알킬기외에 다른 것이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, D 가 CH_2 를 나타내는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, E 가 $NHC(O)$ 를 나타내는 화합물.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, 염소 또는 브롬 원자, 또는 아미노, 니트로, C_1-C_3 알킬 또는 트리플루오로메틸기를 나타내는 화합물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, X 가 산소 원자 또는 NR^{13} 기를 나타내는 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, R^{13} 이 수소, $-(CH_2)_2OH$, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헥실메틸을 나타내는 화합물.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^5 가 하나의 치환기 $-Y-R^6$ 으로 치환된 C_1-C_6 알킬기를 나타내는 화합물.

청구항 8.

제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 산소 또는 황원자 또는 NH 기를 나타내는 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서, R^6 이 $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, 수소, 메틸, 이소프로필, 메틸카르보닐 또는 t-부틸카르보닐을 나타내는 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 하기의 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염:

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시에톡시)에틸아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필아미노)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[(5-히드록시펜틸아미노)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[(2-히드록시에틸티오)에틸아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-(메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

5-[3-[(2-아미노-2-메틸프로필)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

2-클로로-5-[3-[(4-히드록시부틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[3-[(2-(메틸아미노)에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

(S)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-[(2-(아세틸아미노)에틸)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(2-(디에틸아미노)에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

2-클로로-5-[3-[(3-메톡시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시-3-메틸부틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(메틸아미노)프로폭시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[(2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[[(2-[(3-히드록시프로필)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[(3-아미노프로필)아미노]메틸]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

3-[[3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]프로필]아미노]프로판산, 2,2-디메틸프로필 에스테르, 트리플루오로아세트산염,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)펜틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(메틸-2-프로페닐아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-(부틸에틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(메틸펜틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(디에틸아미노)에틸]에틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(디프로필아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-[부틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(디에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(디메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-(부틸메틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)프로필아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[에틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(디부틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(에틸프로필아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[메틸(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[3-(디메틸아미노)프로필]메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[시클로헥실(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(시클로헥실메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[1-(히드록시메틸)-2,2-디메틸프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(1,1-디메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-5-[3-[(1,2,2-트리메틸프로필)아미노]프로필]-벤즈아미드,

5-[3-(부틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(1-메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(메틸티오)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(2-프로페닐아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-플루오로에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-메톡시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로록시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

5-[(2-히드록시에틸)[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸]-2-메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(1H-օ)미다졸-4-일)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[3-(1H-օ)미다졸-1-일)프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드.

청구항 11.

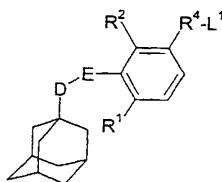
(a) X가 산소 또는 황 원자 또는 NR¹³ 기를 나타내는 경우, 하기 화학식 III의 화합물을 적합한 은 염의 존재 또는 부재하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계,

(b) X가 SO 또는 SO₂를 나타내는 경우, X가 황원자를 나타내는 화학식 I의 상응하는 화합물을 적절한 산화제와 반응시키는 단계, 또는

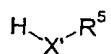
(c) X가 NR¹³ 기를 나타내는 경우, 하기 화학식 V의 화합물을 환원제 존재하에 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계

를 포함하는 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

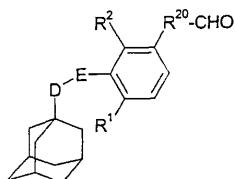
<화학식 III>



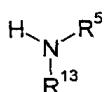
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



상기 식에서,

L^1 은 이탈기를 나타내고, X' 는 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} 기를 나타내고, R^{20} 은 결합 또는 C_1-C_5 알킬기를 나타내고, 및

D, E, R^1, R^2, R^4, R^5 및 R^{13} 은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

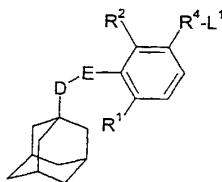
(a) X 가 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} 기를 나타내는 경우, 하기 화학식 III의 화합물을 적합한 은 염의 존재 또는 부재하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계,

(b) X 가 SO 또는 SO_2 를 나타내는 경우, X 가 황원자를 나타내는 화학식 I의 상응하는 화합물을 적절한 산화제와 반응시키는 단계, 또는

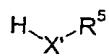
(c) X 가 NR^{13} 기를 나타내는 경우, 하기 화학식 V의 화합물을 환원제 존재하에 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계,

및 (a), (b) 또는 (c) 단계 후에, 수득된 화학식 I의 화합물을 그의 제약상 허용되는 염으로 전환하는 단계를 포함하는 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

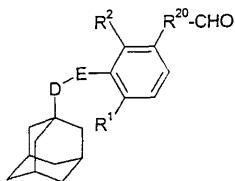
<화학식 III>



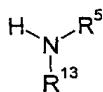
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



상기 식에서,

L^1 은 이탈기를 나타내고, X' 는 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} 기를 나타내고, R^{20} 은 결합 또는 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬기를 나타내고, 및

D , E , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 R^{13} 은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

청구항 24.

제1항에 있어서, 2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25.

제1항에 있어서, 2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26.

제1항에 있어서, 2-클로로-5-[3-(메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27.

제1항에 있어서, 2-클로로-5-[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

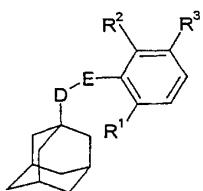
청구항 28.

제1항에 있어서, 2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

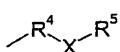
D는 CH₂ 또는 CH₂CH₂를 나타내고,

E는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, 니트로, C₁-C₆ 알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내지만, R¹ 및 R² 둘다가 동시에 수소를 나타낼 수 없고,

R³은 하기 화학식 II의 기를 나타내고,

<화학식 II>



R⁴는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고,

X는 NR¹³ 기를 나타내고,

R⁵는 수소를 나타내고,

R^{13} 은 수소를 나타낸다.

청구항 30.

2-클로로-5-(3-히드록시프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 및

2-클로로-5-(3-옥소프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

명세서

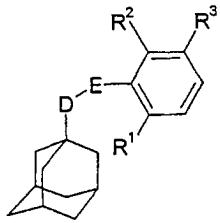
본 발명은 아다만탄 유도체, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 상기 제약 조성물의 제조 방법 및 치료에 있어서 그의 용도에 관한 것이다.

리간드에 의해 개폐되는 이온 채널인 $P2X_7$ 수용체 ($P2Z$ 수용체로 이미 공지되어 있음)는 다양한 세포 유형, 주로 염증/면역 과정에 관련된 것으로 공지된 세포, 특히 대식구, 비만 세포 및 림프구 (T 및 B) 상에 존재한다. 세포외 뉴클레오티드, 특히 아데노신 트리포스페이트에 의한 $P2X_7$ 수용체의 활성화는 인터루킨-1 β (IL-1 β)의 분비 및 거세포 형성 (대식세포/미세교세포), 탈과립 (비만 세포) 및 L-셀렉틴 탈락 (림프구)을 일으킨다. 또한, $P2X_7$ 수용체는 항원 제시 세포 (APC), 각질세포, 타액 선포 세포(이하선 세포), 간(肝)세포, 적혈구, 적백혈병 세포, 단핵 세포, 섬유아세포, 골수 세포, 신경 세포 및 신(腎)혈관간(間) 세포에 위치한다.

염증, 면역 또는 심혈관 질환의 치료, $P2X_7$ 수용체가 기능을 하는 병인학에 사용하기 위한 $P2X_7$ 수용체 길항제로서 효과적인 화합물을 제조하는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 I



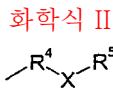
상기 식에서,

D는 CH_2 또는 CH_2CH_2 , 바람직하게는 CH_2 를 나타내고,

E는 $C(O)NH$ 또는 바람직하게는 $NHC(O)$ 를 나타내고,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 아미노 (NH_2), 니트로 (NO_2), C_1-C_6 알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내지만, R^1 및 R^2 둘다가 동시에 수소를 나타낼 수 없고,

R^3 은 하기 화학식 II의 기를 나타내고,



R^4 는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고,

X 는 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} , SO 또는 SO_2 기를 나타내고,

R^5 는 수소를 나타내거나, 또는 R^5 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐을 나타내는데, 각각은 할로겐, 히드록실, (디)- C_1-C_6 -알킬아미노, $-\text{Y}-\text{R}^6$,



NH_2 , 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 여기서 헤테로방향족 고리는 할로겐, 히드록실 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

Y 는 산소 또는 황 원자 또는 NH , SO 또는 SO_2 기를 나타내고,

R^6 은 $-\text{R}^7\text{Z}$ 기를 나타내는데, R^7 은 C_2-C_6 알킬기를 나타내고 Z 는 $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬기를 나타내고, Y 가 산소 또는 황 원자 또는 NH 기를 나타내는 경우에, R^6 은 추가로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OR}^{18}$ 을 나타내고,

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고,

R^{13} 은 수소, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬메틸을 나타내거나, 또는 R^{13} 은 히드록실 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기를 나타내고, 및

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬기를 나타내나, 단, E 가 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 이고, X 가 O , NH 또는 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬)인 경우, R^5 는 수소 원자 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기외에 다른 것이다.

본원 명세서에서 달리 명시하지 않는 한, 알킬 치환기 또는 치환기 내의 알킬 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 본 발명에서, 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기 또는 잔기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸 및 n-헥실이 포함된다. C_2-C_6 알케닐기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 디- C_1-C_6 -알킬아미노기에서 알킬 잔기는 같거나 또는 다를 수 있다.

본 발명의 한 실시양태에서, E 가 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 를 나타내는 경우, X 는 S , SO 또는 SO_2 이다.

본 발명의 다른 실시양태에서, E 가 $\text{NHC}(\text{O})$ 를 나타내는 경우, X 는 O 또는 NR^{13} 이다.

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 아미노, 니트로, C_1-C_4 알킬 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내는 것이 바람직하나, R^1 및 R^2 둘다가 동시에 수소 원자를 나타낼 수는 없다.

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 염소 또는 브롬 원자, 또는 아미노, 니트로, C_1-C_3 알킬 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내는 것이 더 바람직하나, R^1 및 R^2 둘다가 동시에 수소 원자를 나타낼 수는 없다.

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 염소 원자를 나타내는 것이 가장 바람직하나, R^1 및 R^2 둘다가 동시에 수소 원자를 나타낼 수는 없다.

R^4 는 C_1-C_6 알킬기, 예를 들어 CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$ 또는 $(CH_2)_4$ 와 같은 선형 C_1-C_6 알킬기를 나타낸다.

X 는 산소 원자 또는 특히, NR^{13} 기를 나타내는 것이 바람직하다.

R^5 는 수소를 나타내거나, 또는 R^5 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐, 예를 들어 에테닐 또는 $-CH_2CH=CH_2$ 를 나타내는데, 각각은 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 히드록실, (디)- C_1-C_6 -알킬아미노 (예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노), $-Y-R^6$,



NH_2 , 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리로부터 선택된 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 여기서 헤테로방향족 고리는 할로겐 (예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 히드록실 및 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬, 예를 들어 이미다졸릴 (이미다졸-1-일 또는 이미다졸-4-일), 1-메틸이미다졸릴 (1-메틸이미다졸-4-일), 2,3,5-트리아졸릴 및 2,3,4,5-테트라졸릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1 또는 2 개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

바람직한 화합물은 R^5 가 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬을 나타내는 화합물이다. 바람직한 임의의 치환기는 $-Y-R^6$ 이다.

Y 가 SO 또는 SO_2 를 나타내는 경우, R^6 은 $-R^7Z$ 기를 나타내는데, R^7 은 C_2-C_6 알킬기를 나타내고 Z 는 $-OH$, $-CO_2H$, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 또는 $-N(R^{12})C(O)-C_1-C_6$ 알킬기를 나타낸다.

Y 가 산소 또는 황 원자 또는 NH 기를 나타내는 경우, R^6 은 상기 정의된 $-R^7Z$ 기 (구체적으로 $-(CH_2)_2OH$ 또는 $-(CH_2)_3OH$)를 나타낼 수 있거나 R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 t-부틸), C_1-C_6 알킬카르보닐 (예를 들어, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐 또는 t-부틸카르보닐), C_1-C_6 알콕시카르보닐 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로포시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐), $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-CH_2OC(O)R^{16}$, $-CH_2OC(O)OR^{17}$ 또는 $-C(O)OCH_2OR^{18}$ 을 나타낼 수 있다.

Y 는 산소 또는 황 원자 또는 NH 기가 바람직하다.

본 발명의 한 실시양태에서, Y 는 산소 또는 황 원자 또는 NH 기를 나타내고 R^6 은 $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, 수소, 메틸, 이소프로필, 메틸카르보닐 또는 t-부틸카르보닐을 나타낸다. 다른 실시양태에서, Y 는 산소를 나타내고 R^6 은 수소를 나타낸다.

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_4 알킬기를 나타내는 것이 바람직하다.

R^{13} 은 수소, C_3-C_8 , 바람직하게는 C_3-C_6 , 시클로알킬, C_3-C_8 바람직하게는 C_3-C_6 , 시클로알킬메틸을 나타내거나, 또는 R^{13} 은 히드록실 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬기를 나타낸다. 바람직한 R^{13} 기의 예는 수소, $-(CH_2)_2OH$, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헥실메틸을 포함한다.

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬기를 나타낸다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시에톡시)에틸아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필아미노)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[(2-히드록시에틸티오)에틸아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-[(2-아미노-2-메틸프로필)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(4-히드록시부틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

(S)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[[2-히드록시]-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-[[2-(아세틸아미노)에틸]아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[[2-(디에틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

2-클로로-5-[3-[(3-메톡시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시-3-메틸부틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염,

2-클로로-5-[[3-(메틸아미노)프로록시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[[2-[(3-히드록시프로필)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염,

2-클로로-5-[[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[(3-아미노프로필)아미노]메틸]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

3-[[3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]프로필]아미노]프로판산, 2,2-디메틸프로필 에스테르, 트리플루오로아세트산염,

5-(2-아미노에틸)-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)펜틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(메틸-2-프로페닐아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-(부틸에틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(메틸펜틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-(디에틸아미노)에틸]에틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-[(부틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(디에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(디메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[3-[(부틸메틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)프로필아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(에틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(메틸(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-[(디메틸아미노)프로필]메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(시클로헥실(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(시클로헥실메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(시클로헥실아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(1-(히드록시메틸)-2,2-디메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(시클로프로필아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-(디메틸아미노)에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시)-2,2-디메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(1,1-디메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[3-(디메틸아미노)프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(시클로펜틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-5-[3-[(1,2,2-트리메틸프로필)아미노]프로필]-벤즈아미드,

5-[3-(부틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(메틸티오)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(시클로헥실메틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-프로페닐아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-플루오로에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(2-메톡시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로포시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염,

5-[[[(1-아미노시클로프로필)메틸](2-히드록시에틸)아미노]메틸]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-[[[(2-히드록시에틸)[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸]-2-메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드.

본 발명은 하기의 단계를 포함하는 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 추가로 제공한다:

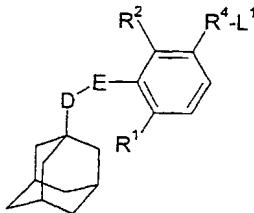
(a) X가 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} 기를 나타내는 경우, 하기 화학식 III의 화합물을 임의로, 적합한 은 염 존재하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계,

(b) X가 SO 또는 SO_2 를 나타내는 경우, X가 황원자를 나타내는 화학식 I의 상응하는 화합물을 적절한 산화제와 반응시키는 단계, 또는

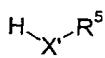
(c) X가 NR^{13} 기를 나타내는 경우, 하기 화학식 V의 화합물을 나트륨 트리아세톡시보로히드리드과 같은 환원제 존재하에 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계,

및 임의로 (a), (b) 또는 (c) 단계 후에, 수득된 화학식 I의 화합물을 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로 전환하는 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

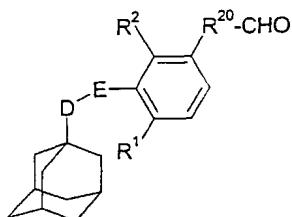
화학식 III



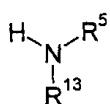
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 식에서,

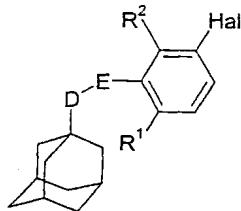
L^1 은 이탈기, 예를 들어 할로겐 원자 또는 트리플루오로메탄술포네이트 기를 나타내고, X' 는 산소 또는 황 원자 또는 NR^{13} 기를 나타내고, R^{20} 은 결합 또는 C_1-C_5 알킬기를 나타내고, 및

D, E, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 R^{13} 은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

본 발명의 방법은 용매, 예를 들어 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 테트라히드로푸란과 같은 유기 용매 중에서, 예를 들어 0 내지 200°C, 바람직하게는 0 내지 150°C 범위의 온도에서 용이하게 수행할 수 있다. 상기 (b) 단계에서 사용된 산화제는, 예를 들어 3-클로로퍼옥시벤조산 또는 등록상표 "OXONE"으로 시판되는 칼륨 퍼옥시모노술페이트일 수 있다.

R^{20} 이 결합을 나타내는 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 VII의 화합물을 t-부틸리튬과 같은 염기와 반응시킨 후, 디메틸 포름아미드와 같은 포르밀화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 VII

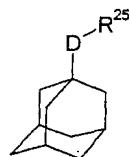


상기 식에서,

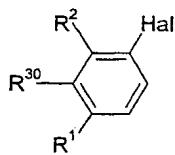
Hal은 브롬과 같은 할로겐 원자를 나타내고 D, E, R¹ 및 R²는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

화학식 VII의 화합물은 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 VIII



화학식 IX



상기 식에서,

R²⁵은 NH₂ 또는 CO₂H를 나타내고,

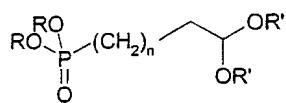
D는 화학식 I에 정의된 바와 같고,

R³⁰은 CO₂H 또는 NH₂를 나타내고, 및

R¹, R² 및 Hal은 화학식 VII에 정의된 바와 같다.

R²⁰이 C₁-C₅ 알킬기를 나타내는 화학식 V의 화합물은, 예를 들어 R²⁰이 결합을 나타내는 상응하는 화학식 V의 화합물을 염기 존재하에서 (메톡시메틸)디페닐포스핀옥시드와 반응 시키거나 또는 하기 화학식 X의 화합물과 반응시킨후에, 수소화시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 X



상기 식에서,

n은 0, 1, 2 또는 3이고, 및

R 및 R'은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기를 나타낸다.

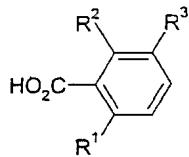
별법으로, R²⁰이 C₂-C₅ 알킬기를 나타내는 화학식 V의 화합물은 화학식 VII의 화합물을 팔라듐 촉매 존재하에서, 알케놀, 예를 들어 2-프로펜-1-올(알릴 알코올), 부트-3-엔올, 펜트-4-엔올 또는 헥스-5-엔올과 반응시킨후, 임의로 수소화 반응 및 데스-마틴 퍼요오디난 (Dess-Martin periodinane) 제를 사용하는 산화 반응(알케놀이 알릴 알코올인 경우 마지막 2 단계는 필요치 않음)에 의해 제조할 수 있다.

다른 별법으로, R²⁰이 C₂-C₅ 알킬기를 나타내는 화학식 V의 화합물은 화학식 VII의 화합물을 팔라듐 아세테이트와 같은 팔라듐 촉매 존재하에서 알케노에이트 에스테르, 예를 들어 메틸 아크릴레이트 또는 에틸 아크릴레이트와 반응시킨후, 에스테르 기를 히드록실 기로 환원시키고, 산화제, 예를 들어 데스-마틴 퍼요오디난 제를 사용하여 알데히드로 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

R⁵가 -Y-R⁶ 기 (Y가 O, S 또는 NH이고 R⁶이 상기 정의된 -R⁷Z 기를 나타낸다)로 치환된 C₂-C₆ 알킬기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 R⁵가 히드록실 기로 치환된 C₂-C₆ 알킬기를 나타내는 화학식 I의 상응하는 화합물을 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에서 메탄술포닐 클로리드와 같은 히드록실 활성화제와 반응시킨후, 화학식 HO-R⁷Z, HS-R⁷Z 또는 H₂N-R⁷Z의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

E가 NHC(O) 기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XI의 화합물을 1,1'-카르보닐이미다졸과 같은 커플링제의 존재하에, 아다만틸메틸아민 또는 아다만틸에틸아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XI

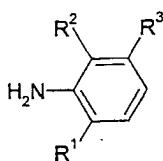


상기 식에서,

R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 정의된 바와 같고, X는 O, S 또는 NR¹³을 나타낸다.

E가 C(O)NH 기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XII의 화합물을 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에서 아다만틸아세틸 클로리드 또는 아다만틸프로파노일 클로리드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XII

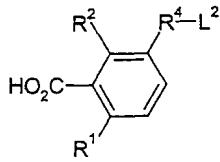


상기 식에서,

R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 정의된 바와 같고, X는 O, S 또는 NR¹³을 나타낸다.

화학식 XI의 화합물은 화학식 XIII의 화합물을 임의의 은 트리플루오로메탄술포네이트와 같은 은 염 존재하에서, 상기 정의된 화학식 IV의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XIII

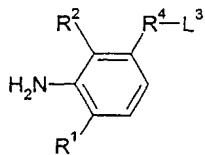


상기 식에서,

L²는 할로겐 원자 또는 트리플로오로메탄술포네이트 기와 같은 이탈기를 나타내고 R¹, R² 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

화학식 XII의 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물을 임의로 온 트리플루오로메탄술포네이트와 같은 온 염 존재하에서, 상기 정의된 화학식 IV의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XIV



상기 식에서,

L³은 할로겐 원자 또는 트리플로오로메탄술포네이트 기와 같은 이탈기를 나타내고 R¹, R² 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

특정 화학식 I의 화합물은 추가의 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, -Y-R⁶이 -OH를 나타내는 화학식 I의 화합물은 아실화제와 반응시킴으로써 Y가 O이고 및 R⁶이 C₁-C₆ 알콕시카르보닐인 화합물로 전환시킬 수 있다. 추가로, X가 NR¹³을 나타내고 R¹³이 수소 이외의 것, 예를 들어 시클로헥실 기인 화학식 I의 화합물은 X가 NH를 나타내는 화학식 I의 화합물을 나트륨 트리아세톡시보로히드리드와 같은 환원제 존재하에서 시클로헥사논과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 III, IV, VI, VIII, IX, X, XIII 및 XIV의 화합물 뿐만 아니라 화합물 HO-R⁷Z, HS-R⁷Z 및 H₂N-R⁷Z는 구입 가능하거나, 문헌에 잘 공지되어 있거나 또는 공지된 기술을 사용하여 쉽게 제조할 수 있다.

본 발명의 제조 방법에서, 출발 시약 또는 중간 화합물에서 히드록실, 카르복실, 알데히드, 카르보닐 또는 아미노기와 같은 특정 관능기는 보호기로 보호할 필요가 있다는 것을 당업자는 인지할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제조는 특정 단계에서 하나 이상의 보호기의 제거를 수반할 수 있다.

관능기의 보호 및 탈보호는 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) 및 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)]에 기재되어 있다.

상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 바람직하게는 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 아세테이트, 푸마레이트, 말리에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트와 같은 산 부가염, 또는 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염으로 전환시킬 수 있다.

화학식 I의 특정 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 기하 이성질체 및 광학 이성질체 및 라세미체를 포함한 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 호변 이성체 및 그의 혼합물 또한 본 발명의 양태를 형성한다.

본 발명의 화합물은 약리학적 활성을 갖는다는 것과 P2X₇ 수용체 활성화의 조절체로서의 용도를 갖는다는 이점이 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선, 알러지성 피부염, 천식, 기도과민반응, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 기관지염, 폐혈성 쇼크, 사구체신염, 염증성 장질환, 크론병, 울혈성 결장염, 죽상경화증, 악성종양 세포의 성장 및 전이, 근모세포성 백혈병, 당뇨병, 신경 퇴행성 질환, 알츠하이머병, 수막염, 골다공증, 화상, 허혈성 심장 질환, 졸증, 말초혈관계 질환 및 정맥류의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약으로서 바람직하다.

따라서, 본 발명은 치료에 사용하기 위해 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 명세서에서, 용어 "치료"는 또한 반대로 특별히 지시하지 않는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 이에 따라 해석해야 한다.

예방은 문제의 질환 또는 상태의 사전 발작을 경험했거나, 또는 이와는 달리, 질환 및 상태의 위험이 증가된 것으로 생각되는 사람의 치료에 더 적절한 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 상태 발병의 위험에 있는 사람은 일반적으로 질환 또는 상태의 가족력을 가지고 있는 사람, 또는 질환 또는 상태의 발병이 더 쉽다는 것이 유전학 테스트 또는 스크린 (screen)에 의해 확인된 사람을 포함한다.

본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 면역 억제, 예를 들어 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 죽상경화증, 건선, COPD 또는 기관지염 같은 폐질환, 또는 알츠하이머병 또는 졸증 같은 중추신경계 질환의 치료를 이룩하는 방법을 추가로 제공한다.

상기에 언급된 치료 용도를 위한 투여량은, 물론 사용하는 화합물, 투여 형태, 원하는 치료 및 지시된 질병에 따라 다르다. 이룩하는 면역 억제를 위한 화학식 I의 화합물의 1일 투여량은 0.001 mg/kg 내지 30 mg/kg 이다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 그 자체로 사용할 수 있지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 결합된 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 투여 형태에 따라, 제약 조성물은 전체 조성물의 중량을 기준으로 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 보다 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%의 활성 성분, 및 1 내지 99.95 중량%, 보다 바람직하게는 30 내지 99.90 중량%의 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 것이 바람직 할 것이다.

따라서, 본 발명은 또한 상기에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명은 상기에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 추가로 제공한다.

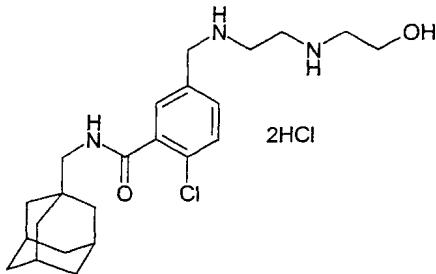
본 발명의 제약 조성물은 용액, 혼탁액, 헤파풀루오로알칸 에어로졸 및 건조 분말 제형의 형태로 국소적으로 (예, 폐 및(또는) 기도 또는 피부에) 또는 정제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립의 형태의 경구 투여, 또는 용액 또는 혼탁액의 형태로 비경구 투여, 또는 피하 투여 또는 좌약의 형태로 직장 투여 또는 경피 투여에 의해 전신적으로 투여할 수 있다.

이제, 본 발명은 하기의 예시적인 실시예를 참고로 하여 추가로 설명할 것이다.

실시예

실시예 1

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-메틸]-N-(트리시클로 [3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 이염산염



a) 5-브로모-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

0 °C에서 디클로로메탄 (25 ml) 중 5-브로모-2-클로로벤조산 (5.00 g)의 혼탁액에 옥살릴 클로리드 (3.7 ml) 및 DMF (5 방울)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기하에서 1 시간 동안 실온에서 교반시킨후, 감압하에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (20 ml) 중 1-아다만탄메틸아민 (3.36 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.55 ml)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 질소 대기하에서 20 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고 물, 10 % 수성 탄산 칼륨, 10 % 수성 황산 수소 칼륨 및 포화된 염수로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 전조시키고 감압하에서 농축하여 고체인 부제 화합물 (7.84 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 382/384/386 (M+ H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.42 (1H, t); 7.63 (1H, dd); 7.57 (1H, m); 7.45 (1H, d), 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s, br); 1.69-1.58 (6H, m); 1.51 (6H, s).

b) 2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

테트라하이드로푸란 (150 ml) 중 5-브로모-2-클로로-N-(트리시클로 [3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (3.25 g, 실시예 1a)의 용액을 질소 대기하에서 -78 °C로 냉각하였다. 디에틸 에테르 (6.1 ml) 중 1.4 M 메틸리튬의 용액을 2 분 동안 상기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반시킨후, 펜tan (10.0 ml) 중 1.7 M tert-부틸리튬의 용액을 적가하였다. 혼합물을 10 분 동안 추가로 -78 °C에서 교반시킨후, 디메틸포름아미드 (1.0 ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반시키고, 포화된 염화 암모늄 수용액 (100 ml)으로 켄칭 (quenching)시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 혼합하고 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 여액을 감압하에서 농축시켜 고체인 부제화합물 (2.76 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 332/334 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.04 (1H, s); 8.49 (1H, t); 7.96-7.91 (2H, m); 7.74 (1H, d); 2.96 (2H, d), 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, m); 1.53 (6H, d).

c) 2-클로로-5-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일 메틸)-벤즈아미드 이염산염

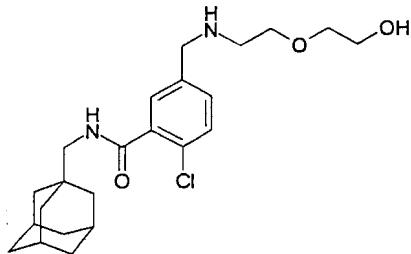
2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.244 g, 실시 예 1b), 2-(2-아미노에틸아미노)-에탄올 (0.154 g), p-톨루엔솔폰산 (0.005 g) 및 톨루엔 (30 ml)의 혼합물을 딘-스타크 (Dean-Stark) 조건 하에서 3 시간 동안 함께 환류시키고, 냉각하고 감압하에서 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 에탄올 (30 ml)에 용해시키고 질소 대기하에서 0 °C로 냉각하였다. 고체 수소화 봉소 나트륨 (0.030 g)을 상기 오일에 조금씩 첨가하였고 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축하였고 잔류물을 실리카 젤 (7:3:0.3 디클로로메탄/메탄올/35 % 수성 암모니아로 용출) 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 유리 염기를 얻었다. 유리 염기를 메탄올 (10 ml)에 용해시키고 디옥산 (4 ml) 중 4 M 염산으로 처리하여 고체 침전물을 얻었다. 고체 침전을 여과하고 디에틸 에테르로 세척하여 고체인 표제 화합물 (0.165 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 420/422 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (1H, t); 7.61-7.57 (3H, m); 5.31 (1H s, br); 4.22 (2H, s, br); 3.68 (2H, s, br); 3.05 (2H, s, br); 2.95 (2H, d); 1.95 (3H, s, br); 1.69-1.59 (6H, m); 1.53 (6H, s, br).

실시예 2

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시에톡시)에틸아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



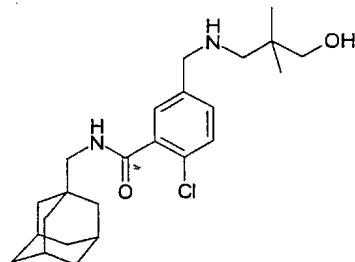
1,2-디클로로에탄 (6 ml) 중 2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.150 g, 실시예 1b), 2-(2-아미노에톡시)-에탄올 (0.065 ml)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.134 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 물 (20 ml) 및 디클로로메탄 (20 ml)을 첨가하고 층을 분배시켰다. 유기물을 염수 (30 ml)로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10 % 에탄올 구배로 용출하는 NPHPLC로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물 (0.016 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 421/423 (M+ H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.29 (1H, s, br); 7.42-7.34 (3H, m); 4.60 (1H, s, br); 3.71 (2H, s); 3.47 (4H, s); 3.40 (2H, d); 2.93 (2H, d); 2.63 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 3

2-클로로-5-[(3-히드록시-2,2-디메틸프로필아미노)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



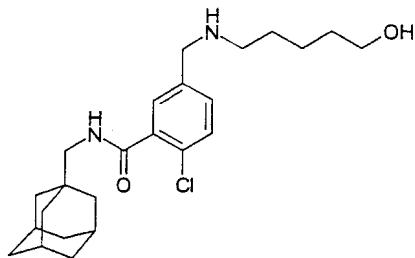
1,2-디클로로에탄 (6 ml) 중 2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.150 g, 실시예 1b), 3-아미노-2,2-디메틸프로판올 (0.093 g) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.134 g)로부터 실시예 2에 기술된 방법에 따라 제조. 후처리 후에, 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10 % 에탄올 구배로 용출하는 NPHPLC로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물 (0.035 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 419/421 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.29 (1H, t); 7.41-7.34 (3H, m); 4.60 (1H, s, br); 3.70 (2H, s); 3.16 (2H, s); 2.93 (2H, d); 2.29 (2H, s); 1.94 (3H, s, br); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, d); 0.80 (6H, s).

실시예 4

2-클로로-5-[(5-하이드록시펜틸아미노)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



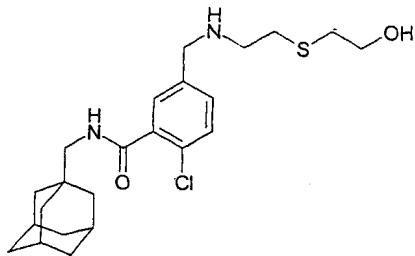
2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.100 g, 실시예 1b), 5-아미노-1-펜탄올 (0.031 mg) 및 티타늄 (IV) 이소프로포록시드 (0.111 ml)의 혼합물을 질소 대기하에서 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 수득된 점성 용액을 순수 에탄올 (2 ml)로 희석하였다. 수소화 시아노 봉소 나트륨 (0.013 g)을 첨가하였고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 물 (5 ml)을 교반하면서 첨가하였고 생성된 침전물을 여과하고 에탄올로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축하였다. 정제하지 않은 생성물을 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시키고 여과하여 남아있는 무기 잔류물을 제거하였다. 여액을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10 % 에탄올 구배로 용출하는 NPHPLC로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물 (0.031 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 419/421 (M)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.28 (1H, t); 7.41-7.34 (3H, m); 5.30 (1H, s); 4.31 (1H, t); 3.67 (2H, s); 3.37-3.32 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.46-2.42 (2H, m); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.43-1.36 (2H, m); 1.32-1.28 (2H, m); 1.27-1.21 (2H, m).

실시예 5

2-클로로-5-[[2-[(2-하이드록시에틸티오)에틸아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



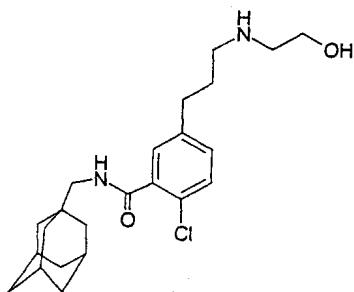
1,2-디클로로에탄 (15 ml) 중 2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.800 g, 실시예 1b), 2-(2-아미노에틸티오)에탄올 (0.584 g) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.715 g)로부터 실시예 2에 기술된 방법에 따라 제조. 후처리 후에, 잔류물을 디클로로메탄 중 0 내지 10 % 에탄올 구배로 용출하는 NPHPLC로 정제하여 백색 분말의 표제 화합물 (0.536 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 437/439 (M)+

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.29 (1H, t); 7.42-7.35 (3H, m); 4.78 (1H, s, br); 3.71 (2H, s); 3.50 (2H, t); 2.93 (2H, d); 2.68-2.58 (4H, m); 2.56-2.52 (2H, m); 1.94 (3H, s, br); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 6

2-클로로-5-[3-[(2-하드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산 염



a) (2E)-3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]-2-프로펜산, 메틸 에스테르

5-브로모-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (5 g), 메틸 아크릴레이트 (1.4 ml), 트리에틸아민 (2.1 ml), 팔라듐 아세테이트 (0.070 g) 및 트리-오르토톨릴 포스핀 (0.185 g)을 N,N-디메틸포름아미드 (20 ml)에 혼합하였다. 혼합물을 질소하의 밀폐된 튜브안에서 24 시간 동안 90 °C에서 가열하였다. 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄과 묽은 염산 사이에서 분배시켰고 상을 혼합하고 셀리트 (celite)로 여과하여 상을 분리하였다. 유기상을 묽은 염산 및 염수로 세척하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하여 디에틸 에테르로 연마한 잔류물을 얻었고, 여과하여 회백색 고체인 부제 화합물을 (4.1 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 388/390 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (1H, d); 7.64 (1H, d); 7.49 (1H, dd); 7.43 (1H, d); 6.45 (1H, d); 6.24 (1H, t, br); 3.81 (3H, s); 3.19 (2H, d); 2.02 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.59 (6H, d).

b) 4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]-벤젠프로판산, 메틸 에스테르

5 % 탄소상로듐 (0.40 g)을 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (4:1) (160 ml) 중 (2E)-3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]-2-프로펜산, 메틸 에스테르 (실시예 6a, 2.2 g)의 용액에 첨가하였고 혼합물을 24 시간 동안 3 bar에서 수소화하였다. 여과하여 촉매를 제거하였고 여액을 농축하여 오일인 부제 화합물 (2.3 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 390/392 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, d); 7.31 (1H, d); 7.20 (1H, dd); 6.26 (1H, t, br); 3.68 (3H, s); 3.17 (2H, d); 2.95 (2H, t); 2.63 (2H, t); 2.02 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.59 (6H, d).

c) 4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]-벤젠프로판산

물 (30 ml) 중 수산화 나트륨 (0.475 g)의 용액을 메탄올 (30 ml) 중 4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]-벤젠프로판산, 메틸 에스테르 (실시예 6b, 2.3 g)의 용액에 첨가하였다. 5 시간 후에 반응 혼합물을 진공에서 부피를 절반으로 감소시키고 묽은 염산으로 산성화하였다. 백색 고체가 침전되었고 이를 여과하여 수집하고 50 °C에서 진공으로 건조시켜 부제 화합물 (1.2 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 376/378 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.18 (1H, s); 8.28 (1H, t); 7.37 (1H, d); 7.28 (1H, dd); 7.26 (1H, d); 2.92 (2H, d); 2.82 (2H, t); 2.54 (2H, t); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

d) 2-클로로-5-(3-히드록시프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

0 °C에서 이소부틸클로로포르메이트 (0.575 ml) 및 트리에틸아민 (0.63 ml)을 테트라하이드로푸란 (30 ml) 중 4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]-벤젠프로판산 (실시예 6c, 1.64 g)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 후에 침전물을 여과하여 제거하고 여액을 0 °C에서 물 (10 ml) 중 수소화 봉소 나트륨 (0.18 g)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 추가의 1 시간 후에 반응 혼합물을 묽은 염산에 봇고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 묽은 염산으로 2 회, 포화된 탄산 수소 나트륨 용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 96:4로 용출)로 정제하여, 고체인 부제 화합물 (1.3 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 362/364 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, d); 7.31 (1H, d); 7.19 (1H, dd); 6.28 (1H, s, br); 3.66 (2H, t); 3.17 (2H, d); 2.72 (2H, t); 1.92 (3H, s); 1.88 (2H, quin); 1.68 (6H, q); 1.59 (6H, s); 1.28 (1H, t).

e) 2-클로로-5-[3-[(메틸술포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

메탄술포닐 클로리드 (1.1 ml) 및 트리에틸아민 (2 ml)을 0 °C에서 디클로로메탄 중 2-클로로-5-(3-히드록시프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6d, 2.65 g)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고 물로 1 회, 포화된 탄산 수소 나트륨 용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하여 천천히 고체화되는 오일인 부제 화합물 (3.2 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 440/442 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (1H, d); 7.34 (1H, d); 7.20 (1H, dd); 6.32 (1H, t, br); 4.21 (2H, t); 3.18 (2H, d); 3.01 (3H, s); 2.77 (2H, t); 2.09 (2H, quin); 2.01 (3H, s); 1.69 (6H, q); 1.59 (6H, d).

f) 2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염

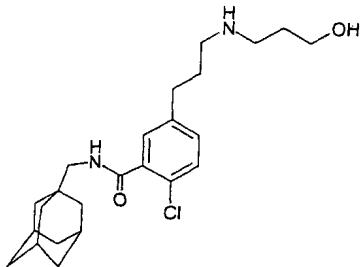
에탄올아민 (0.07 ml)을 n-부탄올 (5 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(메틸술포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.170 g)의 혼탁액에 첨가하고 밀폐된 용기에서 12 시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 주위의 온도로 냉각시키면서 용액을 에틸 아세테이트로 희석하였고 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하였다. 조제 역상 HPLC (0.1 % 수성 암모늄 아세테이트 중 25 내지 95 % 아세토니트릴 구배로 용출)로 정제하여 아세테이트 염인 표제 화합물 (0.070 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 405/407 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.28 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.25 (1H, dd); 7.20 (1H, d); 3.44 (2H, t); 2.92 (2H, d); 2.50-2.65 (6H, m); 1.94 (3H, s); 1.87 (3H, s); 1.74-1.61 (8H, m); 1.52 (6H, s).

실시예 7

2-클로로-5-[3-[(3-하드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산 염



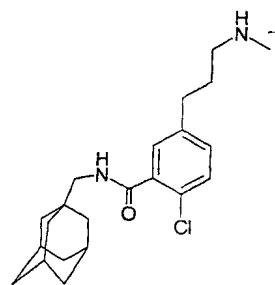
3-아미노프로판올 (1 ml) 을 테트라하이드로푸란 (30 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(메틸술포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.270 g)의 용액에 첨가하고 용액을 환류에서 12 시간 동안 가열하였다. 주위의 온도로 냉각시키면서 반응 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 유기 추출물을 혼합하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하였다. 아세토니트릴/0.1 % 수성 암모늄 아세테이트 구배 (25 내지 95 %)로 용출시키는 조제 역상 HPLC로 정제하여 아세트산염인 표제 화합물을 수득하였다. 디옥산 중 4 M 염산으로 처리하여 염산염인 표제 화합물 (0.070 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 419/421 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.67 (2H, s); 8.31 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.30-7.25 (2H, m); 4.74 (1H, t); 3.47 (2H, q); 2.95-2.85 (6H, m); 2.67 (2H, t); 2.00-1.84 (5H, m); 1.76 (2H, quin); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 8

2-클로로-5-[3-(메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염



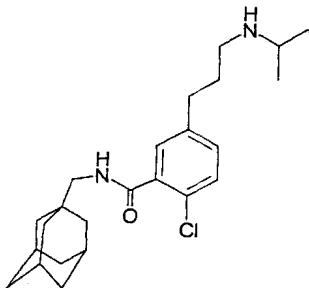
메틸아민 (2 M 테트라하이드로푸란, 8 ml)을 2-클로로-5-[3-[(메틸술포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.250 g)에 첨가하고 밀폐된 투브에서 18 시간 동안 70 °C에서 가열하였다. 주위의 온도로 냉각시키면서, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 탄산 수소 나트륨 용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하였다. 0.1 % 수성 암모늄 아세테이트 중 아세토니트릴 구배 (25 내지 95 %)로 용출시키는 조제 역상 HPLC로 정제하여 아세트산염인 표제 화합물 (0.140 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 375/377 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.30 (1H, t); 7.37 (1H, d); 7.24 (1H, dd); 7.21 (1H, d); 2.92 (2H, d); 2.62 (2H, t); 2.53 (2H, t); 2.30 (3H, s); 1.94 (3H, s); 1.86 (3H, s); 1.57-1.77 (8H, m); 1.52 (6H, s).

실시예 9

2-클로로-5-[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



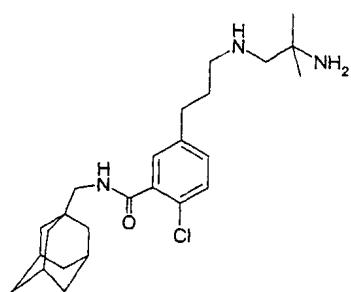
이소프로필아민 (0.5 ml)을 테트라하이드로푸란 (20 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(메틸су포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.250 g)의 용액에 첨가하고 밀폐된 투브에서 24 시간 동안 70 °C에서 가열하였다. 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 SCX 수지에서 고체상 추출에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 염산염 (0.10 g)으로 수득하였다.

MS (APCI +ve) 403/405 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.67 (2H, s); 8.31 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.30 (1H, dd); 7.26 (1H, d); 3.33-3.22 (1H, m); 2.93 (2H, d); 2.87 (2H, s); 2.69 (2H, t); 1.86-1.95 (5H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.22 (6H, d).

실시예 10

5-[3-[(2-아미노-2-메틸프로필)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염



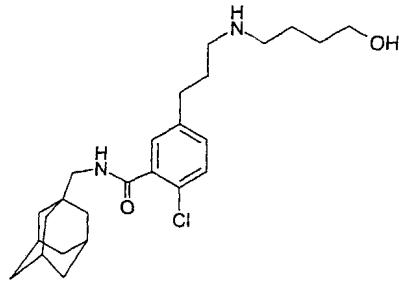
2-메틸-1,2-프로판디아민 (0.12 ml)을 테트라하이드로푸란 (4 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(메틸су포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.250 g)의 용액에 첨가하고 밀폐된 투브에서 12 시간 동안 60 °C에서 가열하였다. 주위의 온도로 냉각시키면서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 탄산 수소 나트륨 용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하였다. 조제 역상 HPLC (0.1 % 수성 암모늄 아세테이트 중 25 내지 95 % 아세토니트릴 구배로 용출)로 정제하여 아세트산염인 표제 화합물을 수득하였다. 디옥산 중 4 M 염산으로 처리하여 이염산염인 표제 화합물 (0.045 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 432/434 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.40 (2H, m); 8.60 (3H, m); 8.32 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.31 (1H, d); 7.27 (1H, s); 3.20 (2H, s); 2.92 (4H, d); 2.71 (2H, t); 2.01 (2H, quin); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.39 (6H, s).

실시예 11

2-클로로-5-[3-[(4-하이드록시부틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



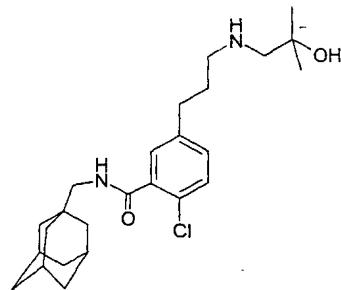
4-아미노-1-부탄올 (0.11 ml)을 테트라하이드로푸란 (4 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(메틸슬포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.25 g)에 첨가하고 밀폐된 튜브에서 12 시간 동안 60 °C에서 가열하였다. 주위의 온도로 냉각시키면서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하였다. 조제 역상 HPLC (0.1 % 수성 암모늄 아세테이트 중 25 내지 95 % 아세토니트릴 구배로 용출)로 정제하여 아세트산염인 표제 화합물을 수득하였다. 수성 2 M 수산화 나트륨으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물 (0.065 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 433/435 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.28 (1H, t); 7.35 (1H, d); 7.24 (1H, dd); 7.20 (1H, d); 3.37 (2H, t); 2.92 (2H, d); 2.63 (2H, t); 2.40-2.60 (4H, m); 1.92 (3H, s); 1.70-1.55 (8H, m); 1.52 (6H, s); 1.40-1.45 (4H, m).

실시예 12

2-클로로-5-[3-[(2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염



2-하이드록시-2-메틸-1-프로필아민 [Journal American Chemical Society (1941), 63, p 1034에 따라 제조] (0.25 ml)을 부탄-1-올 (8 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(메틸슬포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.250 g) 용액에 첨가하고 밀폐된 튜브에서 24 시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 주위의 온도로 냉각시키면서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액으로 2 회 및 염수로 1 회 추출하였고, 황

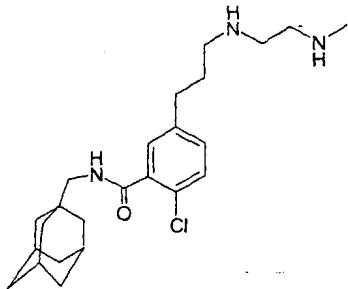
산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 SCX 수지에서 고체상 추출에 의해 정제하고 조제 역상 HPLC (0.1 % 수성 암모늄 아세테이트 중 25 내지 95 % 아세토니트릴 구배로 용출)로 정제하여 아세트산염인 표제 화합물 (0.160 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ve) 433/435 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.29 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.26 (1H, d); 7.21 (1H, s); 2.92 (2H, d); 2.63 (2H, t); 2.55 (2H, t); 2.40 (2H, s); 1.94 (3H, s); 1.88 (3H, s); 1.80-1.58 (8H, m); 1.52 (6H, s); 1.08 (6H, s).

실시예 13

2-클로로-5-[3-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이 염산염



a) 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-벤조산

2-클로로-5-요오드벤조산 (5.0 g), 테트라부틸암모늄 클로리드 (5.0 g), 탄산 수소 나트륨 (5.3 g) 및 알릴 알코올 (1.6 ml)을 N,N-디메틸포름아미드 (50 ml)에 혼합하고 PdCl₂ (0.6 g)를 질소하에서 첨가하였다. 24 시간 후에 에틸 아세테이트 및 2 M 염산을 정제하지 않은 반응 혼합물에 첨가하였고 침전된 Pd를 여과하였다. 유기상을 분리시키고 2 M 염산으로 3 회 세척한 후 염수로 1 회 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하며 중발시켰다. 실리카 (에틸 아세테이트:아세트산/19:1로 용출) 크로마토그래피로 정제하여 오일인 부제 화합물 (2.77 g)을 수득하였다.

MS m/z 212/214

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.82 (1H, s); 7.83 (1H, d); 7.42 (1H, d); 7.30 (1H, dd); 2.98 (2H, t); 2.83 (2H, t).

b) 2-클로로-5-[3-[[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐][2-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]메틸아미노]에틸]아미노]프로필]-벤조산

나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (310 mg)를 메탄올 (15 ml) 중 (2-아미노에틸)메틸-1,1-디메틸에틸 카르바민산 에스테르 [J. Med. Chem (1990), 33(1), 100에 따라 제조] (0.156 g) 및 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-벤조산 (0.21 g, 실시 예 13a)의 용액에 첨가하였다. 24 시간 후에, 아세트산 (0.2 ml)을 첨가하고 혼합물을 중발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (10 ml)에 재용해시키고, 트리에틸아민 (0.45 ml) 및 (1,1-디메틸에톡시)카르보닐 1,1-디메틸에틸 탄산 에스테르 (1 g)를 첨가하였다. 24 시간 후에 반응 혼합물을 10 % KHSO₄로 2 회, 염수로 1 회 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하며 중발시켰다. 실리카 크로마토그래피 (이소-헥산:에틸 아세테이트:아세트산/80:20:1로 용출한 다음, 에틸 아세테이트:아세트산/100:1로 용출)로 정제하여 오일인 부제 화합물 (0.2 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 471/473 (M+ H)⁺

c) 2-클로로-5-[3-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이 염산염

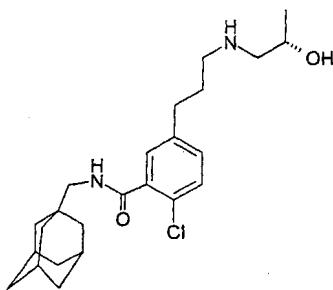
PyBrOP (0.2 g)을 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 중 2-클로로-5-[3-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐][2-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]메틸아미노]에틸]프로필]-벤조산 (0.2 g, 실시예 13b), 아다만탄메틸아민 (0.1 ml) 및 트리에틸아민 (0.15 ml)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척한 다음, 염화 암모늄 용액으로 2 회, 포화된 탄산 수소 나트륨 용액으로 2 회 및 염수로 1 회 세척하였다. 유기 추출물을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 증발시키며 실리카 (디클로로메탄:메탄올/2 내지 10 %로 용출) 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 디클로로메탄:메탄올/1:1 (15 ml)에 재용해시키고 디옥산 (2 ml) 중 4 M 염산을 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 완전히 탈보호시킨 후, 조제 RP-HPLC (아세노니트릴/0.1 % 수성 트리플루오로아세트산)으로 정제하였다. 1,4-디옥산/메탄올 중 4 M 염산으로 처리하여 염산염으로 전환시켜 표제 화합물 (0.055 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 418/420 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.50-9.00 (4H, m); 7.42 (1H, d); 7.29 (1H, d); 7.27 (1H, s); 3.25 (4H, s, br); 3.05-2.90 (4H, m); 2.70 (2H, t); 2.60 (3H, s); 2.00-1.90 (5H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 14

(S)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



a) 2-클로로-5-요오드-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

2-클로로-5-요오드벤조산 (10.0 g)을 디클로로메탄 (160 ml)에 혼탁시킨 후 옥살릴 클로리드 (4.0 ml)를 첨가하고 N,N-디메틸포름아미드 (40 μl)를 첨가하였다. 24 시간 후에 용매를 증발시켜 백색 고체를 수득하였고, 백색 고체를 디클로로메탄 (160 ml)에 재용해시켰다. 30 °C 미만의 온도를 유지하도록 냉각하면서 트리에틸아민 (14.8 ml)을 첨가하고 아다만틸메틸아민 (6.9 ml)을 첨가하였다. 생성된 뿐연 혼합물을 1 시간 동안 교반시킨 후, 증발시켜 옅은 황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 에틸 아세테이트 (400 ml) 및 2 M 염산 (300 ml)의 혼합물에서 교반시켜 고체를 용해시킴으로써 2 개의 분명한 상을 얻었다. 위쪽의 유기상을 분리시키고 2 M 수산화 나트륨 수용액 (300 ml)으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를 이소-헥산 (100 ml)에 혼탁시킨 후, 여과하고 추가의 이소-헥산 (40 ml)으로 세척하였다. 생성된 회백색 고체를 40 °C의 진공 오븐에서 건조시켰다 (14.0 g).

MS (APCI +ve) 430/432 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, d); 7.66 (1H, dd); 7.14 (1H, d); 6.17 (1H, s, br); 3.17 (2H, d); 2.01 (3H, s); 1.69 (6H, q); 1.58 (6H, d).

b) 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

2-클로로-5-요오드-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (5.00 g, 실시예 14a), 테트라부틸암모늄 클로리드 (3.40 g) 및 탄산 수소 나트륨 (2.44 g)을 플라스크에 넣었다. Pd(OAc)₂ (0.0533 g), 톨루엔 (50 ml) 및 알릴 알

코올 (1.01 ml)을 첨가하여 옅은 갈색 혼합물을 수득하였고, 5 시간 동안 80 °C에서 가열하였다. 생성된 짙은 갈색 혼합물을 주위의 온도로 냉각시킨 후 여과하여 고체 잔류물을 제거하였다. 이를 추가의 톨루엔 (2×50 ml)으로 세척하고 톨루엔 추출물을 혼합한 다음 물 (100 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키며 농축하여 밝은 갈색 고체 (3.82 g)를 수득하였다.

MS (APCI +ve) 360/362 ($M+H$)⁺

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.81 (1H, s), 7.56 (1H, s); 7.32 (1H, d); 7.19 (1H, d); 6.28 (1H, s, br); 3.18 (2H, d); 2.96 (2H, t); 2.81 (2H, t); 2.01 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.58 (6H, s).

c) (S)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염

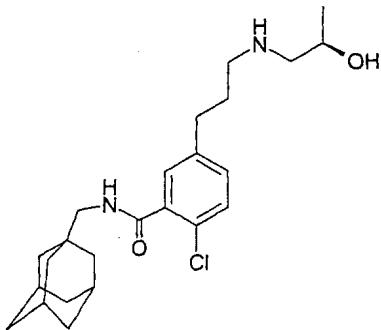
나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.6 g)를 디클로로메탄 (5 ml) 중 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.5 g, 실시예 14b) 및 (S)-2-히드록시프로필아민 (0.31 g)의 용액에 첨가하였다. 24 시간 후에 정제하지 않은 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 + 1 % 암모니아 중 5 내지 20 % 메탄올로 용출)로 정제하였고 에테르/메탄올 19:1로부터 염산염을 침전시켜, 백색 고체인 표제 화합물 (0.19 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 419/421 ($M+H$)⁺

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.70-8.40 (2H, d, br); 8.30 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.28 (1H, dd); 7.24 (1H, d); 5.32 (1H, d); 3.97-3.90 (1H, m); 3.00-2.85 (5H, m); 2.75 (1H, t); 2.65 (2H, t); 2.00-1.90 (5H, m); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.09 (3H, d).

실시예 15

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



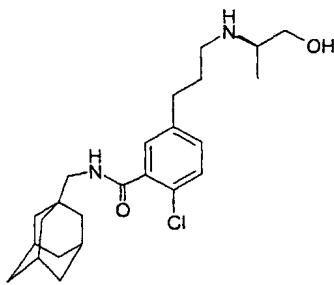
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI +ve) 419/421 ($M+H$)⁺

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.70-8.40 (2H, d, br); 8.30 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.28 (1H, dd); 7.24 (1H, d); 5.32 (1H, d); 3.97-3.90 (1H, m); 3.00-2.85 (5H, m); 2.75 (1H, t); 2.65 (2H, t); 2.00-1.90 (5H, m); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.09 (3H, d).

실시예 16

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



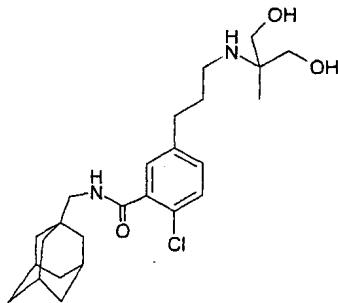
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI +ve) 419/421 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.80-8.40 (2H, d, br); 8.31 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.28 (1H, dd); 7.25 (1H, d); 5.36 (1H, s); 3.65-3.60 (1H, d, br); 3.55-3.45 (1H, m); 3.25-3.15 (1H, m); 2.95-2.85 (4H, m); 2.65 (2H, t); 2.00-1.90 (5H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.20 (3H,d).

실시예 17

2-클로로-5-[3-[[2-히드록시]-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



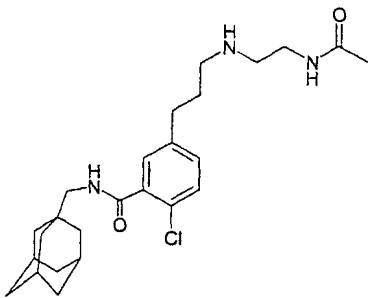
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI +ve) 449/451 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.27 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.24 (1H, dd); 7.21 (1H, d); 4.32 (2H, s); 3.22 (4H, s); 2.92 (2H, d); 2.65 (2H, t); 2.45 (2H, q(DMSO의 끝부분)); 1.92 (3H, s); 1.70-1.57 (8H, m); 1.52 (6H, s); 0.85 (3H,s).

실시예 18

5-[3-[[2-(아세틸아미노)에틸]아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



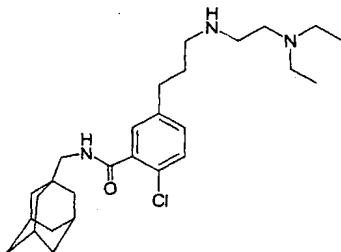
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI +ve) 446/448 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.90 (2H, s, br); 8:32 (1H, t); 8.22 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.28 (1H, dd); 7.24 (1H, d); 3.33 (2H, q); 2.95-2.85 (6H, m); 2.63 (2H, t); 2.00-1.86 (5H, m); 1.84 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 19

2-클로로-5-[3-[2-(디에틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이
염산염



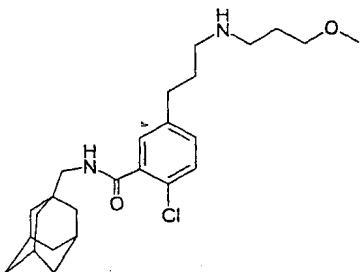
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 460/462 (M+ H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.70 (1H, s); 9.48 (2H, s); 8.31 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.30 (1H, dd); 7.27 (1H, d); 3.50-3.30 (2H, m); 3.25-3.10 (4H, m); 3.00-2.90 (4H, d, br); 2.71 (2H, t); 2.00-1.90 (5H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.24 (6H, t).

실시예 20

2-클로로-5-[3-[(3-메톡시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



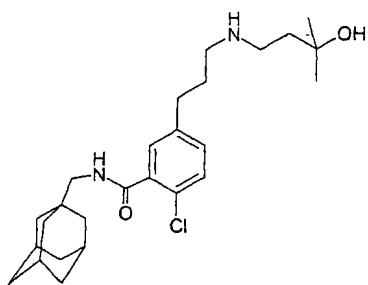
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI +ve) 433/435 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.77 (2H, s, br); 8.31 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.28 (1H, dd); 7.25 (1H, d); 3.40 (2H, t); 3.23 (3H, s); 3.00-2.75 (6H, m); 2.67 (2H, t); 2.00-1.80 (7H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 21

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시-3-메틸부틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



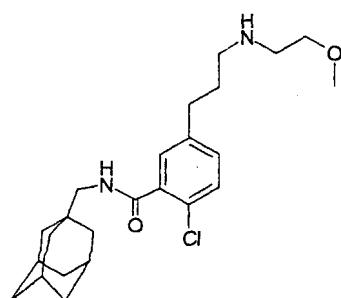
실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI +ve) (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.57 (2H, s, br); 8.30 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.29 (1H, dd); 7.25 (1H, d); 4.61 (1H, s); 3.05-2.85 (6H, m); 2.64 (2H, t); 2.00-1.82 (5H, m); 1.73-1.53 (8H, m); 1.52 (6H, s); 1.12 (6H, s).

실시예 22

2-클로로-5-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조.

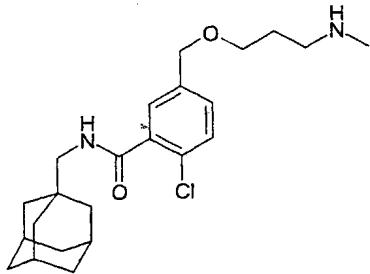
융점 245 내지 248 °C

MS (APCI+ ve) 419/421 (M+ H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.79 (2H, s); 8.30 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.27 (1H, dd); 7.25 (1H, d); 3.58 (2H, t); 3.30 (3H, s); 3.09 (2H, s, br); 2.95-2.85 (4H, m); 2.67 (2H, t); 1.95-1.86 (5H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 23

2-클로로-5-[[3-(메틸아미노)프로록시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



a) 2-클로로-5-[[3-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]메틸아미노]프로록시]메틸]-벤조산

테트라히드로푸란 (5 ml) 중 (3-히드록시프로필)메틸-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.272 g)를 질소하에서 0 °C로 냉각시켰다. 수소화 나트륨 (오일에 60 % 분산, 0.110 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데우고 30 분 동안 교반시켰다. 테트라히드로푸란 (3 ml) 중 5-(브로모메틸)-2-클로로-벤조산 (0.300 g)을 첨가하고 혼합물을 6 시간 동안 55 °C에서 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 포화된 황산 수소 칼륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트 ($\times 3$)로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 감압하에서 농축시켜 부제 화합물 (0.431 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 358 (M+ H)⁺ (ESI-ve) 356 (M+ H)⁺

b) [3-[[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메톡시]프로필]메틸-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

2-클로로-5-[[3-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]메틸아미노]프로록시]메틸]-벤조산 (0.318 g, 실시예 23a), 카르보닐 디이미다졸 (0.165 g) 및 디메틸포름아미드 (10 ml)를 질소하에서 30 분 동안 50 °C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1-아다만탄메틸아민 (0.18 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반시킨 후 에틸 아세테이트에 붓고 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액으로 세척하고 염수로 세척하였다. 용액을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (2:1 이소헥산/에닐 아세테이트로 용출)로 정제하여 부제 화합물 (0.236 g)을 수득하였다.

MS (ESI+ ve) 505 (M+ H)⁺

c) 2-클로로-5-[[3-(메틸아미노)프로록시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

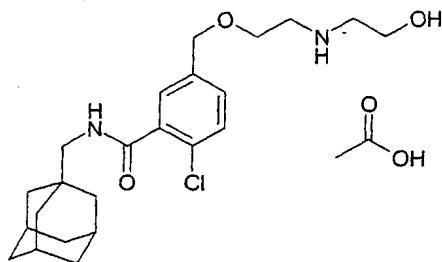
[3-[[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메톡시]프로필]메틸-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.236 g, 실시예 23 b), 1,4-디옥산 (5 ml) 중 4 M 염산 및 메탄올 (5 ml)을 질소하에서 함께 3 시간 동안 교반시킨 후, 25 % 암모니아 수용액에 붓고 감압하에서 농축하여 유리 염기를 수득하였다. 유리 염기를 19:1:0.1/디클로로메탄:메탄올:암모니아로 용출시키는 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일인 표제 화합물 (0.106 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 405/407 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, s); 7.39-7.33 (2H, m); 6.29 (1H, t, br); 4.49 (2H, s); 3.55 (2H, t); 3.18-3.17 (2H, d); 2.72-2.68 (2H, t); 2.44 (3H, s); 2.01 (3H, s, br); 1.86-1.79 (2H, m); 1.75-1.63 (6H, m); 1.59 (6H, s).

실시예 24

2-클로로-5-[[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염



a) 5-(브로모메틸)-2-클로로-N-(2-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

0 °C의 디클로로메탄 (25 ml) 중 2-클로로-5-(브로모메틸)-벤조산 (1.0 g)의 용액에 디메틸포름아미드 (0.05 ml)를 첨가하고 옥살릴 클로리드 (0.52 ml)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 데우고 30 분 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 잔류물을 고진공에서 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시키고 0 °C의 디클로로메탄 (20 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (2 ml) 중 2-아다만탄메틸아민 염산염 (0.95 g)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 데우고 2 시간 동안 교반시켰다. 유기물을 물 (20 ml)로 세척한 다음 포화된 염화암모늄 수용액으로 세척하고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 갑압하에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 정제하지 않은 물질을 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화하여 백색 고체인 부제화합물 (1.3 g)을 수득하였다.

b) [2-[[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메톡시]에틸](2-히드록시에틸)-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

디클로로메탄 (30 ml) 중 5-(브로모메틸)-2-클로로-N-(2-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 24a, 0.300 g), 비스(2-히드록시에틸)-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.312 g) 및 은 트리플루오로아세테이트 (0.336 g)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 질소하에서 교반시켰다. 용액을 은 염으로부터 가만히 따라내고 디클로로메탄을 진공에서 건조시켰다. 정제하지 않은 물질을 실리카겔 (에틸 아세테이트로 용출)에서 정제하여 오일인 부제화합물 (0.249 g)을 수득하였다.

MS (ESI+ ve) MW 521/523 (M+ H)⁺

c) 2-클로로-5-[[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염

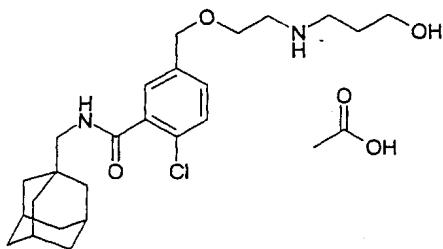
[2-[[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메톡시]에틸](2-히드록시에틸)-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.286 g, 실시예 23b), 1,4-디옥산 (10 ml) 중 4 M 염산 및 메탄올 (10 ml)을 20 시간 동안 질소하에서 함께 교반시키고, 25 % 암모니아 수용액에 붓고 갑압하에서 농축하여 유리 염기를 얻었다. 유리 염기를 19:1:0.1/디클로로메탄:메탄올:암모니아로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고 역상 hplc (75:25 내지 5:95/0.1 % 수성 암모늄 아세테이트:아세토니트릴)로 추가로 정제하여 오일인 표제화합물 (0.051 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 421/423 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, d); 7.38 (1H, d); 7.31 (1H dd); 6.68 (1H, t, br); 4.52 (2H, s); 3.72 (2H, t); 3.63 (2H, t); 3.17 (2H, d); 2.95 (2H, t); 2.85 (2H, t); 2.01 (3H, s, br); 1.91 (2H, s); 1.75-1.63 (6H, m); 1.59 (6H, s).

실시예 25

2-클로로-5-[[2-[(3-히드록시프로필)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염



a) 2-클로로-5-[(2-히드록시에톡시)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

디클로로메탄 (10 ml) 중 5-(브로모메틸)-2-클로로-N-(2-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 24a, 0.300 g), 에틸렌 글리콜 (0.094 g) 및 은 트리플루오로아세테이트 (0.336 g)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 질소하에서 교반시켰다. 용액을 은 염으로부터 가만히 따라내고 디클로로메탄을 진공에서 제거하였다. 정제하지 않은 물질을 실리카 (에틸 아세테이트로 용출)에서 정제하여 오일인 부제 화합물 (0.228 g)을 수득하였다.

MS (ESI+ ve) MW 378/380 (M+ H)⁺

b) 2-클로로-5-[[2-[(메틸술포닐)옥시]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

디클로로메탄 (10 ml) 중 2-클로로-5-[(2-히드록시에톡시)메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.228 g, 실시예 25a) 및 트리에틸아민 (0.21 ml)을 질소하에서 5°C로 냉각시키고 메탄술포닐 클로리드 (0.1 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반시킨 후 2 N 염산에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 혼합하고 2 N 염산, 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액으로 세척한 후 염수로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 유기물을 여과하고 감압하에서 농축하여 백색 고체인 부제 화합물 (0.160 g)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, s); 7.41-7.33 (2H, m); 6.32 (1H, t, br); 4.57 (2H, s); 4.40-4.38 (2H, m); 3.77-3.75 (2H, m); 3.17-3.15 (2H, d); 3.04 (3H, s); 2.01 (3H, s, br); 1.75-1.64 (6H, m); 1.59 (6H, s, br).

c) 2-클로로-5-[[2-[(3-히드록시프로필)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세트산염

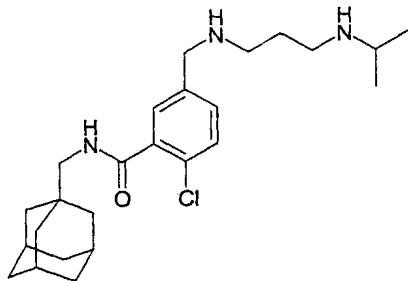
2-클로로-5-[[2-[(메틸술포닐)옥시]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.160 g, 실시예 25b), 3-아미노-1-프로판올 (0.27 ml) 및 n-부탄올 (4 ml)을 밀폐된튜브에서 24 시간 동안 110 °C에서 함께 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 2 N 수산화 나트륨 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하며 감압하에서 농축하였다. 실리카 걸 (19:1:0.1/디클로로메탄:메탄올:암모니아로 용출)로 크로마토그래피를 하고 역상 HPLC (75:25 내지 5:95/0.1 % 수성 암모늄 아세테이트:아세토니트릴)로 추가로 정제하여 백색 고체인 표제 화합물 (0.081 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 435/437 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (1H, s); 7.37 (1H, d); 7.27 (1H d); 6.83 (1H, t, br); 4.56 (2H, s); 3.90 (4H, s, br); 3.21 (4H, s, br); 3.17 (2H, d); 2.01 (5H, s, br); 1.75-1.63 (6H, m); 1.59 (6H, s).

실시예 26

2-클로로-5-[[[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



a) 5-브로모-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

0 °C의 디클로로메탄 (25 ml) 중 5-브로모-2-클로로벤조산 (5.00 g)의 혼탁액에 옥살릴 클로리드 (3.7 ml) 및 DMF (5 방울)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 질소하에서 교반시킨 후, 감압하에서 농축하여 고체를 수득하였다. 고체를 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시키고 디클로로메탄 (20 ml) 중 1-아다만탄메틸아민 (3.36 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.55 ml)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 20 시간 동안 질소 대기하에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물, 10 % 탄산 칼륨 수용액, 10 % 황산 수소 칼륨 및 포화된 염수로 차례로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하며 감압하에서 농축하여 고체인 부제 화합물 (7.84 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 383/385 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.42 (1H, t); 7.63 (1H, dd); 7.57 (1H, m); 7.45 (1H, d), 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s, br); 1.69-1.58 (6H, m); 1.51 (6H, s).

b) 2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

테트라하이드로푸란 (150 ml) 중 5-브로모-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (3.25 g, 실시예 25a)의 용액을 질소 대기하에서 -78 °C로 냉각시켰다. 디에틸 에테르 (6.1 ml) 중 1.4 M 메틸리튬의 용액을 2 분 동안 상기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반시킨 후, 펜탄 (10.0 ml) 중 tert-부틸리튬 1.7 M 용액을 적가하였다. 혼합물을 10 분 동안 -78 °C에서 교반시킨 후, 디메틸포름아미드 (1.0 ml)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30 분 동안 -78 °C에서 교반시키고, 포화된 염화 암모늄 수용액 (100 ml)으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 혼합하고 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하며, 여액을 감압하에서 농축하여 고체인 부제 화합물 (2.76 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 332/334 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.04 (1H, s); 8.49 (1H, t); 7.96-7.91 (2H, m); 7.74 (1H, d); 2.96 (2H, d), 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, m); 1.53 (6H, d).

c) 2-클로로-5-[[[3-[(1-메틸에틸)아미노]프로필]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

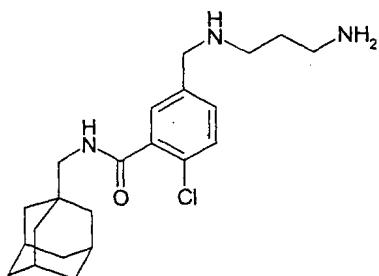
2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.244 g, 실시예 25b), N-이소프로필-1,3-프로판디아민 (0.211 g), p-톨루엔솔폰산 (0.005 g) 및 톨루엔 (30 ml)의 혼합물을 딘-스타크 조건하에서 3 시간 동안 함께 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 감압하에서 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 에탄올 (30 ml)에 용해시키고 질소 대기하에서 0 °C로 냉각시켰다. 고체 수소화 봉소 나트륨 (0.040 g)을 조금씩 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시킨 후, 감압하에서 농축하고 잔류물을 실리카 (9:1:0.1 디클로로메탄/메탄올/35 % 수성 암모니아로 용출) 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.015 g) 및 부산물 (실시예 27 참조)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 432/434 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64 (1H, s); 7.37-7.32 (2H, m); 6.28 (1H, s, br); 3.78 (2H, s); 3.18 (2H, d); 2.84-2.74 (1H, m); 2.70-2.64 (4H, m); 2.01 (3H, s, br); 1.76-1.63 (8H, m); 1.59 (6H, s, br); 1.05 (6H, d).

실시예 27

5-[(3-아미노프로필)아미노]메틸-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



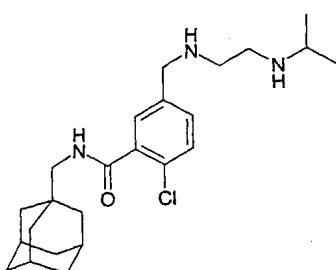
상기 실시예 26c에서 부산물로서 형성됨 (0.125 g).

MS (APCI+ ve) 390/392 (M+ H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, s); 7.37-7.32 (2H, m); 6.31 (1H, t, br); 3.79 (2H, s); 3.18 (2H, d); 2.77 (2H, t); 2.68 (2H, t); 2.01 (3H, s, br); 1.75-1.61 (8H, m); 1.59 (6H, s, br).

실시예 28

2-클로로-5-[[[2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸]아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



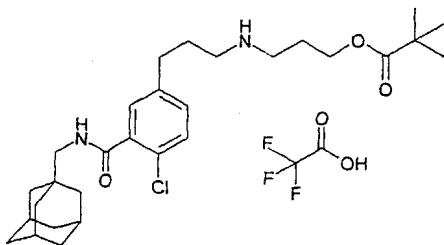
2-클로로-5-포르밀-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.500 g, 실시예 25b) 및 N-이소프로필에틸렌디아민 (0.186 g)을 사용하여 실시예 26에서와 같이 합성하여 고체인 표제 화합물 (0.105 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 418/420 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, s); 7.34 (2H, s); 6.26 (1H, t, br); 3.79 (2H, s); 3.18 (2H, d); 2.79-2.69 (5H, m); 2.01 (3H, s, br); 1.75-1.64 (6H, m); 1.59 (6H, s, br); 1.50 (2H, s, br), 1.05 (6H, d).

실시예 29

3-[[3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]프로필]아미노]프로판산, 2,2-디메틸프로필 에스테르, 트리플루오로아세트산염



a) 2-클로로-5-요오드-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

2-클로로-5-요오드벤조산 (10.0 g)을 디클로로메탄 (160 ml)에 혼탁시킨 후 옥살릴 클로리드 (4.0 ml)를 첨가하고 N,N-디메틸포름아미드 (40 μ l)를 첨가하였다. 24 시간 후에 용매를 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 백색 고체를 디클로로메탄 (160 ml)에 재용해시켰다. 30 °C 미만의 온도를 유지하도록 냉각시키면서 트리에틸아민 (14.8 ml)을 첨가하였고 아다만탄 메틸아민 (6.9 ml)을 첨가하였다. 생성된 약간 뿐연 혼합물을 1 시간 동안 교반시킨 후, 용매를 증발시켜 옅은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (400 ml) 및 2 M 염산 (300 ml)에서 교반시켜 2 개의 분명한 상을 얻었다. 위쪽의 유기상을 분리시키고 2 M 수산화 나트륨 용액 (300 ml)로 세척한 다음, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를 이소-헥산 (100 ml)에 혼탁시킨 후, 여과하고 추가의 이소-헥산 (40 ml)으로 세척하며, 생성된 회색 고체를 진공에서 40 °C에서 건조하여 부제 화합물 (14.0 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 430/432 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (1H, d); 7.66 (1H, dd); 7.14 (1H, d); 6.17 (1H, s, br); 3.17 (2H, d); 2.01 (3H, s); 1.69 (6H, q); 1.58 (6H, d).

b) 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

2-클로로-5-요오드-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (5.00 g, 실시예 29a), 테트라부틸암모늄 클로리드 (3.40 g) 및 수소화 붕소 나트륨 (2.44 g)을 플라스크에 넣고, Pd(OAc)₂ (53.3 mg), 톨루엔 (50 ml) 및 알릴 알코올 (1.01 ml)을 넣었다. 옅은 갈색 혼합물을 80 °C에서 5 시간 동안 가열한 후, 주위의 온도로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고 잔류물을 추가의 톨루엔 (50 ml + 50 ml)로 세척하였다. 톨루엔 용액을 혼합하고 물 (100 ml)로 세척한 후, MgSO₄로 건조시키고 증발시켜 밝은 갈색 고체 (3.82 g)를 수득하였다.

MS (APCI +ve) 360/362 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.81 (1H, s), 7.56 (1H, s); 7.32 (1H, d); 7.19 (1H, d); 6.28 (1H, s, br); 3.18 (2H, d); 2.96 (2H, t); 2.81 (2H, t); 2.01 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.58 (6H, s).

c) 2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (1.86 g)를 디클로로메탄 (150 ml) 중 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (1.57 g, 실시예 29b) 및 3-아미노-1-프로판올 (0.8 ml)의 용액에 첨가하였다. 24 시간 후에 정제하지 않은 반응 혼합물을 크로마토그래피 (디클로로메탄 + 1 % 암모니아 중 5 내지 20 % 메탄올로 용출)로 정제하여 백색 고체인 부제 화합물 (1.05 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 419/421 (M+ H)⁺

d) 3-[[3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]프로필][(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]프로판산, 2,2-디메틸프로필 에스테르

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.271 g, 실시예 29c), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.50 ml) 및 테트라히드로푸란 (10 ml)을 질소하에서 함께 교반시켰다. 트리메틸아세틸 클로리드 (0.26 ml)을 적가하고 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반시킨 후, 물에 뜯고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 혼합하여 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하여 실리카 (4:1 이소헥산/에틸아세테이트로 용출)로 크로마토그래피하여 오일인 부제 화합물 (0.158 g)을 수득하였다.

MS (ESI+ ve) 603/605 (M+ H)⁺

e) 3-[[3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]프로필]아미노]프로판산, 2,2-디메틸프로필 에스테르, 트리플루오로아세트산염

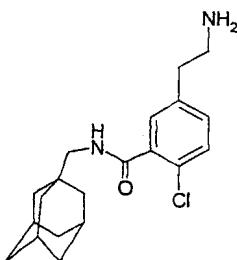
3-[[3-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]프로필][(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]프로판산, 2,2-디메틸프로필 에스테르 (0.158 g, 실시예 29d), 트리플루오로아세트산 (2 ml) 및 디클로로메탄 (2 ml)을 15 분 동안 질소하에서 함께 교반시킨 후, 감압하에서 농축하여 표제 화합물 (0.170 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 503/505 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (1H, d); 7.32 (1H, d); 7.14 (1H dd); 4.12 (2H, t); 3.16 (2H, d); 3.09-2.89 (4H, m); 2.64 (2H, t); 2.06-1.92 (7H, m); 1.75-1.63 (6H, m); 1.58 (6H, s); 1.18 (9H, s).

실시예 30

5-(2-아미노에틸)-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



a) 2-클로로-5-(시아노메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)벤즈아미드

시안화 칼륨 (525 mg) 및 18-크라운-6 (150 mg)을 에탄올 (50 ml) 중 5-(브로모메틸)-2-클로로-N-(2-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 24a, 1.8 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 24 시간 동안 가열하였다. 냉각시키면서 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화된 탄산 수소 나트륨 용액

사이에서 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 증발시켰다. 실리카 (4:1 내지 6:4의 이소-헥산/에틸 아세테이트 구배로 용출) 크로마토그래피로 정제하여 분홍색 고체인 부제 생성물 (1.0 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 343/345 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.38 (1H, t); 7.52 (1H, d); 7.43-7.38 (2H, m); 4.08 (2H, s); 2.94 (2H, d); 1.92 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

b) [2-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]에틸]카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

수소화 봉소 나트륨 (1.6 g)을 메탄올 (100 ml) 중 2-클로로-5-(시아노메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)벤즈아미드 (실시예 30a, 2.1 g), (1,1-디메틸에톡시)카르보닐 탄산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (2.67 g) 및 염화 코발트 (II) (1.6 g)의 냉각된 용액에 조금씩 첨가하였다. 1.5 시간 후에 용매를 증발시켰고 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화된 탄산 수소 나트륨 용액 사이에 혼탁시키고 불용성 코발트 염을 여과하였다. 유기상을 분리시키고 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여 증발시켜 포말의 부제 생성물 (2.2 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 447/449 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.54 (1H, d); 7.34 (1H, d); 7.19 (1H, dd); 6.28 (1H, s, br); 4.54 (1H, s, br); 3.39 (2H, q); 3.18 (2H, d); 2.80 (2H, t); 2.04 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.64 (6H, s); 1.42 (9H, s).

c) 5-(2-아미노에틸)-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

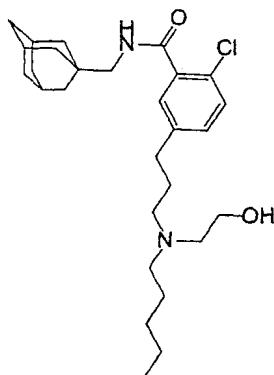
염산 (4M, 1,4-디옥산 중, 3.0 ml)을 메탄올/디클로로메탄 (1:1) (50 ml) 중 [2-[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]에틸]카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (2.2 g, 실시예 30b)의 용액에 첨가하였다. 24 시간 후에 용매를 증발시켜 포말의 표제 화합물 (1.85 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 347/349 (M+H)⁺

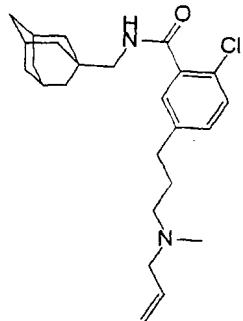
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.31 (1H, t); 8.15 (3H, s, br); 7.43 (1H, d); 7.31 (2H, m); 3.05-2.98 (2H, m); 2.95-2.85 (4H, m); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 31

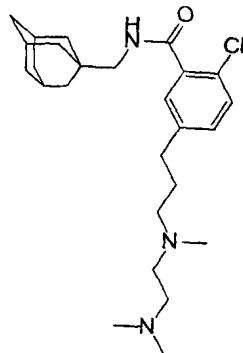
2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)펜틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

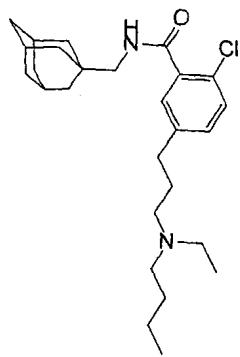
MS (APCI+ ve) 475/477 ($M+H$)⁺실시예 322-클로로-5-[3-(메틸-2-프로페닐아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 415/417 ($M+H$)⁺실시예 332-클로로-5-[3-[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 446/448 ($M+H$)⁺실시예 345-[3-(부틸에틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

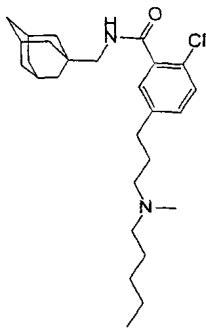


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 445/447 (M+ H)⁺

실시예 35

2-클로로-5-[3-(메틸 펜틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일 메틸)-벤즈아미드

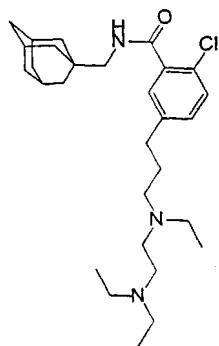


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

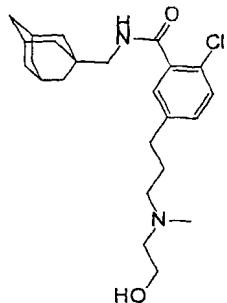
MS (APCI+ ve) 445/447 (M+ H)⁺

실시예 36

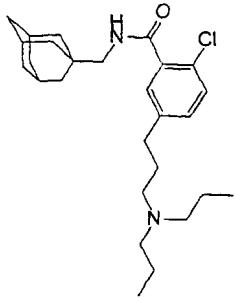
2-클로로-5-[3-[2-(디에틸아미노)에틸]에틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일 메틸)-벤즈아미드



실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

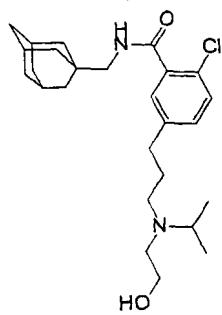
MS (APCI+ ve) 488/490 (M+ H)⁺실시예 372-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 419/421 (M+ H)⁺실시예 382-클로로-5-[3-(디프로필아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 445/447 (M+ H)⁺실시예 392-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

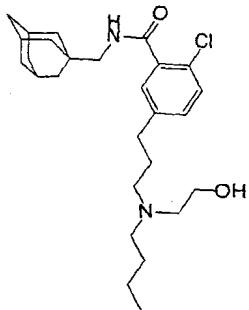


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 447/449 ($M+ H$)⁺

실시예 40

5-[3-[부틸(2-하이드록시에틸)아미노]프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

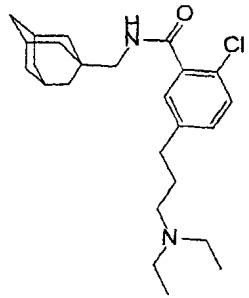


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 461/463 ($M+ H$)⁺

실시예 41

2-클로로-5-[3-(디에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

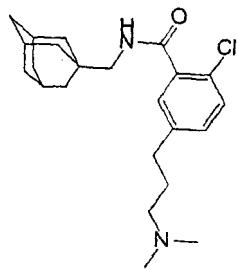


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 417/419 ($M+ H$)⁺

실시예 42

2-클로로-5-[3-(디메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

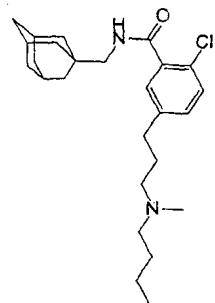


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 389/391 (M+ H)⁺

실시예 43

5-[3-(부틸메틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

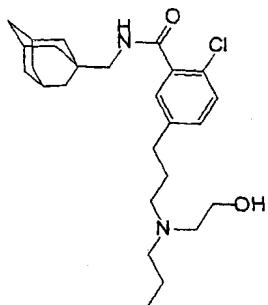


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 431/433 (M+ H)⁺

실시예 44

2-클로로-5-[3-[(2-히드록시에틸)프로필아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

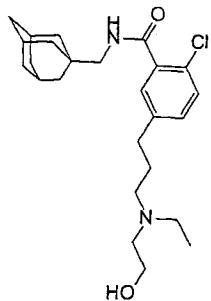


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 447/449 (M+ H)⁺

실시예 45

2-클로로-5-[3-[에틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

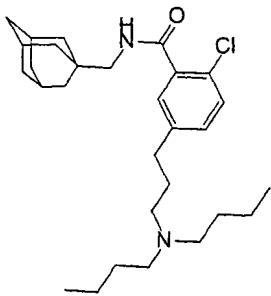


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 433/435 (M+ H)⁺

실시예 46

2-클로로-5-[3-(디부틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

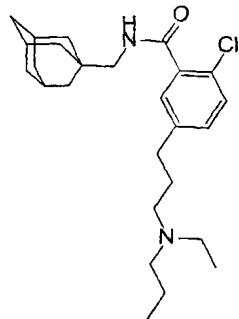


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

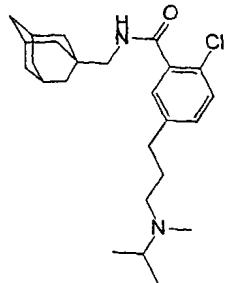
MS (APCI+ ve) 473/475 (M+ H)⁺

실시예 47

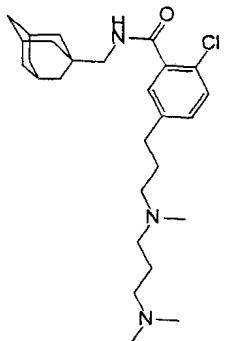
2-클로로-5-[3-(에틸프로필아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

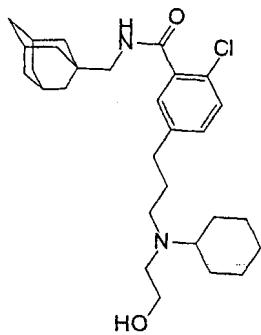
MS (APCI+ ve) 431/433 (M+ H)⁺실시예 482-클로로-5-[3-[메틸(1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 417/419 (M+ H)⁺실시예 492-클로로-5-[3-[3-(디메틸아미노)프로필]메틸아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 460/462 (M+ H)⁺실시예 502-클로로-5-[3-[시클로헥실(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

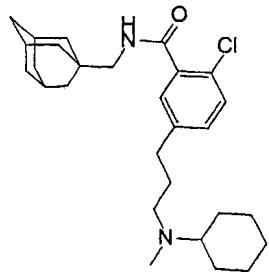


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 487/489 ($M+H$)⁺

실시예 51

2-클로로-5-[3-(시클로헥실메틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

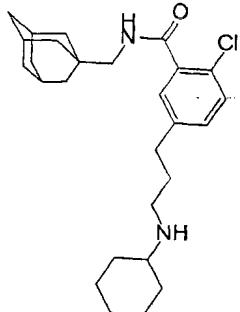


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 457/459 ($M+H$)⁺

실시예 52

2-클로로-5-[3-(시클로헥실아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

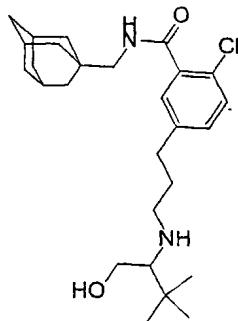


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 443/445 ($M+H$)⁺

실시예 53

2-클로로-5-[3-[1-(히드록시메틸)-2,2-디메틸프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

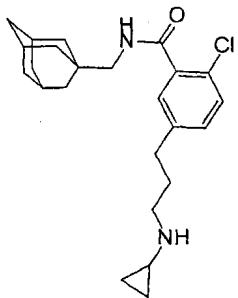


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 461/463 (M+ H)⁺

실시예 54

2-클로로-5-[3-(시클로프로필아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

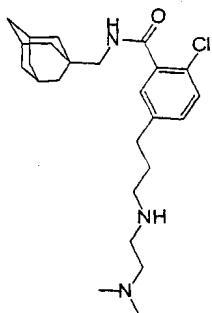


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

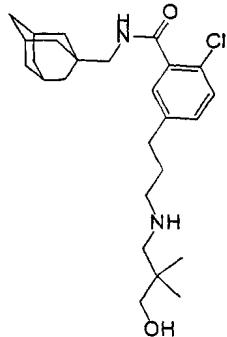
MS (APCI+ ve) 401/403 (M+ H)⁺

실시예 55

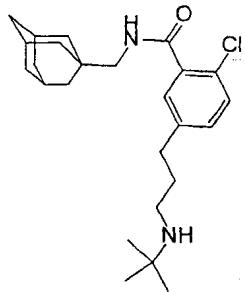
2-클로로-5-[3-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

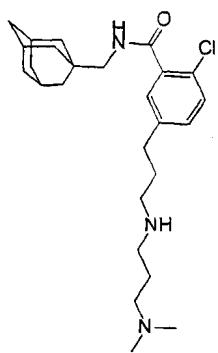
MS (APCI+ ve) 432/434 (M+ H)⁺실시예 562-클로로-5-[3-[(3-하드록시-2,2-디메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 447/449 (M+ H)⁺실시예 572-클로로-5-[3-[(1,1-디메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 417/419 (M+ H)⁺실시예 582-클로로-5-[3-[[3-(디메틸아미노)프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

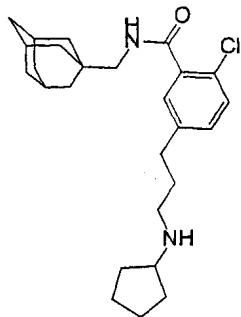


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 446/448 ($M+H$)⁺

실시예 59

2-클로로-5-[3-(시클로펜틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

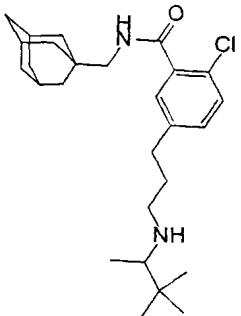


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 429/431 ($M+H$)⁺

실시예 60

2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-5-[3-[(1,2,2-트리메틸프로필)아미노]프로필]-벤즈아미드

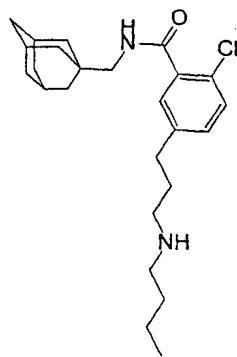


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 445/447 ($M+H$)⁺

실시예 61

5-[3-(부틸아미노)프로필]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

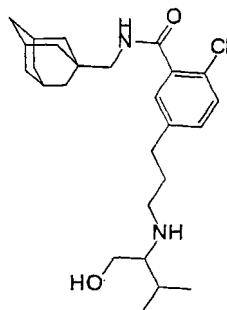


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 417/419 (M+ H)⁺

실시예 62

2-클로로-5-[3-[[1-(하드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

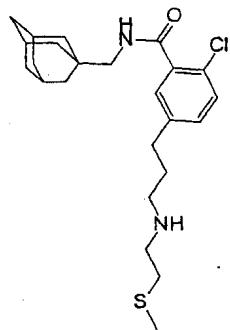


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 447/449 (M+ H)⁺

실시예 63

2-클로로-5-[3-[(1-메틸프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

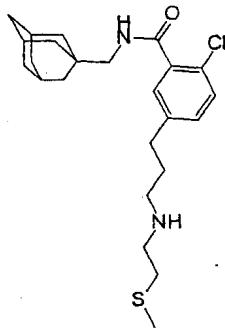


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 417/419 (M+ H)⁺

실시예 64

2-클로로-5-[3-[(2-(메틸티오)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

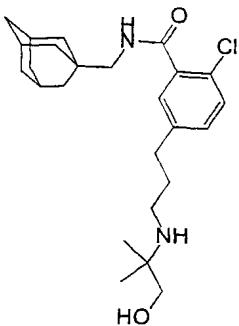


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 435/437 (M+ H)⁺

실시예 65

2-클로로-5-[3-[(2-하드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

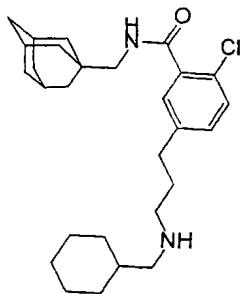


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 433/435 (M+ H)⁺

실시예 66

2-클로로-5-[3-[(시클로헥실메틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

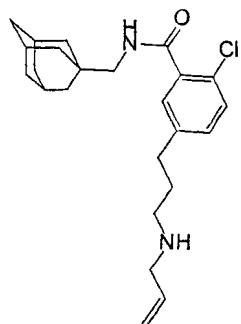


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 457/459 ($M+H$)⁺

실시예 67

2-클로로-5-[3-(2-프로페닐아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

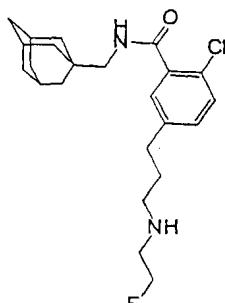


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 401/403 ($M+H$)⁺

실시예 68

2-클로로-5-[3-[(2-플루오로에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

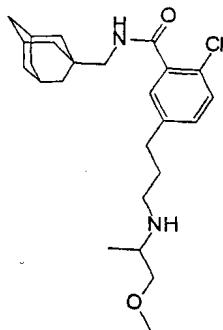


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 407/409 ($M+H$)⁺

실시예 69

2-클로로-5-[3-[(2-메톡시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

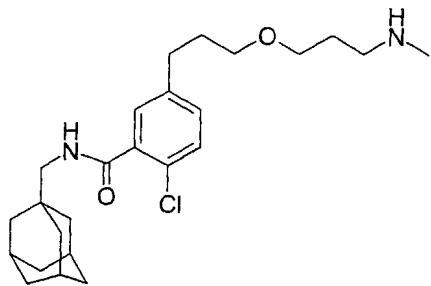


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 제조.

MS (APCI+ ve) 433/435 (M+ H)⁺

실시예 70

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로록시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염



a) 2-클로로-5-(3-요오드프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

2-클로로-5-(3-히드록시프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (5.9 g, 실시예 6d), 요오드 (6.2 g, 24.4 mmol), 트리페닐포스핀 (6.4 g, 24.4 mmol) 및 이미다졸 (1.66 g, 24.4 mmol)을 디클로로메탄 (100 ml)에서 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응물을 포화된 수성 Na₂S₂O₃로 켄칭하고 충은 분리시켰다. 수상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 혼합하고 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키며 실리카 (EtOAc:이소헥산/1:3으로 용출)에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체인 부제 화합물 (6.8 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 472/474 (M+ H)⁺

b) 2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로록시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 이염산염

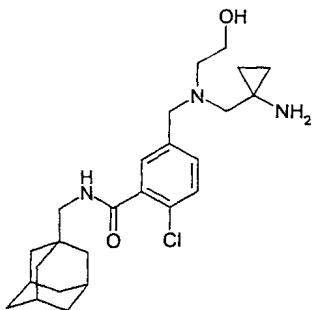
은 트리플루오로아세테이트 (0.7 g, 3.2 mmol)을 디클로로메탄 (20 ml) 중 1,1-디메틸에틸(3-히드록시프로필)메틸 카르바민산 (1.8 g, 9.5 mmol) [Synth. Commun. (1995), 25(14), 2135-43]에 첨가하였다. 10 분 후에 2-클로로-5-(3-요오드프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (1.0 g, 실시예 70a)를 첨가하고 혼합물을 24 시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 물로 세척하고 농축하였다. 1,4-디옥산/메탄을 중 4 M 염산으로 처리하고, 농축하며 RP-HPLC로 정제하여 백색 고체인 표제 화합물 (26 mg)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 433/435 (M+ H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.79-8.35 (1H, m), 8.29 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.14 (m, 2H), 3.48-3.31 (4H, m), 2.98-2.81 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.50 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.87-1.73 (4H, m), 1.64 (6H, m), 1.52 (6H, m)

실시예 71

5-[[[(1-아미노시클로프로필)메틸](2-하이드록시에틸)아미노]메틸]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



a) 5-브로모메틸-2-클로로-벤조산

50 °C의 클로로포름 (500 ml) 중 2-클로로-5-메틸-벤조산 (25 g)의 교반된 용액에 N-브로모숙신이미드 (27.40 g)을 첨가하였다. 플라스크를 질소로 퍼지 (purge)하고 아조비스이소부티로니트릴 (0.10 g)을 한 부분으로 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 환류에서 가열하였다. 추가의 아조비스이소부티로니트릴 (0.10 g)을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 추가로 가열하였다. 용액을 진공으로 농축하고, 디에틸 에테르에 재용해시키고 여과하여 불용성 숙신이미드를 제거하였다. 에테르 용액을 2 N 염산 수용액, 염수로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용액을 농축시켜 부피를 150 ml 이 되게 한 다음 이소헥산으로 희석하였다. 추가로 부분 농축한 후에 결정화를 시작하였다. 혼합물을 1시간 동안 열음조에 두었다. 생성된 결정을 여과하고, 이소헥산으로 세척하며 진공에서 건조시켜 부제 화합물 (17 g)을 수득하였다.

b) 5-브로모메틸-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

0 °C의 디클로로메탄 (250 ml) 및 디메틸포름아미드 (0.12 ml) 중 5-브로모메틸-2-클로로-벤조산 (실시예 71a, 12.4 g)의 교반시킨 용액에 옥살릴 클로리드 (8.7 ml)를 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 용액을 실온으로 데웠다. 기체 방출이 끝나면 용액을 진공으로 농축한다. 잔류물을 디클로로메탄 (300 ml)에 재용해시키고, 0 °C로 냉각시키며 디이소프로필에틸아민 (12.4 ml) 및 아다만틸메틸아민 (7.54 ml)으로 처리한다. 15분 후에, 0 °C의 용액을 디에틸 에테르 (1 L)에 붓고 1 N 수성 염산으로 세척한 후 염수로 세척한다. 유기물을 황산 마그네슘으로 건조시키고 진공으로 농축하여 백색 분말인 표제화합물 (19 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 396/398 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.39 (1H, t); 7.50-7.40 (2H, m); 4.74 (2H, s); 2.92 (2H, d); 2.50 (3H, s); 1.94 (3H, s, br); 1.67 (3H, d); 1.59 (3H, d); 1.52 (6H, s).

c) 2-클로로-5-[[[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

톨루엔 (40 ml) 중 5-브로모메틸-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 71b, 0.300 g) 및 에탄올아민 (0.5 ml)의 혼합물을 24시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 포화된 탄산수소 나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압하에서 농축하여 점성 물질인 부제 화합물 (0.280 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) MW 377/379 (M+ H)⁺

d) [1-[[[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메틸](2-히드록시에틸)아미노]메틸]시클로프로필]-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

2-클로로-5-[(2-히드록시에틸)아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.250 g, 실시 예 71c), (1-포르밀시클로프로필)-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.260 g), 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.600 g) 및 디클로로메탄 (50 ml)을 질소하에서 24 시간 동안 함께 교반시켰다. 혼합물을 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하며 감압하에서 농축하였다. 정제하지 않은 물질을 실리카 겔 (에틸 아세테이트)에서 정제하여, 부제 화합물 (0.302 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) MW 546/548 (M+ H)⁺

e) 5-[[[(1-아미노시클로프로필)메틸](2-히드록시에틸)아미노]메틸]-2-클로로-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

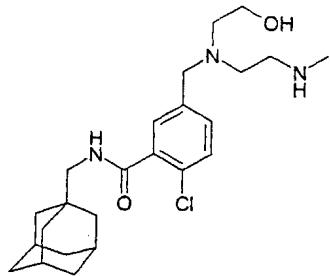
[1-[[[4-클로로-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메틸](2-히드록시에틸)아미노]메틸]시클로프로필]-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (실시 예 71d, 0.302 g)를 메탄올 (10 ml)에 용해시키고 디옥신 (10 ml) 중 4 N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시킨 다음, 25 % 암모니아 수용액에 붓고 감압하에서 농축하여 유리 염기를 수득하였다. 유리 염기를 실리카 (19:1:0.1 디클로로메탄/메탄올/암모니아로 용출)에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일인 표제 화합물 (0.230 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) MW 446/448 (M+H)+

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (1H, s); 7.37 (2H, m); 6.38 (1H, t, br); 3.73 (2H, s); 3.64 (2H, t); 3.18 (2H, d); 2.74 (2H, t); 2.49 (2H, s); 2.21 (3H, s, br); 2.01 (3H, s, br); 1.75-1.64 (6H, m); 1.59 (6H, s, br); 0.59 (2H, t); 0.40 (2H, t).

실시예 72

5-[(2-히드록시에틸)[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸-2-메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



a) [2-[(2-히드록시에틸)[4-메틸-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메틸]아미노]메틸-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

2-클로로-5-[(2-히드록시에틸)아미노]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (0.30 g, 실시 예 71c), 메틸(2-옥소에틸)-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.276 g), 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.720 g) 및 디클로로메탄 (50 ml)을 24 시간 동안 질소하에서 함께 교반시켰다. 혼합물을 포화된 탄산 수소 나트륨 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하며 감압하에서 농축시켰다. 정제하지 않은 물질을 실리카 (19:1 디클로로메탄/메탄올로 용출)로 정제하여 부제 화합물 (0.285 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) MW 534/536 (M+ H)⁺

b) 5-[(2-하드록시에틸)[2-(메틸아미노)에틸]아미노]메틸]-2-메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드

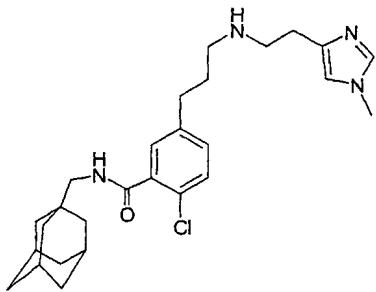
[2-[(2-하드록시에틸)[[4-메틸-3-[(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)아미노]카르보닐]페닐]메틸]아미노]에틸]메틸-카르바민산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (실시예 72a, 0.285 g)를 메탄올 (10 ml)에 용해시키고, 디옥산 (10 ml) 중 4 N HCl을 첨가하고 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. 용액을 25 % 암모니아 수용액에 끓고 감압하에서 농축시켜 유리 염기를 수득하였다. 유리 염기를 실리카 젤 (8:2:0.2 / 디클로로메탄:메탄올:암모니아로 용출) 크로마토그래피로 정제하여 오일인 표제 화합물 (0.167 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) MW 434/436 (M+H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, s); 7.35 (2H, s); 6.41 (1H, t, br); 3.67 (2H, s); 3.57 (2H, t); 3.17 (2H, d); 2.68-2.61 (6H, m); 2.38 (3H, s); 2.01 (3H, s, br); 1.76-1.63 (6H, m); 1.60 (6H, s, br).

실시예 73

2-클로로-5-[3-[[2-(1-메틸-1H-օ)미다졸-4-일]에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드



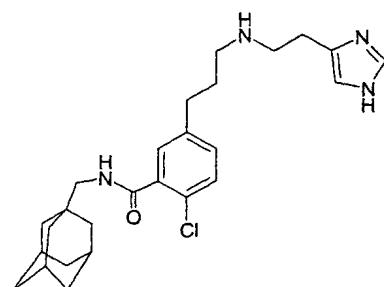
실시예 6f에 기술된 방법에 따라 2-클로로-5-[3-[(메틸су포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 0.5 g) 및 3-메틸히스타민 (0.22 g)으로부터 합성하여 표제 화합물 (0.060 g)을 수득하였다.

MS (APCI +ve) 469/471 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.45-9.30 (2H, m); 9.02 (1H, s); 8.32 (1H, t); 7.55 (1H, s); 7.41 (1H, d); 7.28 (1H, d); 7.26 (1H, d); 3.82 (3H, s); 3.30-3.20 (2H, m); 3.15 (2H, t); 2.95-2.85 (4H, m); 2.70 (2H, t); 2.02-1.93 (5H, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

실시예 74

2-클로로-5-[3-[[2-(1H-օ)미다졸-4-일)에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)벤즈아미드

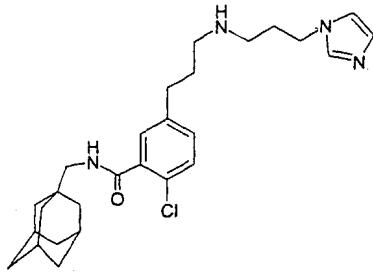


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 2-클로로-5-[3-[(메틸су포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 1 mg) 및 히스타민으로부터 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 455/457 (M+ H)⁺

실시예 75

2-클로로-5-[3-[(3-(1H-օ)미다졸-1-일)프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)벤즈아미드

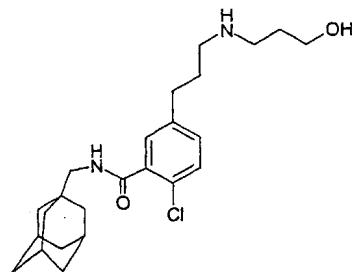


실시예 6f에 기술된 방법에 따라 2-클로로-5-[3-[(메틸су포닐)옥시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (실시예 6e, 1 mg) 및 1-(3-아미노프로필)이미다졸로부터 합성하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 469/471 (M+ H)⁺

실시예 76

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드, 염산염



나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (4.10 g)를 디클로메탄 (200 ml) 중 2-클로로-5-(3-옥소프로필)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데크-1-일메틸)-벤즈아미드 (3.46 g, 실시예 14b) 및 3-아미노프로판올 (1.73 ml)의 용액에 첨가하였다. 24시간 후에 정제하지 않은 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (5 내지 20 % 메탄올/디클로로메탄 + 1 % 암모니아)로 정제하고 에테르/메탄올 19:1로부터 염산염을 침전시켜, 백색 고체인 표제 화합물 (1.60 g)을 수득하였다.

MS (APCI+ ve) 419/421 (M+ H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.67(2H,s); 8.31(1H,t); 7.41(1H,d); 7.30-7.25(2H,m); 4.74(1H,t); 3.47(2H,q); 2.95-2.85(6H,m); 2.67(2H,t); 2.00-1.84(5H,m); 1.76(2H,quin); 1.63(6H,q); 1.52(6H,s).

약리학적 분석

벤조일벤조일 아데노신 트리포스페이트 (bbATP) 등의 특정 화합물들은 P2X₇ 수용체의 작동체로서 혈장막에서 포어 형성에 영향을 미치는 것으로 공지되어 있다 (문현 (Drug Development Research (1996), 37(3), p.126)). 그러므로, 에티듐 브로마이드 (형광 DNA 프로브)의 존재하에, bbATP를 사용하여 수용체를 활성화시키는 경우, 세포내 DNA에 결합한 에티듐브로마이드의 형광이 증가하는 것으로 관찰되었다. 형광의 증가는 P2X₇ 수용체 활성화의 척도로 사용될 수 있어서, P2X₇ 수용체에 대한 화합물의 영향을 정량할 수 있다.

이러한 방식으로, 실시예의 표제 화합물 각각을 P2X₇ 수용체에 대한 길항제 활성에 대해 시험했다. 예를 들어, 바닥이 편평한 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 시험하는 경우, 이 웰들에 10^{-4} M 에티듐브로마이드 함유 THP-1 세포 혼탁액 (2.5×10^6 세포/ml) 200 μ l를 포함하는 시험 용액 250 μ l, 10^{-5} M bbATP 함유 고칼륨 완충용액 25 μ l, 및 시험 화합물을 3×10^{-5} M로 함유하는 고칼륨 완충용액 25 μ l를 넣었다. 플레이트에 플라스틱 시트를 덮고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 그 다음, 플레이트를 퍼킨-엘머 (Perkin-Elmer) 형광 플레이트 판독기 (여기 520 nm, 방출 595 nm, 슬릿 폭: 여기의 경우 15 nm, 방출의 경우 20 nm)에서 판독했다. 비교를 위해서, bbATP (P2X₇ 수용체 작동제) 및 피리독살 5-포스페이트 (P2X₇ 수용체 길항제)를 별개의 대조구로 시험에 사용했다. 판독값을 얻어 bbATP 작동제 활성을 50% 감소시키는데 필요한 시험 화합물 농도의 마이너스 로그값인 pIC₅₀ 값을 각각의 시험 화합물에 대해 계산했다. 실시예의 화합물들 각각은 pIC₅₀ 값이 5.0을 초과하는 길항제 활성을 가짐이 입증되었다.