



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년11월21일
(11) 등록번호 10-0869722
(24) 등록일자 2008년11월14일

(51) Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7008242
(22) 출원일자 2003년06월19일
심사청구일자 2006년12월18일
번역문제출일자 2003년06월19일
(65) 공개번호 10-2003-0067714
(43) 공개일자 2003년08월14일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/015169
국제출원일자 2001년12월20일
(87) 국제공개번호 WO 2002/51841
국제공개일자 2002년07월04일
(30) 우선권주장
200003084 2000년12월22일 스페인(ES)

(56) 선행기술조사문헌

EP 0747355 A

전체 청구항 수 : 총 26 항

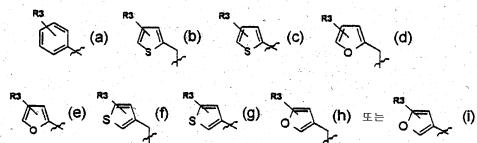
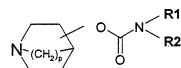
심사관 : 김범수

(54) 퀴누클리딘 카르바메이트 유도체 및 M3 길항제로서 그의사용

(57) 요 약

화학식 I의 카르바메이트 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염.

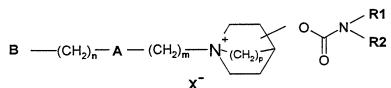
(화학식 I)



상기 식에서, R1은 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) 또는 (i)를 표시하고; R2는 벤질, 페네틸, 푸란-2-일메틸, 푸란-3-일메틸, 티오펜-2-일메틸 또는 티오펜-3-일메틸기 또는 3-8개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분기 알킬기, 3-8개 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 또는 3-6개 탄소 원자의 시클로알킬기를 표시하고; p는 1 또는 2이며, 아조나아비시클로 고리에서의 치환은 비대칭 탄소의 모든 가능한 입체배치를 포함하는 2, 3 또는 4 위치에 있을 수 있다.

약학적으로 허용되는 염은 화학식 II일 수 있다.

(화학식 II)

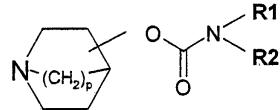


특허청구의 범위

청구항 1

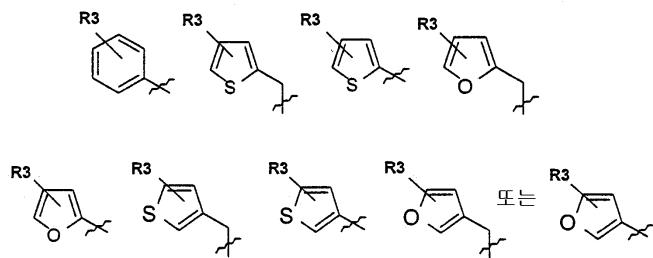
화학식 I의 카르바메이트 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염;

(화학식 I)



상기 식(I)에서,

R1은



를 표시하며;

R3은 수소 또는 할로겐 원자 또는 칙쇄 또는 분지쇄의 C1~C6 알킬기 또는 시아노기를 표시하고;

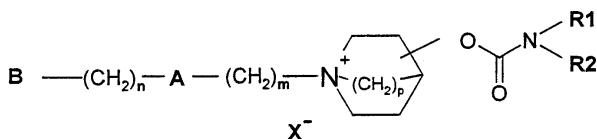
R2는 벤질, 폐네틸, 푸란-2-일메틸, 푸란-3-일메틸, 티오펜-2-일메틸 또는 티오펜-3-일메틸기 또는 칙쇄 또는 분지쇄의 C3~C8 알킬기, C3~C8 알케닐기, 또는 C3~C6 시클로알킬기를 표시하고;

p는 1 또는 2이고, 아자비시클로 고리에서의 치환은 비대칭 탄소의 모든 가능한 입체배치를 포함하는 2, 3 또는 4 위치에 있을 수 있다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 II로 표시된 것을 특징으로 하는 화합물;

(화학식 II)



상기 식(II)에서, R1, R2 및 p는 제 1 항에 정의된 바와 같고;

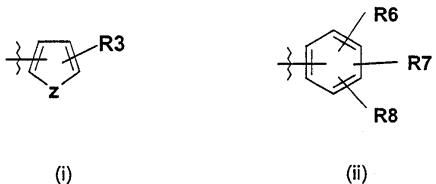
m은 0 내지 8의 정수이고;

A는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}_4-$, $-\text{CR}_4=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{NR}_4-$, 또는 $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ 기를 표시하며, 여기서

R4 및 R5는 각각 독립적으로 수소 원자, 칙쇄 또는 분지쇄 C1~C6 알킬기를 표시하거나, 또는 R4 및 R5는 함께 C3~C8 치환식 고리를 형성하고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

B는 수소 원자, C1~C6 알콕시기, C3~C6 시클로알킬기, $-\text{COOR}_4$ 또는 $-\text{OOCR}_4$ 를 표시하며, 여기서 R4는 상기 정의된 바와 같거나, 또는 시아노기, 나프탈레닐기, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈레닐기, 비페닐기, 또는 하기 식(i) 또는 (ii)의 기를 표시하며;



여기서, Z 는 0, N 또는 S를 표시하고;

R3은 제 1 항에 정의된 바와 같고;

R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 히드록시, 폐닐, -OR4, -SR4, -NR4R5, -NHCOR4, -CONR4R5, -CN, -NO₂, -COOR4 또는 -CF₃ 기 또는 직쇄 또는 분지쇄의 비치환 또는 치환 C1~C6 알킬기를 표시하며, 여기서 상기 치환 C1~C6 알킬기는 하나 이상의 히드록시기 또는 C1~C6 알콕시기로 치환된 알킬기이고;

여기서, R4 및 R5는 각각 독립적으로 수소 원자, 칙체 또는 분지쇄의 C1~C6 알킬기를 표시하거나, 또는 R4 및 R5는 함께 C3~C8 지화식 고리를 형성하거나; 또는

R6 및 R7은 함께 C5~C14 방향족 고리, C3~C8 지환식 고리 또는 3~10원 헤테로 고리를 형성하고;

\bar{X} 는 1가 또는 다가 산의 약학적으로 허용되는 음이온을 표시한다.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, p 는 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R1은 폐닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 티오펜-2-일메틸, 티에닐 또는 푸란-2-일메틸기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R2는 벤질, 티오펜-2-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-2-일메틸, 페네틸, 펜트-4-엔일, 펜틸, 부틸, 알릴 또는 시클로펜틸기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 2 항에 있어서, B는 수소 원자 또는 치환 또는 비치환 페닐, 피롤릴, 티에닐 또는 푸릴기, 또는 비페닐, 나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈레닐 또는 벤조[1,3]디옥소릴기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, B는 치환 또는 비치환 페닐기를 표시하고, R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 히드록실, 메틸, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$, 또는 $-\text{CF}_3$ 기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, B는 폐닐, 4-플루오로페닐 또는 3-히드록시페닐기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 2 항 또는 제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 0 또는 1이고; m 은 1 내지 6의 정수이고; A는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, m 은 1, 2 또는 3이고, A는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 또는 $-\text{O}-$ 기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 2 항 또는 제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m$ -은 3-페녹시프로필, 2-페녹시에틸, 3-페닐알릴, 페네틸, 3-페닐프로필, 3-(3-히드록시페녹시)프로필, 3-(4-플루오로페녹시)프로필, 3-티오펜-2-일프로필, 1-알릴 및 1-헵틸로부터 선택된 기를 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 2 항 또는 제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, X^- 는 클로라이드, 브로마이드, 또는 트리플루오로아세테이트 음이온을 표시하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 비시클로기는 3-위치에서 치환된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 3-위치의 치환기는 (R) 입체배치를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 단일 이성질체인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

벤질페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

벤질(4-플루오로페닐)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

벤질-p-톨릴카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

부틸페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

페닐티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

페네틸페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

펜틸페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

펜트-4-엔일페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

페닐티오펜-3-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

부틸티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

비스-티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

푸란-2-일메틸-2-티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

알릴티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

푸란-2-일메틸페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

비스-푸란-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

벤질페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-4-일 에스테르

벤질페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-4-일 에스테르

또는 약학적으로 허용되는 그것들의 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제 2 항에 있어서,

3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

1-알릴-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-페네틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일-프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

1-알릴-3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-플루오로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

1-(2-페녹시-에틸)-3-(R)-(페닐-티오펜-2-일메틸-카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

1-알릴-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

1-헵틸-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

1-알릴-3-(R)-(페닐-티오펜-3-일메틸-카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

1-(2-페녹시에틸)-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

1-알릴-3-(R)(알릴티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

3-(R)(시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

3-(R)(푸란-2-일메틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트 또는

1-알릴-3-(R)(비스-푸란-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트인 것을 특징으로 하는 화합물.

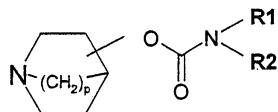
청구항 18

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 35 미만의 무스카린 M3 수용체에 대한 IC₅₀ 값(nM)을 가지는 것을 특징으로 화합물.

청구항 19

화학식 I의 카르바메이트의 제조 방법으로서,

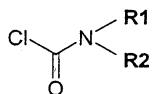
(화학식 I)



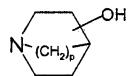
(상기 식(I)에서, R1, R2 및 p는 제 1 항에 정의된 바와 같다)

화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법;

(화학식 III)



(화학식 IV)

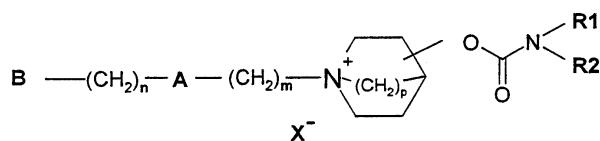


(상기 식에서, 화학식 III 및 화학식 IV의 R1, R2 및 p는 제 1 항에 정의된 바와 같다).

청구항 20

화학식 II의 염의 제조 방법으로서;

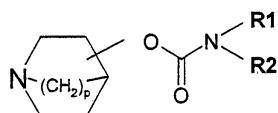
(화학식 II)



(상기 식(II)에서, R1, R2, p, m, n, A, B 및 X는 제 1 항 또는 제 2 항에 정의된 바와 같다),

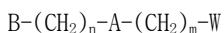
화학식 I의 화합물의 아조니아비시클로 고리의 질소 원자를 화학식 VI의 알킬화제를 사용하여 4차화하는 단계를 포함하는 방법;

(화학식 I)



(상기 식(I)에서, R1, R2 및 p는 제 1 항에 정의된 바와 같다)

(화학식 VI)



(상기 식(IV)에서, m, n, A 및 B는 상기 정의된 바와 같고, W는 이탈기를 표시한다).

청구항 21

제 20 항에 있어서, W는 일가 또는 다가 산의 약학적으로 허용되는 음이온인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 20 항에 있어서, W는 클로라이드, 브로마이드 또는 트리플루오로아세테이트 음이온인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 20 항에 있어서, 결과의 반응 혼합물을 고체상 추출에 의해 정제하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 제 1 항 또는 제 2 항에 따르는 화합물을 포함하는 만성폐쇄폐질환(COPD), 기관지염, 기관지 과다반응, 천식, 기침, 비염, 요실금, 빈뇨증, 신경탓 또는 불안정 방광, 방광연축, 만성 방광염, 과민성 대장증후군, 연축결장염, 계실염 또는 소화궤양의 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 25

제 1 항 또는 제 2 항에 따르는 화합물을 활성성분으로 포함하는 만성폐쇄폐질환(COPD), 기관지염, 기관지 과다반응, 천식, 기침, 비염, 요실금, 빈뇨증, 신경탓 또는 불안정 방광, 방광연축, 만성 방광염, 과민성 대장증후군, 연축결장염, 계실염 또는 소화궤양의 치료를 위한 의약.

청구항 26

만성폐쇄폐질환(COPD), 기관지염, 기관지 과다반응, 천식, 기침 또는 비염의 치료에서 동시, 개별 또는 연속 사용을 위한,

(i) 제 1 항 또는 제 2 항에 따르는 화합물; 및

(ii) β_2 -작용제(β_2 -agonist), 스테로이드, 항알레르기약, 포스포디에스테라제 IV 억제제 및 류코트리엔 D4(LTD4) 길항제에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 조합 생성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

명세서**기술분야**

<1> 본 발명은 신규한 치료적으로 유용한 퀴누클리딘 카르바메이트 유도체, 그의 제조 방법 및 그것을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 발명에 따르는 신규한 구조는 강하고 오랜 지속 효과를 갖는 항무스카린제이다. 구체적으로, 이들 화합물은 무스카린 M3 수용체에 대한 높은 친화성을 나타낸다. 무스카린 수용체의 이런 아형은 샘 및 평활근에 존재하며, 샘분비 및 내장 평활근 수축에 대한 부교감신경 계통의 흥분 효과를 매개한다(H. P. Rang 등, 약학, 제6과 콜린성 전달, Churchill Livingstone, New York, 1995).

<3> 따라서, M3 길항제가 증가된 부교감신경 톤, 과도한 샘분비 또는 평활근 수축을 특징으로 하는 질환의 치료에 유용하다고 알려져 있다(R. M. Eglen 및 S. S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

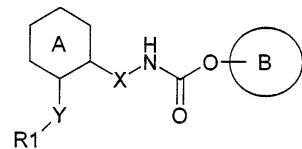
<4> 이런 종류의 질환의 예들은 만성폐쇄폐질환(COPD), 기관지염, 기관지 과다반응, 천식, 기침 및 비염과 같은 호흡기 장애; 요실금, 빈뇨증, 신경탓 또는 불안정 방광, 방광연축 및 만성 방광염과 같은 비뇨기 장애; 과민성 대장증후군, 연축결장염, 계실염 및 소화궤양과 같은 위장 장애; 및 미주신경 유발성 동서맥과 같은 심혈관 장애이다(굿맨 앤 길맨의 치료제의 약학적 기초 10판, 제7과 무스카린 수용체 작용제 및 길항제, McGraw Hill,

New York, 2001).

<5> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 통상 이를 질환의 치료에 효과적이라고 간주된 다른 약물과 공동으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 그것들은 호흡기 질환의 치료에서 동시, 개별 또는 연속 사용을 위한 β_2 -작용제, 스테로이드, 항알레르기약, 포스포디에스테라제 IV 억제제 및/또는 류코트리엔 D4(LTD4) 길항제와 조합하여 투여될 수 있다. 청구된 화합물은 β_2 -작용제, 스테로이드, 항알레르기약 또는 포스포디에스테라제 IV 억제제와 함께 상술된 호흡기 질환의 치료에 유용하다.

<6> 관련된 구조를 갖는 화합물들이 몇몇 환자에서 항-연축성 및 항-콜린성 제제로서 설명되었다.

<7> 예를 들어, 특히 출원 EP 747,355에 카르바메이트 유도체가 설명되는데, 이것은 하기 식으로 표시된다.



<8>

상기 식에서, 각 기호는 다음의 의미를 가진다:

<10> A 고리는 벤젠 또는 피리딘 고리이고,

<11> 고리는 질소-함유 포화 헤테로환으로서 질소 원자 상에 치환기를 가질 수 있으며 교차결합을 가질 수 있고,

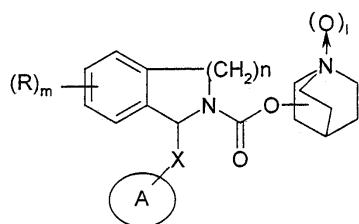
<12> R1은 치환기를 가질 수 있는 폐닐기, 3-8개 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 시클로알케닐기 또는 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로환 기이고,

<13> X는 단일 결합 또는 메틸렌기이고,

<14> Y는 단일 결합, 카르보닐기, 히드록실기로 치환될 수 있는 메틸렌기 또는 식 $-S(O)_l$ 로 표시된 기이며, l은 0-2의 정수이다.

<15> 이들 화합물은 그것들이 항상 카르바메이트 결합의 질소 상에 수소를 가지므로, 그것들의 구조적 특징들에 관해 본 발명의 화합물과 분명히 다르다.

<16> 이에 더하여, 또 다른 특허 출원 EP 801,067은 하기 식으로 표시되는 화합물을 개시한다.



<17>

상기 식에서,

<19> 는 아릴기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기 또는 헤테로아릴기이고,

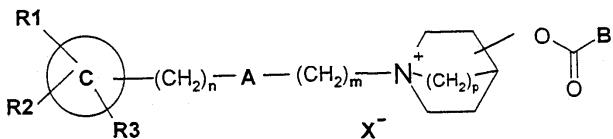
<20> X는 단일 결합 또는 메틸렌기이고,

<21> l은 0 또는 1이고,

<22> n은 1 또는 2의 정수이다.

<23> 이들 화합물도 또한 카르바메이트기의 질소가 고리 구조에 포함되기 때문에 본 발명에서 청구된 화합물과 다르다.

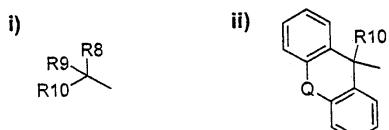
<24> WO 01/04118에는 하기 식을 갖는 화합물이 개시된다.



<25>

<26> 상기 식에서,

<27> B는 하기 식 (i) 또는 (ii)의 기이고,



<28>

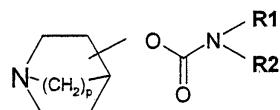
<29> A, , R1, R2, R3, m, n, p, X-, Q, R8, R9 및 R10은 인용된 출원의 청구범위 제1항에 정의된다.

발명의 상세한 설명

<30> 본 발명은 무스카린 M3 수용체에서 강한 길항 활성을 가진 퀴누클리딘 카르바메이트 유도체이며, 화학식 I에 설명된 화학적 구조를 가지거나 또는 화학식 II의 염을 포함하는 그것의 약학적으로 허용되는 염인 신규한 화합물을 제공한다.

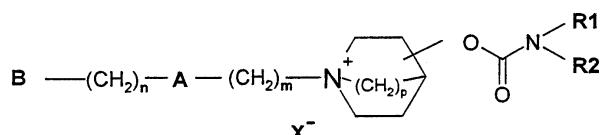
<31> 화학식 I은 하기 일반적 구조의 카르바메이트로 표시되며, 이것은 4차화되어 화학식 I의 카르바메이트의 약학적으로 허용되는 염, 특히 화학식 II의 염을 제공할 수 있다:

화학식 I



<32>

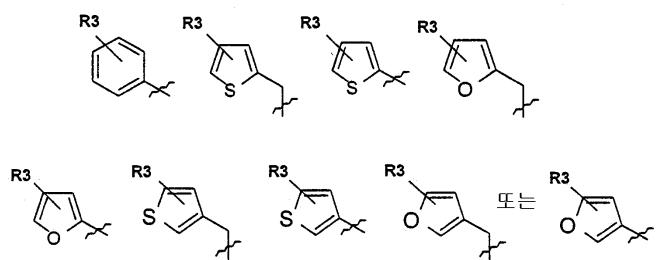
화학식 II



<33>

<34> 상기 식에서,

<35> R1은 하기 구조들을 나타내며,



<36>

<37> 여기서, R3은 수소 또는 할로겐 원자, 또는 칙쇄 또는 분기 저급 알킬기 또는 시아노기를 표시하고;

<38> R2는 벤질, 페네틸, 푸란-2-일메틸, 푸란-3-일메틸, 티오펜-2-일메틸, 또는 티오펜-3-일메틸기, 또는 3-8개 탄

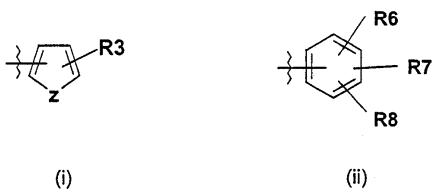
소 원자를 갖는 칙새 또는 분기 알킬기, 3-8개 탄소 원자를 갖는 알케닐기, 또는 3-6개 탄소 원자의 시클로알킬기를 표시하고;

<39> p 는 1 또는 2이며, 비시클로 고리에서의 치환은 비대칭 탄소의 모든 가능한 입체배치를 포함하는 2, 3 또는 4 위치에 있을 수 있고;

<40> m 은 0 내지 8의 정수이고;

<41> A는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}_4-$, $-\text{CR}_4=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, S_2O_2 , $-\text{NR}_4-$, 또는 $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ 기이며, 여기서 R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자, 칙쇄 또는 분기 저급 알킬기를 표시하거나, 또는 R_4 및 R_5 는 함께 지환식 고리를 형성하고;

<43> B는 수소 원자, 알콕시기, 시클로알킬기, -COOR₄ 또는 -OOCR₄를 표시하며, 여기서 R₄는 상기 정의된 바와 같거나, 또는 시아노기, 나프탈레닐기, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐기, 비페닐기 또는 하기 식 (i) 또는 (ii)의 기이며,



44

여기서, Z는 0, N 또는 S를 표시하고;

<46>

R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 히드록시기, 페닐기, -OR4, -SR4, -NR4R5, -NHCOR4, -CONR4R5, -CN, -NO₂, -COOR4 또는 -CF₃ 또는 직쇄 또는 분기, 치환 또는 비치환 저급 알킬기를 표시하며, 여기서 R4 및 R5는 각각 독립적으로 수소 원자, 직쇄 또는 분기 저급 알킬기를 표시하거나, 또는 R4 및 R5는 함께 치환식 고리를 형성하거나; 또는

<48> R6 및 R7은 함께 방향족, 지환식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

<49> \bar{X} 는 1가 또는 다가 산의 약학적으로 허용되는 음이온을 표시한다.

<50> 화학식 II로 표시된 것들을 포함하여 본 발명의 4차 암모늄 화합물에서, 음이온(X^-)의 당량은 N 원자의 양전하에 관련된다. X^- 는 여러 미네랄산의 음이온, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드, 요디드, 숤페이트, 니트레이트, 포스페이트, 또는 유기산의 음이온, 예를 들어 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레이이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만넬레이트, 메탄술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트일 수 있다. 바람직하게, X^- 는 클로라이드, 브로마이드, 요디드, 숤페이트, 니트레이트, 아세테이트, 말레이이트, 옥살레이트 또는 숙시네이트로부터 선택된 음이온이다. 더 바람직하게, X^- 는 클로라이드, 브로마이드, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄술포네이트이다.

<51> 본원에 언급된 저급 알킬기 및 부분은 다르게 명시되지 않는다면 1-6개 탄소 원자, 바람직하게는 1-4개 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분기 알킬기이다. 바람직한 저급 알킬기 및 부분은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸 및 t-부틸을 포함한다. R2기에 존재하는 것들과 같은, 본원에 언급된 3-8개 탄소를 갖는 알킬기는 n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함한다.

<52> 본원에 언급된 선택적으로 치환된 소급 알킬기는 상기 언급된 1-6개, 바람직하게는 1-4개 탄소 원자를 함유하는
직쇄 또는 분기 알킬기를 포함하며, 이것은 치환되지 않거나 또는 어떤 위치에서 1개 이상의 치환기, 예를 들어
1, 2 또는 3개 치환기에 의해 치환될 수 있다. 2개 이상의 치환기가 존재할 때, 각 치환기는 동일하거나 또는
상이할 수 있다. 치환기(들)은 전형적으로 히드록시 또는 알콕시기이다.

<53> R2 기에 존재하는 것들과 같은, 본원에 언급된 3-8개 탄소 원자를 갖는 알케닐기는 직쇄 또는 분기 프로페닐,

부테닐, 펜테닐, 헥테닐 또는 옥테닐과 같은 직쇄 또는 분기 기이다. 알케닐기에는 카르바메이트기와 관련된 말단 결합과 같은 어떤 위치에 이중 결합이 있을 수 있다.

<54> B기에 존재하는 것들과 같은, 본원에 언급된 알콕시기는 전형적으로 1-6개 탄소 원자, 바람직하게는 1-4개 탄소 원자를 함유하고 분기 또는 직쇄 탄화수소 사슬을 갖는 저급 알콕시기이다. 바람직한 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로록시, i-프로록시, n-부톡시, sec-부톡시 및 t-부톡시를 포함한다.

<55> 본원에 언급된 시클로알킬기 및 지환식 기는 다르게 명시되지 않는다면 전형적으로 3-8개 탄소 원자, 바람직하게는 3-6개 탄소 원자를 함유한다. 3-6개 탄소 원자의 시클로알킬기 및 지환식 고리는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

<56> R6 및 R7과 관련하여 언급된 방향족 고리는 전형적으로 5-14개, 바람직하게는 5-10개 탄소 원자를 함유한다. 방향족기의 예는 시클로펜타디에닐, 페닐 및 나프탈레닐을 포함한다.

<57> R6 및 R7과 관련하여 언급된 헤테로환 고리는 전형적으로 N, S 및 O로부터 선택된 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하는 3-10원 고리, 예를 들어 5- 또는 6-원 고리이다. 전형적으로, 1, 2, 3 또는 4개 헤테로 원자가 존재하며, 1 또는 2개 헤테로 원자가 바람직하다. 헤테로환 고리의 예는 피페리딜, 피롤리딜, 아제티디닐, 아지리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 퀴누클리디닐, 트리아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 및 티에닐을 포함한다.

<58> 본원에 사용된 할로겐 원자는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 포함하며, 전형적으로는 불소, 염소 또는 브롬 원자이다.

<59> 화학식 I로 표시된 본 발명의 화합물 및 화학식 II로 표시된 것들과 같은 그것의 염은 1개 이상의 비대칭 탄소를 가질 수 있으며 모든 가능한 입체이성질체를 포함한다. 단일 이성질체 및 이성질체들의 혼합물은 본 발명 범위 내이다.

<60> 화학식 I의 바람직한 카르바메이트는 R1이 치환되지 않은(즉, R3이 수소인) 페닐, 티오펜-2-일메틸, 티에닐 또는 푸란-2-일메틸기인 것들이다. 그러나 R1이 수소 이외의 다른 R3 기로 치환된다면, 치환기는 2, 3, 4, 5 위치에, 또는 R1이 페닐이라면 6 위치에 있을 수 있다. R1이 페닐일 때, 치환기는 바람직하게 고리의 4 위치에 있다. 치환기 R3은 바람직하게 수소, 할로겐 또는 저급 알킬이며, 바람직하게 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 에틸이고, 특히 바람직하게 수소, 불소 또는 메틸이다. 치환된 R1 기의 예는 할로-페닐, 할로-티오펜-2-일메틸, 할로-티에닐, 할로-푸란-2-일메틸, (C₁₋₄ 알킬)-페닐, (C₁₋₄ 알킬)-티오펜-2-일메틸, (C₁₋₄ 알킬)-티에닐 또는 (C₁₋₄ 알킬)-푸란-2-일메틸을 포함한다. 구체적인 예는 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 4-클로로페닐, 4-에틸페닐, 3-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-에틸페닐, 플루오로티오펜-2-일메틸, 플루오로티에닐 및 플루오로푸란-2-일메틸을 포함한다. 특히 바람직한 R1 기는 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 티오펜-2-일메틸, 티에닐 및 푸란-2-일메틸을 포함한다.

<61> 바람직한 R2기는 벤질, 티오펜-2-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-2-일메틸, 페네틸, 펜트-4-엔일, 펜틸, 부틸, 알릴 또는 시클로펜틸을 포함한다.

<62> 화학식 I에서 바람직한 -NR1R2기는 -N(벤질)(페닐); -N(벤질)(4-플루오로페닐); -N(벤질)(p-톨릴페닐); -N(부틸)(페닐); -N(페닐)(티오펜-2-일메틸); -N(페네틸)(페닐); -N(펜틸)(페닐); -N(펜트-4-엔일)(페닐); -N(페닐)(티오펜-3-일메틸); -N(부틸)(티오펜-2-일메틸); -N-비스티오펜-2-일메틸; -N(푸란-2-일메틸)(티오펜-2-일메틸); -N(알릴)(티오펜-2-일메틸); -N(시클로펜틸)(티오펜-2-일메틸); -N(푸란-2-일메틸)(페닐) 및 -N-비스푸란-2-일메틸 기들을 포함한다.

<63> p는 바람직하게 2이다. 아자비시클로[2.2.2]옥탄에서 치환은 바람직하게 3 위치에 있다. 치환된 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 입체배치, 바람직하게는 (R) 입체배치를 가질 수 있다.

<64> 하기 화학식 I의 화합물들은 본 발명을 예시하려는 의도이며 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

<65> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<66> 벤질(4-플루오로페닐)카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

- <67> 벤질-p-톨릴카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <68> 부틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <69> 페닐티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <70> 페네틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <71> 펜틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <72> 펜트-4-엔일페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <73> 페닐티오펜-3-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <74> 부틸티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <75> 비스-티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <76> 푸란-2-일메틸-2-티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <77> 알릴티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <78> 시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <79> 푸란-2-일메틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <80> 비스-푸란-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르
- <81> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-4-일 에스테르
- <82> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-4-일 에스테르
- <83> 및 약학적으로 허용되는 그것들의 염.
- <84> 화학식 II의 바람직한 염은 상기 화학식 I에 관한 R1, R2, -NR1R2 및 p에 대한 바람직한 정의 및 아조니아비시클로 고리 상의 동일한 위치 및 입체배치의 치환기를 갖는 것들이다.
- <85> 더 나아가서, B가 수소 원자 또는 치환 또는 비치환 페닐, 피롤릴, 티에닐 또는 푸릴기, 또는 비페닐, 나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈레닐 또는 벤조[1,3]디옥소릴기를 표시하는 것이 바람직하며, 특히 치환 또는 비치환 페닐 또는 티에닐기, 예를 들어 2-티에닐기 또는 3-티에닐기, 특히 2-티에닐기가 바람직하다.
- <86> 티에닐, 피롤릴 또는 푸릴기는 치환되지 않거나 또는 상기 정의된 R3 기로 치환될 수 있다. 치환기는 고리 상의 2, 3, 4 또는 5 위치에 있을 수 있다.
- <87> 페닐기는 치환되지 않거나 또는 1, 2 또는 3개 기(R6 내지 R8)로 치환될 수 있으며 이것은 고리 상의 어떤 위치에도 있을 수 있다. 전형적으로, 그것은 치환되지 않거나 또는 예를 들어 2, 3 또는 4 위치에서 1개 기로 치환될 수 있다. 바람직하게, 치환기 R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 히드록실, 메틸, tert-부틸, -CH₂OH, 3-히드록시프로필, -OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe, 또는 -CF₃ 기를 표시하거나, 또는 R6 및 R7은 함께 페닐 또는 티아졸릴 고리와 같은 5- 또는 6-원 고리를 형성한다. 더 바람직하게, R6, R7 및 R8은 수소 또는 할로겐 원자, 또는 히드록실, 메틸, -CH₂OH, OMe, -NMe₂, -NHCOMe, -CONH₂, -CN, -NO₂, -COOMe, 또는 -CF₃ 기, 특히 수소 원자, 히드록시기 또는 할로겐 원자를 표시하며, 여기서 할로겐 원자는 바람직하게 불소이다. B를 표시할 수 있는 치환된 페닐기의 예는 o-, m- 및 p-톨릴을 포함한 톨릴, 3-시아노페닐, 2-, 3- 및 4-히드록시페닐, 2-, 3- 및 4-플루오로페닐 및 벤조티아졸릴이다. B는 특히 바람직하게 페닐, 4-플루오로페닐 또는 3-히드록시페닐기이다.
- <88> 전형적으로, n은 0 또는 1이고, m은 1 내지 6의 정수, 특히 1, 2 또는 3이고, A는 -CH₂- , -CH=CH- , -CO- , -NMe- , -O- 또는 -S- 기, 특히 -CH₂- , -CH=CH- , 또는 -O- 기를 표시한다. 적합한 기의 예는 -(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-로서, 메틸렌, 에틸렌, 알릴렌, n-프로필렌, i-프로필렌, 부틸렌, 4-메틸 펜트-3-에닐렌, 헵틸렌, 에틸렌옥시, 프로필렌옥시, 부틸렌옥시, 술파노일프로필렌, 메틸아미노프로필렌 및 4-옥소부틸렌을 포함하며, 메틸렌, 에틸렌, 알릴렌, n-프로필렌, 헵틸렌, 에틸렌옥시 또는 프로필렌옥시가 바람직하다.
- <89> 화학식 II의 가장 바람직한 염은 아조니아비시클로기가 질소 원자 상에서 3-페녹시프로필, 2-페녹시에틸, 3-페

닐알릴, 페네틸, 4-페닐부틸, 3-페닐프로필, 3-[2-히드록시페녹시]프로필, 3-[4-플루오로페녹시]프로필, 2-벤질옥시에틸, 3-피롤-1-일프로필, 2-티엔-2-일에틸, 3-티엔-2-일프로필, 3-페닐아미노프로필, 3-(메틸페닐아미노)프로필, 3-페닐슬판일프로필, 3-o-톨릴옥시프로필, 3-(2,4,6-트리메틸페녹시)프로필, 3-(2-tert-부틸-6-메틸페녹시)프로필, 3-(비페닐-4-일옥시)프로필, 3-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일옥시)-프로필, 3-(나프탈렌-2-일옥시)프로필, 3-(나프탈렌-1-일옥시)프로필, 3-(2-클로로페녹시)프로필, 3-(2,4-디플루오로페녹시)프로필, 3-(3-트리플루오로메틸페녹시)프로필, 3-(3-시아노페녹시)프로필, 3-(4-시아노페녹시)프로필, 3-(3-메톡시페녹시)프로필, 3-(4-메톡시페녹시)프로필, 3-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)프로필, 3-(2-카르바모일페녹시)프로필, 3-(3-디메틸아미노페녹시)프로필, 3-(4-니트로페녹시)프로필, 3-(3-니트로페녹시)프로필, 3-(4-아세틸아미노페녹시)프로필, 3-(3-메톡시카르보닐페녹시)프로필, 3-[4-(3-히드록시프로필)페녹시]프로필, 3-(2-히드록시메틸페녹시)프로필, 3-(3-히드록시메틸페녹시)프로필, 3-(4-히드록시메틸페녹시)프로필, 3-(2-히드록시페녹시)프로필, 3-(4-히드록시페녹시)프로필, 3-(3-히드록시페녹시)프로필, 4-옥소-4-티엔-2-일부틸, 3-(1-메틸-[1H]-이미다졸-2-일술파닐)프로필, 3-(벤조티아졸-2-일옥시)프로필, 3-벤질옥시프로필, 6-(4-페닐부톡시)헥실, 4-페녹시부틸 또는 2-벤질옥시에틸 기로 치환된 것들이다. 특히 바람직 하 염은 아조니아비시클로기가 질소 원자 상에서 3-페녹시프로필, 2-페녹시에틸, 3-페닐알릴, 페네틸, 3-페닐프로필, 3-(3-히드록시페녹시)프로필, 3-(4-플루오로페녹시)프로필, 3-티오펜-2-일프로필, 1-알릴 또는 1-헵틸기로 치환될 것들이다.

- <90> 하기 화학식 II의 염들은 본 발명을 예시하려는 의도이며 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.
- <91> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <92> 1-알릴-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <93> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-페네틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <94> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일-프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <95> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <96> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <97> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <98> 1-알릴-3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <99> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <100> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <101> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-플루오로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <102> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <103> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <104> 3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <105> 1-(2-페녹시-에틸)-3-(R)-(페닐-티오펜-2-일메틸-카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <106> 1-알릴-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <107> 3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <108> 1-헵틸-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <109> 1-알릴-3-(R)-(페닐-티오펜-3-일메틸-카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <110> 3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <111> 1-(2-페녹시에틸)-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <112> 3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <113> 3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

이드

1-알릴-3-(R)(알릴티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥坦; 트리플루오로아세테이트

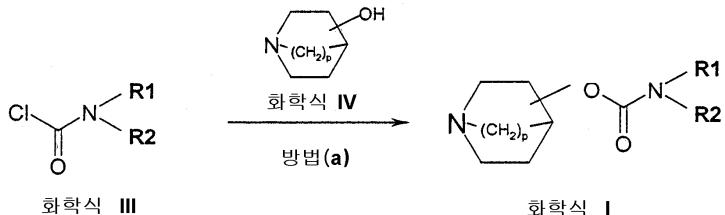
3-(R)(시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

3-(R)(푸란-2-일메틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

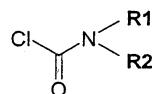
1-알릴-3-(R)(비스-푸란-2-일메틸카르바도일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

또한, 본 발명은 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

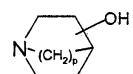
화학식 I의 화합물을 하기 반응식에 예시되고 실험 섹션에서 상세히 설명된 방법 (a)에 의해 제조될 수 있다.



화학식 III

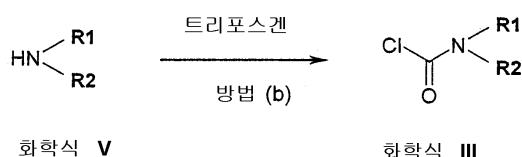


학습 IV



화학식 I, III 및 IV에서 R_1 , R_2 및 n 는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 III의 화합물을 문헌에 설명된 표준 밤별 (b)에 따라서 삼용하는 2차 아미으로부터 제조될 수 있다.



화학식 V

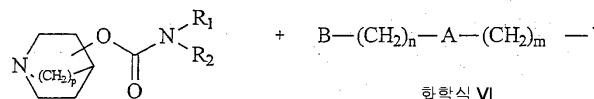


시판되지 않는 화학식 V의 아민은 표준 방법에 따라서 합성 제조되었다. 예를 들어, R1이 티오펜-2-일메틸이고 R2가 상기 정의된 바와 같은 아민이 환원성 알킬화에 의해 얻어졌다. 상응하는 알데히드가 상응하는 1차 아민으로 처리되어 이민을 형성하고, 이것이 나트륨 보로히드리드로 환원되어 2차 아민이 얻어진다.

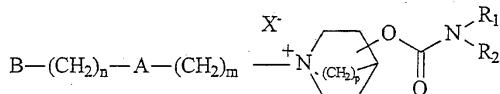
화학식 I의 카르바메이트는 본 분야에 공지된 방법에 의해 약학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 전형적으로, 화학식 I의 카르바메이트는 푸마르산, 숙신산 또는 염산과 같은 무기 또는 유기산으로 처리된다.

화학식 II의 4차 암모늄 유도체는 화학식 VI의 알킬화제를 화학식 I의 화합물과 반응시킴에 의해 제조될 수 있다.

다. 화학식 I, 화학식 II 및 화학식 VI에서, R1, R2, A, B, X, n, m 및 p는 상기 정의된 바와 같다.



화학식 I
방법
(c) 및 (d)



<130>

화학식 VI

<131> $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-W$

<132> 화학식 VI에서, W는 상기 정의된 X 기와 같은 어떤 적합한 이탈기를 표시한다. 바람직하게, W는 X 기를 표시한다.

<133> 이 알킬화 반응은 하기 설명된 2가지의 상이한 실험 과정 (c) 및 (d)에 의해 수행될 수 있다. 특히 방법 (d)는 고체상 추출법을 사용하는 새로운 실험 과정을 제공하는데, 이것은 몇가지 화합물의 병행 제조를 허락한다. W가 X 이외의 다른 기를 표시한다면, 화학식 II의 4차 암모늄염은 표준 방법에 따라서 교환 반응을 수행하여 음이온 W-를 원하는 음이온 X-로 대체함에 의해 방법 (c) 또는 (d)의 생성물로부터 제조된다.

<134> 방법 (c) 및 (d)는 실험 섹션에 설명된다. 화학식 VI의 화합물은 시판되지 않으며 표준 방법에 따른 합성에 의해 제조되었다. 예를 들어, n이 0이고 A가 -O-, -S- 또는 -NR4(여기서, R4는 상기 정의된 바와 같다)인 화합물은 상응하는 방향족 유도체 또는 그것의 칼륨염과 식 Y-(CH2)m-X의 알킬화제를 반응시켜서 얻어졌으며, 여기서 X는 할로겐일 수 있고, Y는 할로겐 또는 슬포네이트 에스테르일 수 있다. 다른 예들에서, n이 1 이상인 화학식 VI의 화합물은 공지된 방법에 의해 화학식 VII의 상응하는 알콜 유도체로부터 합성되었다.

화학식 VII

<135> $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-OH$

<136> 화학식 IV의 화합물은

<137> WO 93/15080에 설명된 4-히드록시-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄

<138> Grob, C. A. 등, Helv. Chim. Acta(1958), 41, 1184-1190에 설명된 4-히드록시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄,

<139> Ringdahl, R., Acta Pharm Suec.(1979), 16, 281-283에 설명되고 CU Chemie Uetikon GmbH로부터 구입할 수 있는 3(R)-히드록시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄 또는 3(S)-히드록시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄

<140> 일 수 있다.

<141> 제조된 화합물의 구조는 1H -NMR 및 MS로 확인하였다. NMR은 Varian 300MHz 기기를 사용하여 기록하였고, 화학적 이동은 내부기준인 테트라메틸실란으로부터의 ppm(δ)으로서 표현한다. 순도는 Waters 기기 상에서 역상 크로마토그래피를 사용한 HPLC에 의해 측정하였는데, 95% 이상의 값이 얻어졌다. 분자 이온은 Hewlett Packard 기기 상에서 전자분무 이온화 질량분광기에 의해 얻었다. HPLC-MS 실험은 Gilson 기기 상에서 수행하였는데 여기에 바이너리 펌프(Gilson 피스톤 펌프 321); 진공 가스제거기(Gilson 864); 인젝터-마찰-수집기(Gilson 액체 헨들러 215); 분석용 및 제조용의 2개 주입 모듈(Gilson 819); 밸브(Gilson Valvemate 7000); 1/1000 스플릿터(LC 팩키징에 의한 Acurate); 메이크업 펌프(Gilson 307); 다이오드 어레이 검출기(Gilson 170) 및 MS 검출기(Thermoquest Finnigan aQa, ES 및 APCI 이온화 방식을 사용하는 4중극자 질량분광계)가 장착된다. HPLC-MS

기기는 IBM PC에 의해 제어하였다.

실시예

<142> 방법 (a)

<143> 실시예 54

부틸페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3(R)일 에스테르의 제조

나트륨 0.65g(28.50mmol)을 건조 톨루엔 70m1에 가했다. 혼탁액을 격렬하게 교반하면서 환류시켰다. 나트륨이 모두 녹았을 때, (R)-3-히드록시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄 3.60g(28.30mmol)을 가하고 2시간 동안 교반을 계속하고, 이 때까지 나트륨이 모두 반응하여 알콜레이트가 형성되었다. 다음에, 톨루엔 30m1에 용해된 염화 페닐부틸카르바밀 6.00g(28.30mmol)을 서서히 가했다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 후 반응물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 혼탁액을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 에테르를 잔류물에 가하고 10분간 교반했다. 혼탁액을 여과하고 여과물을 진공에서 농축하여 갈색 오일 7.18g을 얻었다. 이 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/에탄올/암모니아 140:8:1)로 정제하여 순수한 생성물 1.78g(5.89mmol)(22%)을 얻었고, 구조를 $^1\text{H-NMR}$ 로 확인했다.

<146> 300MHz, CDCl_3 : δ 0.9(m, 3H), 1.3(m, 4H), 1.5(m, 4H), 1.9(s, 1H), 2.7(m, 5H), 3.2(m, 1H), 3.7(m, 2H), 4.7(m, 1H), 7.2-7.4(m, 5H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 303.

<147> 실시예 150

시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르의 제조

나트륨 0.57g(24.59mmol)을 건조 톨루엔 70m1에 가했다. 혼탁액을 격렬하게 교반하면서 환류시켰다. 나트륨이 모두 녹았을 때, (R)-3-히드록시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄 3.11g(24.42mmol)을 가하여 2시간 동안 교반하고, 이 때까지 나트륨이 모두 반응하여 알콜레이트가 형성되었다. 다음에, 톨루엔 30m1에 용해된 염화 시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르바밀 4.96g(20.35mmol)을 서서히 가했다. 이 혼합물을 5시간 동안 환류시킨 후 반응물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 혼탁액을 여과하고 여과물을 물로 세척했다. 유기층을 20% HCl 로 추출하고, 수성층을 8N NaOH 로 염기성화하여 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 증발시켰다. 얻어진 오일(4.50g)을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름/에탄올/암모니아 225:8:1)로 정제하여 2.25g(6.73mmol)(33%)의 순수한 생성물을 얻었고, 구조를 $^1\text{H-NMR}$ 로 확인했다.

<150> 300MHz, (DMSO-d_6): δ 1.20-1.40(m, 1H), 1.45-1.72(m, 11H), 1.89(bs, 1H), 2.45-2.62(m, 5H), 3.03-3.10(m, 1H), 4.22(bs, 1H), 4.50-4.63(m, 3H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.38(m, 1H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 335.

<151> 실시예 159

<152> 벤질페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-4-일 에스테르의 제조

질소하의 2-목 플라스크에 THF 3m1 및 4-히드록시-1-아자비시클로[2.2.1]헵탄 150mg(1.33mmol)을 두었다. 혼탁액을 -60°C 까지 냉각하고, LDA 0.7m1(1.46 mmol)을 적가했다. 첨가 후 온도를 0°C 까지 높이고, 2시간 동안 그대로 유지했다. THF 2m1에 용해된 염화 벤질페닐카르바밀 295mg(1.20mmol)의 용액을 30분에서 가했다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온하고 18시간 동안 교반했다. 혼탁액을 여과하고 여과물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄 및 물로 추출했다. 유기층을 2N HCl 로 추출하고, 수성층을 8N NaOH 로 염기성화하여 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 증발시켰다. HPLC-MS로 얻어진 오일(162mg)을 정제하여 포르미에이트로서 4.86mg(0.015mmol)(1.3%)의 순수한 생성물을 얻었고, 구조를 $^1\text{H-NMR}$ 로 확인했다.

<154> 300MHz, (DMSO-d_6): δ 1.86(m, 4H), 2.65(s, 2H), 2.77(bs, 2H), 3.03(bs, 2H), 4.84(s, 2H), 7.14-7.32(m, 10H), 8.19(s, 1H); $\text{MS}[\text{M}-\text{HCOO}]^+$: 323.

<155> 방법 (b)

<156> 화학식 III의 염화 카르바모일을 하기 문헌에 설명된 과정에 따라서 제조했다: M. Saraswati 등, Drug Development Research (1994), 31, 142-146; G. M. Shutske 등, J. Heterocycl. Chem. (1990), 27, 1617; GB

1246606; US 2762796.

<157> 실시예 I-1

염화 부틸페닐카르바밀의 제조

10°C로 냉각된 염화메틸렌 50m1에 용해된 부틸페닐아민 6.72g(45mmol)의 용액에 염화메틸렌 40m1 중의 트리포스겐 6.67g(22.5mmol)을 교반하면서 서서히 가했다. 반응물을 실온에서 27시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 n-헥산으로 2회 추출했다. 유기 용액을 진공에서 농축하여 9.11g(43.03mmol)의 황색 오일 (96%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.9(m, 3H), 1.3(m, 2H), 1.6(m, 2H), 3.7(m, 2H), 7.2-7.4(m, 5H).

<160> 실시예 I-2

염화 시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르바밀의 제조

10°C에서 염화메틸렌 40m1에 용해된 5.0g(27.58mmol)의 시클로펜틸티오펜-2-일메틸아민의 용액에 염화메틸렌 35m1 중의 트리포스겐 4.09g(13.79mmol)을 교반하면서 서서히 가했다. 반응물을 실온에서 64시간 동안 계속 교반하였고, 실온에서 4시간 및 25시간 더 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 n-헥산으로 추출했다. 유기 용액을 농축하여 갈색 오일 4.96g(20.34mmol)(74%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.4(m, 8H), 4.2(bs, 1H), 4.5(m, 2H), 6.8-7.3(m, 3H).

<163> 방법 (c)

<164> 실시예 146

(R)-3-(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄, 브로마이드의 제조

비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄 0.54g(1.5mmol), 테트라하이드로푸란 7.5m1 및 2-(3-브로모프로필)티오펜 0.46g(2.25 mmol)을 혼합했다. 용액을 4시간 동안 환류시키고 실온에서 116시간 동안 계속 교반했다. 에테르를 가하고 혼탁액을 30분간 교반했다. 용매를 추출하고 더 많은 에테르를 가했다. 이 과정을 몇 번 반복하여 알킬화제를 제거했다. 마지막으로, 혼탁액을 여과하고 잔류물을 진공오븐에서 건조시켰다. 0.69g(1.22mmol)(81%)의 수율이었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.78-2.10(m, 6H), 2.34(bs, 1H), 2.82(m, 2H), 3.21-3.46(m, 7H), 3.89(m, 1H), 4.54(m, 4H), 5.06(m, 1H), 6.95-7.01(m, 4H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.38-7.49(m, 3H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 487; mp : 143°C.

<167> 방법 (d)

<168> 실시예 133

1-헵틸-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄, 트리플루오로아세테이트의 제조

페닐-티오펜-3-일 메틸 카르바모일 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄 30mg(0.08mmol)을 DMSO 1m1에 용해했다. 이 용액에 75mg(0.40mmol)의 헵틸 브로마이드를 가했다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 혼합물을 0.1M NaH_2PO_4 완충액으로 이미 pH 7.5로 컨디셔닝된 양이온 교환 Mega Bond Elut 카트리지를 사용한 고체상 추출에 의해 정제했다. 반응 혼합물을 카트리지에 적용하고 DMSO 2m1로 먼저 세척한 후, CH_3CN 5m1로 3회 세척하여 모든 출발 물질을 행궈냈다. $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CHCl}_3$ (2:1) 중의 0.03M TFA 용액 5m1로 암모늄 유도체를 용리했다. 이 용액을 폴리(4-비닐파리딘) 300mg으로 중화시키고 여과하고 증발시켜 건조한 상태로 만들었다. 표제 화합물 12mg(34%)을 수득했다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.88(m, 3H), 1.28(m, 8H), 1.60-2.19(m, 7H), 3.00-3.41(m, 7H), 3.83(m, 1H), 4.88(s, 2H), 5.99(m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.21-7.39(m, 6H), 7.49-7.52(m, 1H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^-$: 441.

<171> 또한, 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 공동으로, 활성 성분으로서 화학식 I 또는 화학식 II의 적어도 하나의 퀴누클리딘 유도체를 포함하는 약학적 조성물이 본 발명 범위 내에 포함된다.

<172> 본 발명의 조성물을 형성하기 위해, 활성 화합물 또는 화합물들과 혼합되는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희

석제는 원래 공지되어 있으며, 사용된 실제 부형제는 그 중에서도 조성물의 의도된 투여 방법에 의존한다.

<173> 본 발명의 조성물은 바람직하게 경구 투여용으로 적합하게 된다. 이 경우, 경구 투여용 조성물은 정제, 막-코팅 정제, 액체 흡입제, 가루 흡입제 및 흡입 에어로졸의 형태를 취할 수 있으며, 모두 하나 이상의 본 발명 화합물을 함유하고, 그러한 제제는 본 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<174> 조성물의 제제에 사용될 수 있는 희석제는, 바람직하다면 착색제 또는 향미제와 함께, 활성 성분과 양립가능한 액체 및 고체 희석제를 포함한다. 정제 또는 막-코팅 정제는 편리하게 0.1mg 내지 500mg, 바람직하게는 0.5 내지 200mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 흡입 조성물은 1 μ g 내지 1,000 μ g, 바람직하게는 10 내지 800 μ g의 활성 성분을 함유할 수 있다. 사람의 치료에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용량은 원하는 치료 효과 및 기간에 의존할 것이며, 성인 용량은 일반적으로 정제로서 1일 당 0.5mg 내지 300mg, 흡입 조성물로서 1일 당 10 μ g 내지 800 μ g이다.

<175> 본 발명의 화합물, 또는 그것들을 함유하는 약학적 조성물은 호흡기 질환의 치료에서 동시, 개별 또는 연속 사용을 위해, β_2 -작용제, 스테로이드, 항알레르기약 및/또는 포스포디에스테라제 IV 억제제와 함께 사용될 수 있다.

약학적 작용

<177> 다음 실시예는 본 발명 화합물의 우수한 약학적 활성을 증명한다. 사람 무스카린 수용체 결합에 대한 결과 및 기니아피그에서 기관지경련에 대한 시험에서의 결과가 하기 설명된 바와 같이 얻어졌다.

사람 무스카린 수용체 연구

<179> Waelbroek 등, (1990), Mol. Pharmacol., 38:267-273에 따라서 사람 무스카린 수용체와 [³H]-NMS의 결합을 수행했다. 분석을 25°C에서 실시했다. 사람 무스카린 M3 수용체에 대한 유전자를 발현하는 안정하게 감염된 중국 햄스터 난소-K1 세포(CHO)로부터의 멤브레인 제제를 사용했다.

<180> IC₅₀을 측정하기 위해서, 멤브레인 제제를 M3 아형에 대해 89 μ g/ml의 최종 농도로 PBS에 혼탁했다. 멤브레인 혼탁액을 삼중수소화된 화합물과 함께 60분간 인큐베이션했다. 인큐베이션 후 멤브레인 분획을 여과하여 분리하고, 결합된 방사성활성을 측정했다. 비-특이적 결합을 10⁻⁴ M 아트로핀을 첨가하여 측정했다. 적어도 6가지의 농도를 2번 분석하여 각각의 변위 곡선을 만들었다.

<181> 우리의 결과(표 1)는 본 발명의 화합물이 무스카린 M3 수용체, 바람직하게는 사람 무스카린 수용체에 대한 높은 친화성을 가진다는 것을 나타낸다.

표 1

실시예 번호	수용체 M3와의 결합 (IC ₅₀ nM)
아트로핀	3.2
이프라트로퓸	3.0
1	5.0
5	11.1
6	18.0
31	8.0
32	8.0
58	8.0
79	14.0
82	4.5
90	9.2
91	6.8
92	11.5
104	19.0
126	8.6
136	9.0
142	17.8
146	14.4
153	6.0
156	18

<182>

본 발명의 바람직한 화합물은 M3 수용체에 대해 35 미만, 바람직하게 25, 20 또는 15 미만, 가장 바람직하게 10 미만의 IC₅₀(nM) 값을 가진다.

<184>

기니아피그에서 기관지경련에 대한 시험

<185>

H. Konzett 및 F. Rosser (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71-74에 따라서 연구를 수행했다. 시험될 제제의 수용액을 연무상태로 만들어 마취 환기된 수컷 기니아피그(Dunkin-Hartley)에 흡입시켰다. 정맥내 아세틸콜린 챌린지에 대한 기관지 반응을 약물 투여 전후에 측정하고, 몇몇 시간 지점에서 폐 저항의 변화를 기관지경련의 억제 퍼센트로서 표현했다.

<186>

본 발명의 화합물은 고효능 및 장기간 작용하면서 기관지 확장 억제 활성을 나타냈다.

<187>

상술된 결과로부터 본 발명의 화합물이 우수한 항무스카린 활성(M3)을 나타내며, 따라서 만성폐쇄폐질환, 기관지염, 천식, 기관지 과다반응 및 비염과 같은 호흡기 질환; 요실금, 빈뇨증, 신경탓 방광, 야뇨증, 불안정 방광, 방광연축 및 만성 방광염과 같은 비뇨기 질환; 과민성 대장증후군, 연축결장염, 계실염 및 소화궤양과 같은 위장 질환; 및 미주신경 유발성 동서맥과 같은 심혈관 장애를 포함하는 무스카린 M3 수용체가 연루된 질환들의 치료에 유용하다는 것을 당업자는 쉽게 이해할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 만성폐쇄폐질환, 만성 기관지염, 천식 및 비염과 같은 호흡기 질환; 뉴리페니아 빈뇨증에서의 요실금 및 빈뇨증, 신경탓 방광, 야뇨증, 불안정 방광, 방광연축 및 만성 방광염과 같은 비뇨기 질환; 및 과민성 대장증후군, 연축결장염 및 계실염과 같은 위장 질환의 치료에 유용하다.

<188>

더 나아가서, 본 발명은 치료법에 의한 사람 또는 동물 신체의 치료, 특히 호흡기, 비뇨기 또는 위장 질환의 치료 방법에 사용되는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용되는 조성물을 제공한다.

<189>

더 나아가서, 본 발명은 호흡기, 비뇨기 또는 위장 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I 또는 화학식 II 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용되는 조성물을 사용을 제공한다.

<190>

더 나아가서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 및 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 호흡기, 비뇨기 또는 위장 장애를 치료하는데 사용될 수 있으며, 이 방법은 그러한 치료가 필요한 사람 또는 동물 환자에게 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

<191>

더 나아가서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 이를 질환의 치료에 효과적인 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 호흡기 질환의 치료에서 동시, 개별 또는 연속 사용을

위해, β_2 -작용제, 스테로이드, 항알레르기약, 류코트리엔 D4(LTD4) 억제제 및/또는 포스포디에스테라제 IV 억제제와 함께 사용된다.

<192> 따라서, 본 발명은 동시, 개별 또는 연속 사용을 위한

<193> (i) 본 발명에 따르는 화합물; 및

<194> (ii) 호흡기, 비뇨기 또는 위장 질환 또는 장애의 치료에 효과적인 다른 화합물

<195> 을 포함하는 조합 생성물을 더 제공한다.

<196> 호흡기, 비뇨기 또는 위장 질환 또는 장애의 치료에 효과적인 화합물 (ii)는 생성물이 호흡기 질환의 치료에서 동시, 개별 또는 연속 사용을 위한 것일 때, β_2 -작용제, 스테로이드, 항알레르기약, 포스포디에스테라제 IV 억제제 및/또는 류코트리엔 D4(LTD4) 길항제일 수 있다. 또는 달리, 화합물 (ii)는 생성물이 호흡기 질환의 치료에서 동시, 개별 또는 연속 사용을 위한 것일 때, β_2 -작용제, 스테로이드, 항알레르기약 및/또는 포스포디에스테라제 IV 억제제일 수 있다.

<197> 본 발명은 다음의 실시예들에 의해 더 예시될 것이다. 실시예들은 예시의 방식으로만 주어지며 제한을 구성하지 않는다.

<198> 실시예 1

<199> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<200> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1000mg, 18%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,3-1,7(m, 4H), 1,9(s, 1H), 2,5-2,8(m, 5H), 3,2(m, 1H), 4,8(m, 1H), 4,9(s, 2H), 7,1-7,4(m, 10H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 337.

<201> 실시예 2

<202> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-메틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄, 트리플루오로아세테이트

<203> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 20mg, 34%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,54-1,90(m, 4H), 2,17(s, 1H), 2,95(s, 3H), 3,22-3,52(m, 5H), 3,84(m, 1H), 4,92(s, 2H), 4,99(m, 1H), 7,12-7,37(m, 10H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 351.

<204> 실시예 3

<205> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(4-메틸펜트-3-엔일)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄, 트리플루오로아세테이트

<206> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 18mg, 25%였다. $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 419.

<207> 실시예 4

<208> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄, 트리플루오로아세테이트

<209> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 21mg, 26%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,56-1,91(m, 4H), 2,11-2,20(m, 3H), 3,12(m, 1H), 3,34-3,51(m, 6H), 3,86(m, 1H), 4,06(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 6,97(m, 3H), 7,20-7,38(m, 12H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 471.

<210> 실시예 5

<211> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<212> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 220mg, 70%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,55-1,92(m, 4H), 2,21(s, 1H), 3,15(m, 1H), 3,34-3,50(m, 5H), 3,90(m, 1H), 4,1(m, 2H), 4,02(s, 2H), 5,05(m, 1H), 6,49(m, 1H), 6,85-6,90(d, 1H), 7,20-7,59(m, 12H), 7,59-7,61(m, 2H); $\text{MS}[\text{M}-\text{Br}]^+$: 453; mp : 129°C.

<213> 실시예 6

<214> 1-알릴-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<215> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 230mg, 85%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,58-1,91(m, 4H), 2,20(s, 1H), 3,10(m, 1H), 3,27-3,41(m, 4H), 3,79-3,90(m, 3H), 4,92(s, 2H), 5,03(m, 1H), 5,61(m, 2H), 5,98(m, 1H), 7,20-7,38(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 377; mp: 70°C.

<216> 실시예 7

<217> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(2-히드록시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<218> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 19%였다. $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 381.

<219> 실시예 8

<220> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-이소프로필-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<221> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 17mg, 26%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,24(m, 6H), 1,64-1,89(m, 4H), 2,20(s, 1H), 2,78(m, 1H), 3,23-3,32(m, 4H), 3,50(m, 1H), 3,76(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,06(m, 1H), 7,20-7,38(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

<222> 실시예 9

<223> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-프로필-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<224> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 25%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,88(m, 3H), 1,57-1,68(m, 4H), 1,89(m, 2H), 2,18(s, 1H), 2,99-3,14(m, 3H), 3,26-3,40(m, 4H), 3,83(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,01(m, 1H), 7,20-7,37(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

<225> 실시예 10

<226> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-시아노프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<227> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 19%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,67-2,07(m, 6H), 2,19(s, 1H), 2,60(m, 2H), 3,07(m, 1H), 3,21-3,48(m, 6H), 3,85(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,01(m, 1H), 7,20-7,37(m, 10); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 404.

<228> 실시예 11

<229> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-시클로프로프일메틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<230> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 9mg, 14%였다. $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

<231> 실시예 12

<232> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(2-에톡시옥시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<233> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 22mg, 32%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,12(m, 3H), 1,58-1,90(m, 4H), 2,19(s, 1H), 3,12-3,15(m, 1H), 3,28-3,53(m, 8H), 3,75(m, 2H), 3,90(m, 1H), 4,91(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,20-7,37(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 409.

<234> 실시예 13

<235> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(4-에톡시카르보닐부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<236> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 18%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,19(m,

3H), 1,50-1,67(m, 4H), 1,85-1,88(m, 2H), 2,18(s, 1H), 2,38(m, 2H), 3,99(m, 1H), 3,16-3,42(m, 8H), 3,82(m, 1H), 4,06(m, 2H), 4,92(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,19-7,37(m, 10H); MS[M-CF₃COO]⁺: 465.

<237> 실시예 14

<238> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(4-페닐부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<239> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 18%였다. ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,57-1,65(m, 6H), 1,88(m, 2H), 2,18(s, 1H), 2,63(m, 2H), 3,00(m, 1H), 3,18-3,42(m, 6H), 3,79-3,86(m, 1H), 4,94(s, 2H), 5,00(m, 1H), 7,18-7,37(m, 15H); MS[M-CF₃COO]⁺: 469.

<240> 실시예 15

<241> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-플루오로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<242> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 21mg, 25%였다. ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,55-1,91(m, 4H), 2,10-2,20(m, 3H), 3,10(m, 1H), 3,28-3,50(m, 6H), 3,88(m, 1H), 4,02(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 6,95-7,12(m, 2H), 7,12-7,38(m, 12H); MS[M-CF₃COO]⁺: 489.

<243> 실시예 16

<244> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-히드록시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<245> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 18%였다. ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,54-1,88(m, 6H), 2,18(s, 1H), 3,09(m, 1H), 3,23-3,49(m, 8H), 3,85(m, 1H), 4,84(m, OH), 4,92(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,19-7,37(m, 10H); MS[M-CF₃COO]⁺: 395.

<246> 실시예 17

<247> 1-(4-아세톡시부틸)-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<248> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 9mg, 12%였다. ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,40-1,70(m, 5H), 1,81-1,91(m, 3H), 2,02(m, 3H), 2,19(s, 1H), 3,03(m, 1H), 3,19(m, 2H), 3,26-3,46(m, 4H), 3,80-3,84(m, 1H), 4,04(m, 2H), 4,92(s, 2H), 5,01-5,02(m, 1H), 7,19-7,37(m, 10H); MS[M-CF₃COO]⁺: 451.

<249> 실시예 18

<250> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(4-옥소-4-티오펜-2-일부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<251> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 19%였다. ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,55-1,69(m, 2H), 1,87-2,05(m, 4H), 2,19(s, 1H), 3,09(m, 3H), 3,22(m, 2H), 3,29-3,46(m, 4H), 3,88(m, 1H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,19-7,38(m, 11H), 7,98-8,06(m, 2H); MS[M-CF₃COO]⁺: 489.

<252> 실시예 19

<253> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<254> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 17mg, 21%였다. ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,57-1,68(m, 2H), 1,90(m, 2H), 2,08-2,19(m, 3H), 3,11(m, 1H), 3,28-3,50(m, 6H), 3,88(m, 1H), 3,97(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 6,33-6,40(m, 3H), 7,04(m, 1H), 7,20-7,38(m, 10H), 9,5(s, OH); MS[M-CF₃COO]⁺: 487.

<255> 실시예 20

<256> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-헵틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<257> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 17mg, 23%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,88(m, 3H), 1,28(m, 8H), 1,62(m, 4H), 1,85-1,88(m, 2H), 2,18(s, 1H), 3,02(m, 1H), 3,15(m, 2H), 3,26-3,40(m, 4H), 3,83(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,01(m, 1H), 7,20-7,37(m, 10H); MS[M-CF₃COO]⁺: 435.

<258> 실시예 21

<259> 1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<260> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 20mg, 25%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,54-1,94(m, 4H), 2,20(s, 1H), 3,17(m, 1H), 3,28-3,55(m, 6H), 3,85(m, 2H), 9,92-3,99(m, 1H), 4,53(s, 2H), 4,91(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,18-7,40(m, 15H); MS[M-CF₃COO]⁺: 471.

<261> 실시예 22

<262> 벤질-(4-플루오로페닐)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일에스테르

<263> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1110mg, 13%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,16-1,52(m, 4H), 1,81(s, 1H), 2,42-2,57(m, 5H), 2,99-3,07(m, 1H), 4,63(m, 1H), 4,84(s, 2H), 7,10-7,32(m, 9H); MS[M+1]: 355.

<264> 실시예 23

<265> 1-알릴-3-(R)[벤질-(4-플루오로페닐)카르바모일옥시]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<266> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 23%였다. MS[M-CF³COO]₊: 395.

<267> 실시예 24

<268> 3-(R)[벤질-(4-플루오로페닐)카르바모일옥시]-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<269> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 25%였다. MS[M-CF₃COO]⁺: 473.

<270> 실시예 25

<271> 벤질-p-톨릴카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<272> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1070mg, 11%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,18-1,30(m, 2H), 1,45-1,55(m, 2H), 1,83(s, 1H), 2,25(s, 3H), 2,43-2,59(m, 5H), 3,01-3,10(m, 1H), 4,64(m, 1H), 4,85(s, 2H), 7,12-7,34(m, 9H); MS[M+1]⁺: 351.

<273> 실시예 26

<274> 1-알릴-3-(R)(벤질-p-톨릴-카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<275> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 9mg, 19%였다. MS[M-CF₃COO]⁺: 391.

<276> 실시예 27

<277> 3-(R)(벤질-p-톨릴카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<278> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 25%였다. MS[M-CF₃COO]⁺: 469.

<279> 실시예 28

<280> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<281> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 390mg, 84%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,55-1,75(m, 2H), 1,88(m, 2H), 2,17(s, 1H), 3,14(m, 1H), 3,22(s, 3H), 3,29-3,55(m, 10H), 3,78(m, 2H), 3,90(m, 1H), 4,89(s, 2H), 4,99(m, 1H), 7,17-7,35(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 439.

<282> 실시예 29

<283> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-페네틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<284> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 200mg, 65%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,55-1,75(m, 2H), 1,90(m, 2H), 2,19(s, 1H), 3,00(m, 2H), 3,10(m, 1H), 3,31-3,51(m, 6H), 3,90(m, 1H), 4,91(s, 2H), 5,04(m, 1H), 7,18-7,37(m, 15H). $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 441; mp 81°C.

<285> 실시예 30

<286> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<287> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 970mg, 82%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,55-1,69(m, 2H), 1,85-2,04(m, 4H), 2,18(s, 1H), 2,83(m, 2H), 3,01(m, 1H), 3,20-3,44(m, 6H), 3,85(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,00(m, 1H), 6,94-7,00(m, 2H), 7,19-7,40(m, 11H). $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 461; mp 95°C.

<288> 실시예 31

<289> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<290> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 880mg, 79%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,55-1,69(m, 2H), 1,85-2,00(m, 4H), 2,18(s, 1H), 2,59(m, 2H), 3,04(m, 1H), 3,23-3,44(m, 6H), 3,85(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,18-7,36(m, 15H). $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 455; mp 101°C.

<291> 실시예 32

<292> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<293> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 360mg, 67%였다. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,5-1,73(m, 2H), 1,89(m, 2H), 2,20(s, 1H), 3,23(m, 1H), 3,46-3,72(m, 6H), 4,02(m, 1H), 4,43(m, 2H), 4,92(s, 2H), 5,03(m, 1H), 7,01(m, 3H), 7,17-7,38(m, 12H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 457; mp 117°C.

<294> 실시예 33

<295> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-시아노페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<296> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 36%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 496.

<297> 실시예 34

<298> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(나프탈렌-1-일옥시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<299> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 21%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 521.

<300> 실시예 35

<301> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(메틸페닐아미노)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<302> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 28%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 484.

<303> 실시예 36

<304> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐슬판일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<305> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 8mg, 18%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,45-2,00(m, 6H), 2,17(bs, 1H), 3,00(m, 2H), 3,28-3,41(m, 7H), 3,83(m, 1H), 4,91(s, 2H), 4,98(m, 1H), 7,18-7,41(m, 15H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 487.<306> 실시예 37

<307> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(4-옥소-4-페닐부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<308> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 20mg, 23%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,06(m, 6H), 2,20(bs, 1H), 3,13-3,47(m, 9H), 3,89 (m, 1H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,19-7,38(m, 10H), 7,54-7,70(m, 3H), 7,98-8,00(m, 2H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 483.<309> 실시예 38

<310> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(2,4,6-트리메틸페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<311> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 30%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,20(m, 7H), 2,19(s, 9H), 3,16-3,52(m, 7H), 3,73 (m, 2H), 3,92(m, 1H), 4,93(s, 2H), 5,03(m, 1H), 6,83(s, 2H), 7,19-7,38(m, 10H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 513.<312> 실시예 39

<313> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(2-클로로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<314> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 31%였다; $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 506.<315> 실시예 40

<316> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-트리플루오로메틸페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<317> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 29%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,00(m, 4H), 2,08-2,20(m, 3H), 3,12-3,50(m, 7H), 3,90(m, 1H), 4,14(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,03(m, 1H), 7,19-7,38(m, 13H), 7,54-7,59(m, 1H). $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 539.<318> 실시예 41

<319> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(비페닐-4-일옥시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<320> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 24%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,20(m, 7H), 3,14(bs, 1H), 3,28-3,52(m, 6H), 3,91(m, 1H), 4,10(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,03(m, 1H), 7,03-7,08(m, 2H), 7,18-7,47(m, 13H), 7,61-7,65(m, 4H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 547.<321> 실시예 42

<322> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(2,4-디플루오로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

- <323> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 22%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,19(m, 7H), 3,10(bs, 1H), 3,28-3,51(m, 6H), 3,90(m, 1H), 4,10(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 7,02-7,09(m, 1H), 7,19-7,37(m, 12H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 507.
- <324> 실시예 43
- <325> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-메톡시페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <326> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 22%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,19(m, 7H), 3,11(bs, 1H), 3,28-3,51(m, 6H), 3,70(s, 3H), 3,89(m, 1H), 3,94-3,99(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 6,85-6,92(m, 4H), 7,19-7,38(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 501.
- <327> 실시예 44
- <328> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일옥시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <329> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 21%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-1,71(m, 6H), 1,87-2,19(m, 5H), 2,63-2,68(m, 4H), 3,10(bs, 1H), 3,28-3,50(m, 6H), 3,88(m, 1H), 3,98(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 6,63-6,70(m, 2H), 6,95-6,98(d, 1H), 7,19-7,38(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 525.
- <330> 실시예 45
- <331> 1-[3-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)프로필]-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <332> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 26%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 515.
- <333> 실시예 46
- <334> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(2-카르바모일페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <335> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 22%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,27(m, 7H), 3,09(bs, 1H), 3,28-3,48(m, 6H), 3,88(m, 1H), 4,14(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,04(m, 1H), 7,02-7,15(m, 2H), 7,19-7,38(m, 10H), 7,44-7,50(m, 1H), 7,55(bs, NH_2), 7,69-7,72(dd, 1H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 514.
- <336> 실시예 47
- <337> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-디메틸아미노페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <338> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 26%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 514.
- <339> 실시예 48
- <340> 1-[3-(4-아세틸아미노페녹시)프로필]-3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <341> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 25%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-1,92(m, 4H), 2,01(s, 3H), 2,04-2,20(m, 3H), 3,12 (bs, 1H), 3,28-3,51(m, 6H), 3,89(m, 1H), 4,00(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,02(m, 1H), 6,86-6,91(m, 2H), 7,19-7,38(m, 10H), 7,48-7,53(m, 2H), 9,85(s, NH); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 528.

<342> 실시예 49

<343> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-메톡시카르보닐페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<344> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 25%였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6): δ 1,50-2,20(m, 7H), 3,12(bs, 1H), 3,29-3,51(m, 6H), 3,82(s, 3H), 3,87-3,93(m, 1H), 4,14(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,03(m, 1H), 7,04-7,09(m, 2H), 7,19-7,38(m, 10H), 7,92-7,96(m, 2H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 529.<345> 실시예 50

<346> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-나트로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<347> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 26%였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6): δ 1,50-2,27(m, 7H), 3,12(bs, 1H), 3,29-3,51(m, 6H), 3,87-3,94(m, 1H), 4,21(m, 2H), 4,93(s, 2H), 5,03(m, 1H), 7,14-7,38(m, 12H), 8,22-8,28(m, 2H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 516.<348> 실시예 51

<349> 3-(R)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-[3-(4-헵드록시메틸페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<350> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 22%였다. $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 501.<351> 실시예 52

<352> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(S)일 에스테르

<353> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1000mg, 23%였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6): δ 1,14-1,57(m, 4H), 1,83(bs, 1H), 2,43-2,61(m, 5H), 2,61-3,01(m, 1H), 4,64(m, 1H), 4,89(s, 2H), 7,16-7,35(m, 10H). $\text{MS}[\text{M}+1]$: 337.<354> 실시예 53

<355> 3-(S)(벤질페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<356> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 660mg, 83%였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6): δ 1,40-2,00(m, 6H), 2,18(bs, 1H), 2,59(m, 2H), 2,95-3,44(m, 7H), 3,84(m, 1H), 4,92(s, 2H), 5,00(m, 1H), 7,19-7,36(m, 15H). $\text{MS}[\text{M}-\text{Br}]^+$: 455; mp: 64°C.<357> 실시예 54

<358> 부틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<359> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1880mg, 22%였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 0,9(m, 3H), 1,3(m, 4H), 1,5(m, 4H), 1,9(s, 1H), 2,7(m, 5H), 3,2(m, 1H), 3,7(m, 2H), 4,7(m, 1H), 7,2-7,4(m, 5H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 303.<360> 실시예 55

<361> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-메틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<362> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 30%였다; $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 317.<363> 실시예 56

<364> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(4-메틸펜트-3-엔일)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

트

<365> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 18mg, 27%였다; $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 385.

<366> 실시예 57

<367> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<368> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 21mg, 28%였다; $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 437.

<369> 실시예 58

<370> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<371> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 182mg, 48%였다; $^1H-NMR(DMSO-d_6)$: δ 0,84(m, 3H), 1,25(m, 2H), 1,40(m, 2H), 1,70-1,91(m, 4H), 2,20(s, 1H), 3,2-3,4(m, 6 H), 3,64(m, 2H), 3,88(m, 1H), 3,88-4,07(d, 2H), 4,97(m, 1H), 6,45(m, 1H), 6,83-6,88(d, 1H), 7,23-7,45(m, 7H), 7,60(m, 2H); $MS[M-Br]^\ddagger$: 419; mp: 144°C.

<372> 실시예 59

<373> 1-알릴-3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<374> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 200mg, 72%였다; $^1H-NMR(DMSO-d_6)$: δ 0,85(m, 3H), 1,21-1,34(m, 3H), 1,40-1,45(m, 2H), 1,70-2,18(m, 4H), 3,15-3,40(m, 5H), 3,61-3,67(m, 2H), 3,82(m, 1H), 3,92-3,94(m, 2H), 4,95(m, 1H), 5,62(m, 2H), 5,97-6,01(m, 1H), 7,26-7,44(m, 5H); $MS[M-Br]^\ddagger$: 343; mp: 141°C.

<375> 실시예 60

<376> 3(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-히드록시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<377> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 19%였다. $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 347.

<378> 실시예 61

<379> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-이소프로필-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<380> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 20mg, 29%였다; $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 345.

<381> 실시예 62

<382> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-프로필-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<383> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 23%였다; $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 345.

<384> 실시예 63

<385> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-시아노프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<386> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 20%였다; $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 370.

<387> 실시예 64

<388> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-시클로프로포일메틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<389> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 2mg, 3%였다; $MS[M-CF_3COO]^\ddagger$: 357.

<390> 실시예 65

<391> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-에톡시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<392> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 19mg, 25%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 375.

<393> 실시예 66

<394> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(4-에톡시카르보닐부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<395> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 14%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 431.

<396> 실시예 67

<397> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-히드록시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<398> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 17%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 361.

<399> 실시예 68

<400> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페를-1-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<401> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 19mg, 23%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 410.

<402> 실시예 69

<403> 1-(4-아세톡시부틸)-3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<404> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 12%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 417.

<405> 실시예 70

<406> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(4-옥소-4-티오펜-2-일부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<407> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 17mg, 19%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 455.

<408> 실시예 71

<409> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(4-페닐부틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<410> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 17mg, 20%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 435.

<411> 실시예 72

<412> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<413> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 21mg, 23%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 453.

<414> 실시예 73

<415> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-헵틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<416> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 17mg, 21%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 401.

<417> 실시예 74

<418> 1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<419> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 22mg, 25%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 437.

<420> 실시예 75

<421> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-페네틸-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<422> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 330mg, 82%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,83(m, 3H), 1,27-1,34(m, 2H), 1,41-1,48(m, 3H), 1,60-2,23(m, 4H), 2,96-3,47(m, 7H), 3,57-3,71(m, 4H), 3,92(m, 1H), 4,98(m, 1H), 7,25-7,45(m, 10H); MS[M-Br]⁺: 407; mp: 139°C.

<423> 실시예 76

<424> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<425> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 520mg, 81%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,82(m, 3H), 1,24-1,31(m, 2H), 1,39-1,47(m, 2H), 1,70-2,20(m, 5H), 3,26(s, 3H), 3,35-3,70(m, 13H), 3,82-3,86(m, 3H), 4,94(m, 1H), 7,26-7,44(m, 5H); MS[M-Br]⁺: 405.

<426> 실시예 77

<427> 부틸-(4-플루오로페닐)카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일에스테르

<428> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1650mg, 24%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,82(m, 3H), 1,20-1,54(m, 8H), 1,83(m, 1H), 2,49-2,70(m, 5H), 3,02-3,09(m, 1H), 3,36-3,63(m, 2H), 4,59(m, 1H), 7,19-7,35(m, 4H); MS[M+1]⁺: 321.

<429> 실시예 78

<430> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-3-(4-플루오로페녹시)프로필]-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 클로라이드

<431> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 390mg, 75%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,82(m, 3H), 1,26-1,31(m, 2H), 1,40-1,48(m, 2H), 1,70-2,17(m, 5H), 3,20-3,7(m, 11H), 3,86(m, 1H), 4,02(m, 2H), 4,94(m, 1H), 6,95-7,00(m, 2H), 7,12-7,18(m, 2H), 7,26-7,44(m, 5H); MS[M-C1]⁺: 455; mp: 126°C.

<432> 실시예 79

<433> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<434> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 260mg, 53%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,84(m, 3H), 1,23-1,30(m, 2H), 1,39-1,48(m, 2H), 1,70-2,20(m, 5H), 3,20-3,72(m, 9H), 3,99(m, 1H), 4,44(m, 2H), 4,95(m, 1H), 7,01(m, 3H), 7,24-7,40(m, 7H); MS[M-Br]⁺: 423; mp: 153°C.

<435> 실시예 80

<436> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<437> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1100mg, 62%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,84(m, 3H), 1,24-1,31(m, 2H), 1,42(m, 2H), 1,60-2,21(m, 7H), 2,85(m, 2H), 3,0-3,50(m, 7H), 3,60-3,69(m, 2H), 3,85(m, 1H), 4,93(m, 1H), 6,95-7,00(m, 2H), 7,28-7,43(m, 6H); MS[M-Br]⁺: 427; mp: 127°C.

<438> 실시예 81

<439> 3-(R)(부틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<440> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 280mg, 56%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,84(m, 3H), 1,23-1,33(m, 2H), 1,43(m, 2H), 1,60-2,20(m, 7H), 2,59(m, 2H), 3,00-3,78(m, 9H), 3,84(m, 1H), 4,92(m, 1H), 7,20-7,42(m, 10H); MS[M-Br]⁺: 421; mp: 120°C.

<441> 실시예 82

<442> 페닐티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<443> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 310mg, 10%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,10-1,60(m, 4H), 1,87(s, 1H), 2,46-2,63(m, 5H), 3,04-3,33(m, 1H), 4,66(m, 1H), 5,01(s, 2H), 6,87-6,94(m, 2H), 7,20-7,43(m, 6H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 343.<444> 실시예 83

<445> 1-메틸-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<446> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 160mg, 80%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,65-2,00(m, 4H), 2,20(s, 1H), 2,98(s, 3H), 3,32-3,52(m, 5H), 3,85-3,92(m, 1H), 4,98-5,04(m, 3H), 6,94(m, 2H), 7,24-7,45(m, 6H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 357.<447> 실시예 84

<448> 1-(3-페녹시프로필)-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<449> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 42%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 477.<450> 실시예 85

<451> 1-(3-페닐프로필)-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<452> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 35%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,72-2,3(m, 7H), 2,58(m, 2H), 3,00-3,48(m, 7H), 3,84 (m, 1H), 5,04(m, 3H), 6,92-6,94(m, 2H), 7,20-7,43(m, 11H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 461.<453> 실시예 86

<454> 1-(3-페닐알릴)-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<455> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 4mg, 11%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 459.<456> 실시예 87

<457> 1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<458> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 37%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 477.<459> 실시예 88

<460> 1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<461> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 11mg, 28%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 493.<462> 실시예 89

<463> 1-헵틸-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<464> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 37%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 441.

<465> 실시예 90

<466> 3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<467> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 140mg, 48%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,40-2,30(m, 7H), 2,83(m, 2H), 3,00-3,60(m, 7H), 3,88(m, 1H), 5,04(m, 3H), 6,93-6,99(m, 4H), 7,28-7,43(m, 7H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 467.<468> 실시예 91

<469> 1-(2-페녹시에틸)-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<470> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 510mg, 80%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,40-2,30(m, 5H), 3,20-3,73(m, 7H), 4,05(m, 1H), 4,44(bs, 2H), 5,04(m, 3H), 6,91-7,04(m, 5H), 7,24-7,41(m, 8H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 463; mp: 133°C.<471> 실시예 92

<472> 1-알릴-3-(R)(페닐티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<473> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 360mg, 66%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,40-2,30(m, 5H), 3,00-3,41(m, 5H), 3,81-3,92(m, 3H), 5,04(m, 3H), 5,61(m, 2H), 5,93-6,05(m, 1H), 6,93-6,96(m, 2H), 7,24-7,46(m, 6H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 383; mp: 110°C.<474> 실시예 93

<475> 페네틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<476> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1400mg, 17%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,10-1,60(m, 4H), 1,83(s, 1H), 2,40-2,70(m, 5H), 2,78(m, 2H), 3,00-3,08(m, 1H), 3,87(m, 2H), 4,58(m, 1H), 7,16-7,40(m, 10H); $\text{MS}[\text{M+1}]^+$: 351.<477> 실시예 94

<478> 1-메틸-3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

<479> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 140mg, 73%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,40-2,30(m, 5H), 2,80(m, 2H), 2,94(s, 3H), 3,10-3,50(m, 5H), 3,78-3,95(m, 3H), 4,89(m, 1H), 7,16-7,41(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 365; mp: 203°C.<480> 실시예 95

<481> 1-알릴-3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<482> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 11mg, 35%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 391.<483> 실시예 96

<484> 3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<485> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 41%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 485.<486> 실시예 97

<487> 3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<488> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 40%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,45-2,18(m, 5H), 2,81(m, 2H), 3,28-3,70(m, 7H), 3,80-4,02(m, 3H), 4,43(m, 2H), 4,95(m, 1H), 6,98-7,04(m,

2H), 7,16-7,40(m, 13H); MS[M-CF₃COO]⁺: 471.

실시예 98

3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 37%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,45-2,20(m, 7H), 2,59(m, 2H), 2,81(m, 2H), 3,05-3,5(m, 7H), 3,78-3,89(m, 3H), 4,91(m, 1H), 7,17-7,42(m, 15H); MS[M-CF₃COO]⁺: 469.

실시예 99

3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 4mg, 11%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 467.

실시예 100

1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 36%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 485.

실시예 101

1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 35%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,45-2,20(m, 7H), 2,82(m, 2H), 3,05-3,50(m, 7H), 3,83-3,99(m, 5H), 4,94(m, 1H), 6,33-6,39(m, 3H), 7,04-7,09(m, 1H), 7,18-7,44(m, 10H), 9,49(s, OH); MS[M-CF₃COO]⁺: 501.

실시예 102

1-헵틸-3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 42%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,88(m, 3H), 1,28(m, 8H), 1,55-2,20(m, 7H), 2,82(m, 2H), 3,00-3,50(m, 7H), 3,68-3,89(m, 3H), 4,92(m, 1H), 7,18-7,43(m, 10H); MS[M-CF₃COO]⁺: 449.

실시예 103

3-(R)(페네틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 39%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 475.

실시예 104

펜틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 620mg, 9%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,83(m, 3H), 1,22-1,30(m, 5H), 1,43-1,56(m, 5H), 1,83(s, 1H), 2,42-2,65(m, 5H), 3,01-3,06(m, 1H), 3,59-3,65(m, 2H), 4,49(m, 1H), 7,22-7,41(m, 5H); MS[M+1]⁺: 317.

실시예 105

1-메틸-3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

- <512> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 130mg, 68%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,81(m, 3H), 1,21(m, 5H), 1,45-2,20(m, 6H), 2,93(s, 3H), 3,10-3,70(m, 7H), 3,80(m, 1H), 4,88(m, 1H), 7,24-7,41(m, 5H); $\text{MS}[\text{M-Br}]^+$: 331.
- <513> 실시예 106
- <514> 1-알릴-3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <515> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 35%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,83(m, 3H), 1,21-1,28(m, 4H), 1,46(m, 3H), 1,54-1,91(m, 3H), 2,30(m, 1H), 3,28-3,41(m, 5H), 3,78-3,92(m, 5H), 4,94(m, 1H), 5,54-5,64(m, 2H), 5,98(m, 1H), 7,26-7,43(m, 5H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 357.
- <516> 실시예 107
- <517> 3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <518> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 36%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 451.
- <519> 실시예 108
- <520> 3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <521> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 14mg, 40%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,82(m, 3H), 1,23(m, 4H), 1,46(m, 3H), 1,54-1,91(m, 3H), 2,25(s, 1H), 3,28-3,70(m, 9H), 3,98(m, 1H), 4,43(m, 2H), 4,95(m, 1H), 6,98-7,04(m, 3H), 7,23-7,4(m, 7H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 437.
- <522> 실시예 109
- <523> 3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <524> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 37%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,82(m, 3H), 1,20-1,25(m, 5H), 1,44(m, 3H), 1,68-2,13(m, 7H), 2,58(m, 2H), 3,00-3,41(m, 5H), 3,54-3,69(m, 2H), 3,79-3,85(m, 1H), 4,92(m, 1H), 7,20-7,42(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 435.
- <525> 실시예 110
- <526> 3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <527> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 4mg, 12%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 433.
- <528> 실시예 111
- <529> 1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <530> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 42%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 451.
- <531> 실시예 112
- <532> 1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <533> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 32%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 467.
- <534> 실시예 113
- <535> 1-헵틸-3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <536> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 45%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 415.

<537> 실시예 114

<538> 3-(R)(펜틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<539> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 37%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,82(m, 3H), 1,22-1,26(m, 5H), 1,46(m, 3H), 1,60-2,14 (m, 7H), 2,82(m, 2H), 3,20-3,41(m, 5H), 3,50-3,70(m, 2H), 3,82(m, 1H), 4,92(m, 1H), 6,93-6,99(m, 2H), 7,25-7,43(m, 6H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 441.<540> 실시예 115

<541> 펜트-4-엔일페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<542> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 690mg, 14%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,10-1,60(m, 6H), 1,84(bs, 1H), 1,97-2,04(m, 2H), 2,45-2,65(m, 5H), 3,02-3,10(m, 1H), 3,29-3,66(m, 2H), 4,59(m, 1H), 4,61-5,00 (m, 2H), 5,70-5,84(m, 1H), 7,22-7,42(m, 5H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 315.<543> 실시예 116

<544> 1-알릴-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<545> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 35%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 355.<546> 실시예 117

<547> 3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<548> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 42%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,50-2,20(m, 11H), 3,23-3,47(m, 7H), 3,56-3,73(m, 2H), 3,87(m, 1H), 4,03(m, 2H), 4,92-4,95(m, 2H), 5,00(m, 1H), 5,70-5,82(m, 1H), 6,93-6,99(m, 2H), 7,26-7,44(m, 8H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 449.<549> 실시예 118

<550> 3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<551> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 37%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,55(m, 2H), 1,65-2,20(m, 7H), 3,28-3,75(m, 9H), 3,98(m, 1H), 4,43(bs, 2H), 4,92-4,99(m, 3H), 5,70-5,83(m, 1H), 6,98-7,04(m, 3H), 7,24-7,40(m, 7H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 435.<552> 실시예 119

<553> 3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<554> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 37%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,56(m, 3H), 1,70-2,14(m, 8H), 2,58(m, 2H), 3,19-3,41 (m, 7H), 3,56-3,71(m, 2H), 3,81(m, 1H), 4,92-4,99(m, 3H), 5,70-5,83(m, 1H), 7,20-7,43(m, 10H); $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 433.<555> 실시예 120

<556> 3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐알릴)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<557> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 4mg, 12%였다; $\text{MS}[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 431.

<558> 실시예 121

<559> 1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<560> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 44%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 449.<561> 실시예 122

<562> 1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<563> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 32%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 465.<564> 실시예 123

<565> 1-헵틸-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<566> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 3mg, 9%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 413.<567> 실시예 124

<568> 1-메틸-3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<569> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 49%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 429.<570> 실시예 125

<571> 3-(R)(펜트-4-엔일페닐카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<572> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 43%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,40-2,20(m, 11H), 2,82(m, 2H), 3,05-3,5(m, 7H), 3,58-3,86(m, 3H), 4,92-4,95(m, 2H), 5,00(m, 1H), 5,70-5,84(m, 1H), 6,93-7,00(m, 2H), 7,26-7,44(m, 6H); MS[M-CF₃COO]⁺: 439.<573> 실시예 126

<574> 페닐티오펜-3-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-(R)일 에스테르

<575> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 2000mg, 15%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,10-1,60(m, 4H), 1,84(bs, 1H), 2,46-2,62(m, 5H), 3,02-3,10(m, 1H), 4,62-4,67(m, 1H), 4,84(s, 2H), 6,99(m, 1H), 7,18-7,36(m, 6H), 7,47-7,50(m, 1H); MS[M+1]⁺: 343.<576> 실시예 127

<577> 1-알릴-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<578> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 8mg, 26%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,45-2,00(m, 4H), 2,21(bs, 1H), 3,04-3,42(m, 5H), 3,78-3,91(m, 3H), 4,87(s, 2H), 5,02(m, 1H), 5,54-5,64(m, 2H), 5,91-6,02(m, 1H), 7,00-7,02(m, 1H), 7,22-7,39(m, 6H), 7,50-7,52(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 383.<579> 실시예 128

<580> 1-(3-페녹시프로필)-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<581> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 31%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 477.<582> 실시예 129

- <583> 1-(3-페닐프로필)-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <584> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 15mg, 41%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,45-2,18(m, 7H), 2,59(m, 2H), 3,02-3,44(m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,87(s, 2H), 4,99(m, 1H), 7,00(m, 1H), 7,21-7,38(m, 11H), 7,47-7,50(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 461.
- <585> 실시예 130
- <586> 1-(3-페닐알릴)-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <587> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 4mg, 11%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 459.
- <588> 실시예 131
- <589> 1-(2-벤질옥시에틸)-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <590> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 16mg, 42%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 477.
- <591> 실시예 132
- <592> 1-[3-(3-히드록시페녹시)프로필]-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <593> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 33%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 493.
- <594> 실시예 133
- <595> 1-헵틸-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <596> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 34%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0,88(m, 3H), 1,28(m, 8H), 1,60-2,19(m, 7H), 3,00-3,41(m, 7H), 3,83(m, 1H), 4,88(s, 2H), 5,99(m, 1H), 7,01(m, 1H), 7,21-7,39(m, 6H), 7,49-7,52(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 441.
- <597> 실시예 134
- <598> 1-메틸-3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <599> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 12mg, 42%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 357.
- <600> 실시예 135
- <601> 3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <602> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 500mg, 78%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,45-2,19(m, 7H), 2,83(m, 2H), 3,04-3,13(m, 1H), 3,19-3,46(m, 6H), 3,83-3,90(m, 1H), 4,88(s, 2H), 4,99(m, 1H), 6,94(m, 3H), 7,20-7,40(m, 7H), 7,49(m, 1H); MS[M-Br]⁺: 467; mp: 110°C.
- <603> 실시예 136
- <604> 3-(R)(페닐티오펜-3-일메틸카르바모일옥시)-1-(2-페녹시에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드
- <605> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 350mg, 63%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,45-2,20(m, 5H), 3,27(m, 1H), 3,40-3,80(m, 6H), 4,00-4,06(m, 1H), 4,44(bs, 2H), 4,87(s, 2H), 5,02(m, 1H),

6,99-7,04(m, 4H), 7,20-7,38(m, 8H), 7,48(m, 1H); MS[M-Br]⁺: 463; mp: 131°C.

실시예 137

부틸티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1300mg, 29%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,85(m, 3H), 1,19-1,68(m, 8H), 1,92(m, 1H), 2,49-2,64(m, 5H), 3,05-3,22(m, 3H), 4,56-4,62(m, 3H), 6,95-7,04(m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H); MS[M+1]⁺: 323.

실시예 138

1-알릴-3-(R)(부틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 23%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,86(m, 3H), 1,20-1,26(m, 2H), 1,42-1,49(m, 2H), 1,58-2,05(m, 4H), 2,32(bs, 1H), 3,20-3,41(m, 7H), 3,74-3,94(m, 3H), 4,51-4,72(m, 2H), 4,99(m, 1H), 5,55-5,64(m, 2H), 5,87-6,10(m, 1H), 6,99(m, 1H), 7,08(m, 1H), 7,46(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 363.

실시예 139

3-(R)(부틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 25%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 0,85(m, 3H), 1,19-1,26(m, 2H), 1,41-1,50(m, 2H), 1,75-2,10(m, 6H), 2,30(bs, 1H), 2,59(m, 2H), 3,10-3,50(m, 9H), 3,83(m, 1H), 4,50-4,74(m, 2H), 4,97(m, 1H), 6,97(m, 1H), 7,07(m, 1H), 7,20-7,35(m, 5H), 7,43(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 441.

실시예 140

비스-티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 340mg, 7%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,28-1,31(m, 1H), 1,45-1,72(m, 3H), 1,94-1,97(m, 1H), 2,49-2,71(m, 5H), 3,06-3,14(m, 1H), 4,50-4,57(m, 4H), 4,62-4,69(m, 1H), 6,96-7,06(m, 4H), 7,44-7,46(m, 2H); MS[M+1]⁺: 363.

실시예 141

1-알릴-3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 9mg, 19%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,70-2,06(m, 4H), 2,35(bs, 1H), 3,25-3,50(m, 5H), 3,80-3,94(m, 3H), 4,54-4,71(m, 4H), 5,10(m, 1H), 5,55-5,65(m, 2H), 5,87-6,10(m, 1H), 6,98-7,01(m, 2H), 7,06-7,10(m, 2H), 7,47-7,48(m, 2H); MS[M-CF₃COO]⁺: 403.

실시예 142

3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 브로마이드

표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 690mg, 82%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,78-2,10(m, 6H), 2,34(bs, 1H), 2,53-2,63(m, 2H), 3,23-3,48(m, 7H), 3,88(m, 1H), 4,53-4,74(m, 4H), 5,05(m, 1H), 6,98-7,01(m, 2H), 7,02-7,11(m, 2H), 7,21-7,37(m, 5H), 7,44-7,48(m, 2H); MS[M-Br]⁺: 481.

실시예 143

푸란-2-일메틸-2-티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3(R)일 에스테르

- <626> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 700mg, 10%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,10-1,34(m, 1H), 1,44-1,67(m, 3H), 1,93(bs, 1H), 2,50-2,70(m, 5H), 3,05-3,12(m, 1H), 3,37-4,40(m, 2H), 4,57-4,66(m, 3H), 6,26-6,42(m, 2H), 6,95-7,03(m, 2H), 7,45(m, 1H), 7,61(m, 1H); MS[M+1]⁺: 347.
- <627> 실시예 144
- <628> 1-알릴-3-(R)(푸란-2-일메틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <629> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 7mg, 15%였다; MS[M-CF₃COO]⁺: 387.
- <630> 실시예 145
- <631> 3-(R)(푸란-2-일메틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트 - :
- <632> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 11mg, 20%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,70-2,10(m, 6H), 2,31(bs, 1H), 2,59(m, 2H), 3,15-3,50(m, 7H), 3,84(m, 1H), 4,36-4,56(m, 4H), 5,03(m, 1H), 6,32-6,44(m, 2H), 6,92-7,08(m, 2H), 7,20-7,35(m, 5H), 7,41-7,46(m, 1H), 7,59-7,62(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 465.
- <633> 실시예 146
- <634> 3-(R)(비스-티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-티오펜-2-일프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 ; 브로마이드
- <635> 표제 화합물을 방법 c에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 690mg, 81%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,78-2,10(m, 6H), 2,34(bs, 1H), 2,82(m, 2H), 3,21-3,46(m, 7H), 3,89(m, 1H), 4,54(m, 4H), 5,06(m, 1H), 6,95-7,01(m, 4H), 7,07-7,11(m, 2H), 7,38-7,49(m, 3H); MS[M-Br]⁺: 487; mp: 143°C.
- <636> 실시예 147
- <637> 알릴티오펜-2-일메틸카르바모일옥시-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-(R)일 에스테르
- <638> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 3220mg, 30%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,20-1,33(m, 1H), 1,45-1,80(m, 3H), 1,93(bs, 1H), 2,49-2,72(m, 5H), 3,05-3,09(m, 1H), 3,81-3,83(m, 2H), 3,83-4,55(m, 3H), 5,14 (m, 2H), 5,70-5,82(m, 1H), 6,96-7,04(m, 2H), 7,44-7,45(m, 1H); MS[M+1]⁺: 307.
- <639> 실시예 148
- <640> 1-알릴-3-(R)(알릴티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <641> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 24%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,80-2,10(m, 4H), 2,32(bs, 1H), 3,20-3,50(m, 5H), 3,75 -3,94(m, 5H), 4,5-4,69(m, 2H), 5,01(m, 1H), 5,10-5,23(m, 2H), 5,51-5,65(m, 2H), 5,70-5,85(m, 1H), 5,90-6,08(m, 1H), 6,95-7,10(m, 2H), 7,47(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 347.
- <642> 실시예 149
- <643> 3-(R)(알릴티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트
- <644> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 11mg, 22%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,74-2,10(m, 6H), 2,31(bs, 1H), 2,59(m, 2H), 3,16-3,56(m, 7H), 3,76-3,90(m, 3H), 4,48-4,71(m, 2H), 4,99(m, 1H), 5,11-5,23(m, 2H), 5,72-5,83(m, 1H), 6,98(m, 1H), 7,06-7,07(m, 1H), 7,20-7,35(m, 5H), 7,44(m, 1H);

MS[M-CF₃COO]⁺: 425.

실시예 150

시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 2250mg, 33%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,20-1,40(m, 1H), 1,45-1,72(m, 1H), 1,89(bs, 1H), 2,45-2,62(m, 5H), 3,03-3,10(m, 1H), 4,22(bs, 1H), 4,50-4,56(m, 3H), 6,93-6,99(m, 2H), 7,38(m, 1H); MS[M+1]⁺: 335.

실시예 151

1-알릴-3-(R)(시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 10mg, 22%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,40-2,05(m, 12H), 2,27(bs, 1H), 3,03-3,42(m, 5H), 3,70-3,95(m, 3H), 4,15-4,35(m, 1H), 5,58(m, 2H), 4,99(m, 1H), 5,54-5,65(m, 2H), 5,87-6,10(m, 1H), 6,97(m, 1H), 7,03(m, 1H), 7,41-7,43(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 375.

실시예 152

3-(R)(시클로펜틸티오펜-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 13mg, 24%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,40-2,10(m, 14H), 2,25(bs, 1H), 2,58(m, 2H), 2,95-3,50(m, 7H), 3,81(m, 1H), 4,26(m, 1H), 4,50-4,70(m, 2H), 4,97(m, 1H), 6,93(m, 1H), 7,03(m, 1H), 7,20-7,40(m, 6H); MS[M-CF₃COO]⁺: 453.

실시예 153

푸란-2-일메틸페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 1400mg, 18%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,19-1,60(m, 4H), 1,84(bs, 1H), 2,44-2,57(m, 5H), 3,01-3,09(m, 1H), 4,63(m, 1H), 4,82(s, 2H), 6,21(m, 1H), 6,36(m, 1H), 7,20-7,37(m, 5H), 7,59(m, 1H); MS[M+1]⁺: 327.

실시예 154

1-알릴-3-(R)(푸란-2-일메틸페닐카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 7mg, 16%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ ; MS[M-CF₃COO]⁺: 367.

실시예 155

3-(R)(푸란-2-일메틸페닐카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 11mg, 21%였다; ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 1,65-2,10(m, 6H), 2,19(bs, 1H), 2,59(m, 2H), 3,10-3,50(m, 7H), 3,83(m, 1H), 4,85(bs, 2H), 4,98(m, 1H), 6,26(m, 1H), 6,36(m, 1H), 7,20-7,39(m, 10H), 7,59(m, 1H); MS[M-CF₃COO]⁺: 445.

실시예 156

비스-푸란-2-일메틸카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-(R)일 에스테르

<665> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 2100mg, 22%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,20-1,70(m, 4H), 1,89(bs, 1H), 2,45-2,71(m, 5H), 3,00-3,12(m, 1H), 4,40(m, 4H), 4,62(m, 1H), 6,22-6,40(m, 4H), 7,59(m, 2H); $\text{MS}[\text{M}+1]^+$: 331.

<666> 실시예 157

<667> 1-알릴-3-(R)(비스-푸란-2-일메틸카르바모일옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<668> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 7mg, 16%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ ; $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 371.

<669> 실시예 158

<670> 3-(R)(비스-푸란-2-일메틸카르바모일옥시)-1-(3-페닐프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄; 트리플루오로아세테이트

<671> 표제 화합물을 방법 d에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 11mg, 20%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,70-2,10(m, 6H), 2,29(bs, 1H), 2,59(m, 2H), 3,10-3,50(m, 7H), 3,82(m, 1H), 4,32-4,54(m, 4H), 5,01(m, 1H), 6,29-6,41(m, 4H), 7,20-7,35(m, 5H), 7,57-7,61(m, 2H); $\text{MS}[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 449.

<672> 실시예 159

<673> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-4-일 에스테르

<674> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 포르미에이트로서 4.86mg, 1.3%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,86(m, 4H), 2,65(s, 2H), 2,77 (bs, 2H), 3,03(bs, 2H), 4,84(s, 2H), 7,14-7,32(m, 10H), 8,19(s, 1H); $\text{MS}[\text{M}-\text{HCOO}]^+$: 323.

<675> 실시예 160

<676> 벤질페닐카르bam산 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-4-일 에스테르

<677> 표제 화합물을 방법 a에 따라서 합성했다. 최종 단계의 수율은 포르미에이트로서 2.56mg, 1%였다; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1,81(m, 6H), 2,83(m, 6H), 4,81(s, 2H), 7,14-7,32(m, 10H), 8,24(s, 1H); $\text{MS}[\text{M}-\text{HCOO}]^+$: 337.

<678> 실시예 161 내지 165는 본 발명에 따르는 약학적 조성물 및 그것의 제조 과정을 예시한다.

<679> 실시예 161

<680> 약학적 조성물의 제조: 정제

<681> 조제법:

<682> 본 발명 화합물 5.0mg

<683> 락토스 113.6mg

<684> 미세결정 셀룰로스 28.4mg

<685> 경량 무수 규산 1.5mg

<686> 마그네슘 스테아레이트 1.5mg

<687> 미서기를 사용하여 본 발명 화합물 15g을 락토스 340.8g 및 미세결정 셀룰로스 85.2g과 혼합했다. 혼합물을 를 러 압축기를 사용해 압축 몰딩하여 박편형의 압축된 재료를 얻었다. 박편형의 압축된 재료를 해며 밀을 사용하여 부수고, 부서진 재료를 20메시 체를 통해 체질했다. 경량 무수 규산 4.5g 및 마그네슘 스테아레이트 4.5g을 체질된 재료에 가하여 혼합했다. 혼합 생성물을 직경 7.5mm의 다이/편치 시스템이 장착된 기계에서 정제로 만들어 3,000개의 정제를 얻었고, 각 정제는 중량이 150mg이었다.

<688> 실시예 162

<689> 약학적 조성물의 제조: 코팅된 정제

<690> 조제법:

<691> 본 발명 화합물 5.0mg

<692> 락토스 95.6mg

<693> 옥수수 녹말 40.8mg

<694> 폴리비닐피롤리돈 7.5mg

<695> 마그네슘 스테아레이트 1.5mg

<696> 히드록시프로필셀룰로스 2.3mg

<697> 폴리에틸렌글리콜 0.4mg

<698> 이산화티탄 1.1mg

<699> 정제된 활석 0.7mg

<700> 유동층 과립기를 사용하여, 본 발명 화합물 15g을 락토스 285.6g 및 옥수수 녹말 122.4g과 혼합했다. 따로 폴리비닐피롤리돈 22.5g을 물 127.5g에 용해하여 결합 용액을 제조했다. 유동층 과립기를 사용하여, 결합 용액을 상기 혼합물을 위에 분무하여 과립을 얻었다. 마그네슘 스테아레이트 4.5g을 얻어진 과립에 첨가하여 혼합했다. 얻어진 혼합물을 직경 6.5mm의 양면이 오목한 다이/펀치 시스템이 장착된 기계에서 정제로 만들어 3,000개의 정제를 얻었고, 각 정제는 중량이 150mg이었다.

<701> 따로, 물 72.6g에 히드록시프로필셀룰로스 2910 6.9g, 폴리에틸렌글리콜 6000 1.2g, 이산화타탄 3.3g 및 정제된 활석 2.1g을 혼탁하여 코팅 용액을 제조했다. High Coated를 사용하여 상기 제조된 3,000개의 정제를 코팅 용액을 코팅하여 막-코팅된 정제를 얻었고, 각 정제는 중량이 154.5mg이었다.

<702> 실시예 163

<703> 약학적 조성물의 제조: 액체 흡입제

<704> 조제법:

<705> 본 발명 화합물 400 μ g

<706> 생리 식염수 1ml

<707> 본 발명 화합물 40mg을 생리 식염수 90ml에 용해하고, 이 용액을 동일한 식염수 용액으로 총부피 100ml로 조정하고, 1ml 용량 앰플에 1ml씩 분배한 후, 115°C에서 30분간 멸균하여 액체 흡입제를 얻었다.

<708> 실시예 164

<709> 약학적 조성물의 제조: 가루 흡입제

<710> 조제법:

<711> 본 발명 화합물 200 μ g<712> 락토스 4,000 μ g

<713> 본 발명 화합물 20g을 락토스 400g과 균일하게 혼합하고, 이 혼합물 200mg을 전용 가루 흡입기에 채워서 가루 흡입제를 만들었다.

<714> 실시예 165

<715> 약학적 조성물의 제조: 흡입 에어로졸

<716> 조제법:

<717> 본 발명 화합물 200 μ g

<718> 탈수된 (순수) 에틸알콜 USP 8,400 μ g

<719> 1,1,1,2-테트리플루오로에탄(HFC-134A) 46,810 μ g

<720> 에틸알콜 2.0160g에 본 발명 화합물 0.0480g을 용해하여 활성 성분 농축물을 제조했다. 이 농축물을 적합한 충전 기구에 가했다. 활성 성분 농축물을 에어로졸 용기에 분배하고, 용기의 상부 공간을 질소 또는 HFC-134A 증기(폐징 성분들은 산소를 1ppm 이상 함유하지 않아야 한다)로 퍼지하고 밸브로 밀봉했다. 다음에, HFC-134A 분사제 11.2344g을 밀봉된 용기로 압력 충전한다.