



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0016636
(43) 공개일자 2009년02월16일

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7000416

(22) 출원일자 2009년01월08일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년01월08일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2007/000556

국제출원일자 2007년06월08일

(87) 국제공개번호 WO 2007/142585

국제공개일자 2007년12월13일

(30) 우선권주장

60/812,208 2006년06월09일 미국(US)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스아이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

쳉, 윤-성

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡주 몬트리올 생
로랑 프레데릭-밴팅 7171 아스트라제네카 알 앤드
디 몬트리올

진, 슈주안

캐나다 에이치4에스 1제트9 퀘벡주 몬트리올 생
로랑 프레데릭-밴팅 7171 아스트라제네카 알 앤드
디 몬트리올

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

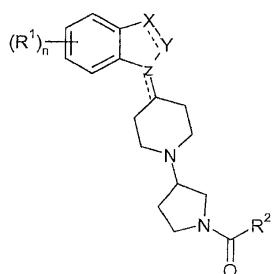
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 통증, 알쓰하이머병 및 정신분열증의 치료에 효과적인 무스카린성 수용체 효능제

(57) 요 약

하기 화학식 IA의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 및 상기 화합물 또는 염을 포함하는 제약 조성물을 제조한다. 이들은 요법, 특히 통증 관리에 사용된다.

<화학식 IA>



상기 식 중, G¹, G², G³, G⁴, R¹, R², X, Y, Z 및 n은 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

포우라슈라프, 메흐나즈

캐나다 에이치4에스 1제트9 케벡주 몬트리올 생 로랑 프레데릭-밴팅 7171 아스트라제네카 알 앤드 디 몬트리올

토마스제브스키, 미로슬라브

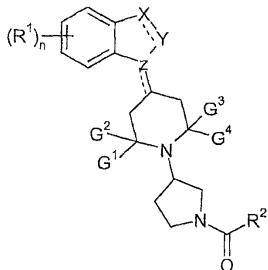
캐나다 에이치4에스 1제트9 케벡주 몬트리올 생 로랑 프레데릭-밴팅 7171 아스트라제네카 알 앤드 디 몬트리올

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 IA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물:

<화학식 IA>



상기 식 중,

R¹은 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, 히드록시, C₁₋₆알콕시, 트리플루오로메틸, FCH₂-، F₂CH--, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀아릴 및 C₂₋₉헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디-C₁₋₆알킬아미노, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴옥시, C₂₋₉헥테로아릴, C₂₋₉헥테로아릴옥시, C₃₋₅헥테로시클로알킬옥시, C₃₋₉헥테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알킬, C₂₋₉헥테로아릴-C₁₋₃알콕시, C₂₋₉헥테로아릴-C₁₋₃알킬, C₃₋₆헥테로시클로알킬-C₁₋₃알콕시, C₃₋₆헥테로시클로알킬-C₁₋₃알킬, C₃₋₉시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알킬 및 C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디-C₁₋₆알킬아미노, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴옥시, C₂₋₉헥테로아릴, C₂₋₉헥테로아릴옥시, C₃₋₅헥테로시클로알킬옥시, C₃₋₉헥테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알킬, C₂₋₉헥테로아릴-C₁₋₃알콕시, C₂₋₉헥테로아릴-C₁₋₃알킬, C₃₋₆헥테로시클로알킬-C₁₋₃알콕시, C₃₋₆헥테로시클로알킬-C₁₋₃알킬, C₃₋₉시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알킬 및 C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알콕시는 -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, 할로겐, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ 및 -C(=O)-NR₂로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

G¹, G², G³ 및 G⁴는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G¹, G², G³ 및 G⁴ 중 2개는 함께 연결되어 C₁₋₄알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 할로겐화 C₁₋₆알킬이고;

X, Y 및 Z는 C(=O), NH, N-CH₃, N, C, CH₂ 및 CH로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 X, Y 및 Z 중 하나 이상은 NH, N-CH₃ 및 N으로부터 선택되고; X, Y 및 Z 중 하나 이하는 C(=O)이고; Z는 C(=O)가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R²가 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디-C₁₋₆알킬아미노, C₂₋₉헥테로아릴, C₃₋₆헥테로시클로알킬-C₁₋₃알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디-C₁₋₆알킬아미노, C₂₋₉헥테로아릴, C₃₋₆헥테로시클로알킬-C₁₋₃알킬 및 벤질옥시가 아미노, 할로겐, 히드록시, C₁₋₆알콕시 및 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, $-CN$, $-C(=O)-NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, 히드록실, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- 및 CF_3O- 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Z 가 N, C 및 CH로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Y 가 N 및 C(=O)로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, X 가 CH_2 , NH 및 $N-CH_3$ 으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 가 $-H$ 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 가 $-H$ 인 화합물.

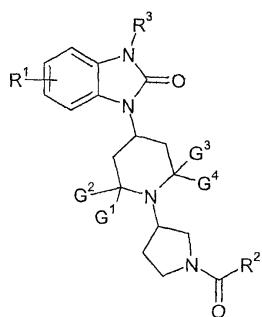
청구항 10

제1항에 있어서, G^2 및 G^3 이 함께 연결되어 에틸렌을 형성하고, G^1 및 G^4 가 $-H$ 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 11

하기 화학식 IIA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물:

<화학식 IIA>



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 IIA의 R^1 이 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CF_3O- 및 CHF_2O- 로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, 화학식 IIA의 R^1 이 수소, 할로겐, $-CN$, 메톡시 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 14

제11항에 있어서, 화학식 IIA의 R^2 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시가 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

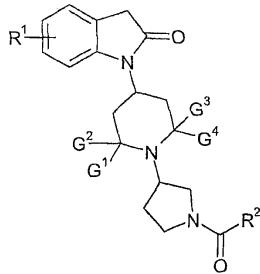
청구항 15

제11항에 있어서, 화학식 IIA의 R^2 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 16

화학식 IIIA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물:

<화학식 IIIA>



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시,

트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기호 임의로 치환되고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 서로 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 17

제16항에 있어서, 화학식 IIIA의 R^1 이 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시, 메톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CF_3O- 및 CHF_2O- 로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, 화학식 IIIA의 R^1 이 수소, 할로겐, $-CN$, 메톡시 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 19

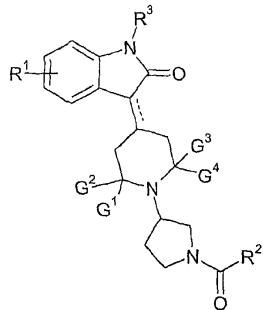
제16항에 있어서, 화학식 IIIA의 R^2 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시가 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기호 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 20

제16항에 있어서, 화학식 IIIA의 R^2 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헤테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 21

하기 화학식 IVA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물: <화학식 IVA>



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로아릴옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로아릴옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 서로 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 22

제21항에 있어서, 화학식 IVA의 R^1 이 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로포시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CF_3O- 및 CHF_2O- 로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, 화학식 IVA의 R^1 이 수소, 할로겐, -CN, 메톡시 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, 화학식 IVA의 R^2 가 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시가 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 25

제21항에 있어서, 화학식 IVA의 R^3 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 26

에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(5-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

벤질 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

t-부틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

이소프로필 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

1-[1-(1-부티릴페롤리딘-3-일)페페리딘-4-일]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

N,N-디메틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복스아미드;

1-{1-[1-(3-메틸부타노일)페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일}-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

에틸 3-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3R)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

메틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

이소-프로필 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

1-{1-[(3S)-1-(시클로펜틸카르보닐)페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일}-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

1-(1-{(3S)-1-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐]페롤리딘-3-일}페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

1-(1-{(3S)-1-[(1-메틸-1H-페롤-2-일)카르보닐]페롤리딘-3-일}페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

1-(1-{(3S)-1-[4-(2-옥소페롤리딘-1-일)부타노일]페롤리딘-3-일}페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

1-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일}페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

1-메틸-3-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일}페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

(3S)-N-에틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복스아미드;

에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3R)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

메틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

1-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일}페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온;

에틸 3-[3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(7-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

(3S) 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

(3R) 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

(3S) 에틸 3-[4-(6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

(3R) 에틸 3-[4-(6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

(3S) 에틸 3-[4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

(3R) 에틸 3-[4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(6-시아노-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(5-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(6-tert-부틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(5-tert-부틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-[4-(5-트리플루오로메톡시)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일]페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 (3S)-3-{4-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트

로부터 선택된 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 28

통증 요법용 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 29

알쓰하이머병 치료용 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 30

정신분열증 치료용 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 32

치료 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 통증 요법을 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 온혈 동물에서의 통증의 치료 방법.

청구항 33

치료 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 알쓰하이머병 요법을 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 온혈 동물에서의 알쓰하이머병의 치료 방법.

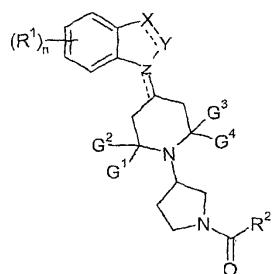
청구항 34

치료 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 정신분열증 요법을 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 온혈 동물에서의 정신분열증의 치료 방법.

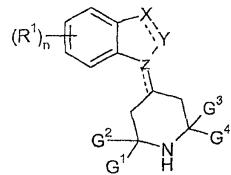
청구항 35

하기 화학식 VA의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 IA의 화합물의 제조 방법.

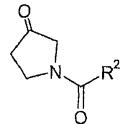
<화학식 IA>



<화학식 VA>



<화학식 VI>



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

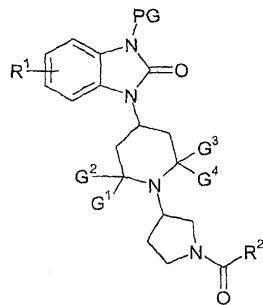
G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 36

하기 화학식 VIIA의 화합물.

<화학식 VIIA>



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고;

PG는 $-C(=O)=O-t-Bu$ 및 $-C(=O)-OBn$ 으로부터 선택된다.

청구항 37

치료 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 불안증 요법을 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 온혈 동물에서의 불안증 치료 방법.

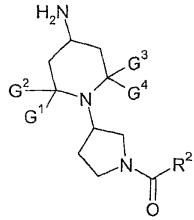
청구항 38

치료 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 우울증 요법을 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 온혈 동물에서의 우울증 치료 방법.

청구항 39

하기 화학식 VIII의 화합물.

<화학식 VIII>



상기 식 중,

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시,

C_{2-9} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로아릴옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

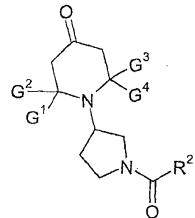
G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 40

하기 화학식 IX의 화합물.

<화학식 IX>



상기 식 중,

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로아릴옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로아릴옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

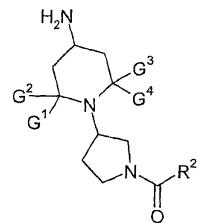
G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

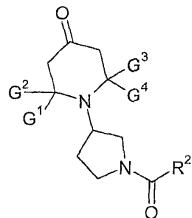
청구항 41

하기 화학식 IX의 화합물의 환원성 아미노화를 포함하는, 하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법.

<화학식 VIII>



<화학식 IX>



상기 식 종,

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵토아릴, C_{2-9} 헵토아릴옥시, C_{3-5} 헵토로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵토로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵토로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵토로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵토로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵토로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵토로아릴, C_{2-9} 헵토로아릴옥시, C_{3-5} 헵토로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵토로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵토로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵토로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵토로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵토로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

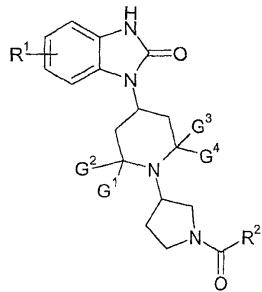
각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 42

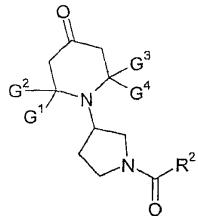
하기 화학식 IX의 화합물을 환원제의 존재하에 하기 화학식 X의 화합물과 반응시켜 제1 생성물을 형성하는 단계;

상기 제1 생성물을 포스젠 유형의 시약과 반응시켜 하기 화학식 IIA의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 IIA의 화합물의 제조 방법.

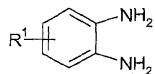
<화학식 IIA>



<화학식 IX>



<화학식 X>



상기 식 중,

R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

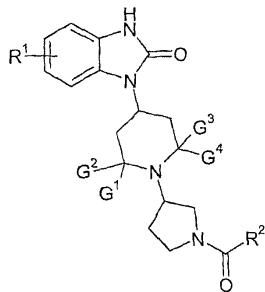
청구항 43

하기 화학식 VIII의 화합물을 환원체의 존재하에 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 니트로기를 함유한 제1 생성물을 형성하는 제1 단계;

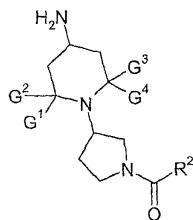
상기 제1 생성물을 니트로기를 아미노 기로 환원시켜 제2 생성물을 형성하는 단계;

상기 제2 생성물을 포스ген 유형의 시약과 반응시켜 하기 화학식 IIA의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 IIA의 화합물의 제조 방법.

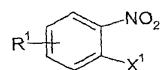
<화학식 IIA>



<화학식 VIII>



<화학식 XI>



상기 식 중,

R¹은 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, 헤드록시, C₁₋₆알콕시, 트리플루오로메틸, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀아릴 및 C₂₋₉헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디-C₁₋₆알킬아미노, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴옥시, C₂₋₉헤테로아릴, C₂₋₉헤테로아릴옥시, C₃₋₅헤테로시클로알킬옥시, C₃₋₉헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알킬, C₂₋₉헤테로아릴-C₁₋₃알콕시, C₂₋₉헤테로아릴-C₁₋₃알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬-C₁₋₃알콕시, C₃₋₅헤테로시클로알킬-C₁₋₃알킬, C₃₋₉시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알킬 및 C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬아미노, 디-C₁₋₆알킬아미노, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴옥시, C₂₋₉헤테로아릴, C₂₋₉헤테로아릴옥시, C₃₋₅헤테로시클로알킬옥시, C₃₋₉헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₃알킬, C₂₋₉헤테로아릴-C₁₋₃알콕시, C₂₋₉헤테로아릴-C₁₋₃알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬-C₁₋₃알콕시, C₃₋₆헤테로시클로알킬-C₁₋₃알킬, C₃₋₉시클로알킬, C₃₋₆시클로알킬옥시, C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알킬 및 C₃₋₆시클로알킬-C₁₋₃알콕시는 -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, 할로겐, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ 및 -C(=O)-NR₂로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

G¹, G², G³ 및 G⁴는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G¹, G², G³ 및 G⁴ 중 2개는 함께 연결되어 C₁₋₄알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

X¹은 할로겐이고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 할로겐화 C₁₋₆알킬이다.

명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 무스카린성 수용체의 효능제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 효능제를 포함하는 조성물, 및 무스카린성 수용체 매개성 질환의 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 통증, 알쓰하이머병 및/또는 정신분열증의 치료에 효과적일 수 있는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 신경전달물질 아세틸콜린은 2가지 유형의 콜린작용성 수용체인, 니코틴 수용체의 향이온성(ionotropic) 부류 및 무스카린성 수용체의 향대사성(metabotropic) 부류에 결합한다. 무스카린성 수용체는 원형질막-결합된 G 단백질 커플링된 수용체(GPCR)의 거대부류에 속하며, 종 및 수용체 하위유형 사이에서 상당히 높은 상동성을 나타낸다. 이들 M1 내지 M5 무스카린성 수용체는 중추 및 말초 조직에 대해 흥분 및 억제 제어 영향을 미치는 부교감 신경계에서 우세하게 발현되며, 심박수, 흥분, 인지, 감각 처리 및 운동 제어를 비롯한 다수의 생리학적 기능에 참여한다.

<3> 무스카린성 효능제, 예컨대 무스카린 및 필로카르핀, 및 길항제, 예컨대 아트로핀은 백 년 넘게 공지되어 있었으나, 수용체 하위유형-선택적 화합물의 발견에는 거의 진전이 없어 개별 수용체에 특정 기능을 부여하기에 어려움이 있었다. 예를 들면, 문헌 [DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," *J. Med. Chem.*, 43(23), pp. 4333-4353 (2000)]; [Hulme, E. C. et al., "Muscarinic Receptor Subtypes," *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, pp. 633-673 (1990)]; [Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function," *Pharmacol. Ther.*, 58, pp. 319-379 (1993)]; [Caulfield, M. P. et al., International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," *Pharmacol. Rev.*, 50, pp. 279-290 (1998)]을 참조한다.

<4> 수용체의 무스카린성 부류는 COPD, 천식, 요실금, 녹내장, 정신분열증, 알쓰하이머병 (AchE 억제제) 및 통증에 대한 선도 약물을 비롯하여, 다양한 질환에 사용되는 다수의 약제의 표적이다.

<5> 예를 들면, 직접 작용성 무스카린성 수용체 효능제는 급성 통증의 다양한 동물 모델에서 항침해수용성(antinociceptive)인 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. *Br. J. Pharmacol.* 105:77-82, 1992.]; [Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. *Brain Res.* 830:292-300, 1999.]).

<6> 몇몇 연구는 만성 또는 신경병증성 통증 상태에서 무스카린성 수용체 활성화의 역할을 조사하였다. 이들 연구에서, 래트의 신경병증성 통증의 척수 결찰 모델에서 척수강내 투여 이후에 콜린작용성 긴장도의 직간접적인 상승은 촉각이질통을 개선시키는 것으로 밝혀졌으며, 이러한 효과는 다시 무스카린성 길항제에 의해 되돌아온다 (문헌 [Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase 억제제 in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 90:492-494, 1999]; [Lee E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. *Can J Anaesth* 49:178-84, 2002.]). 따라서, 무스카린성 수용체의 직간접적인 활성화는 급성 진통 활성을 모두 유도하며 신경병증성 통증을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 무스카린성 효능제 및 ACHE-I는 인간에게 투여되었을 때 과다한 부작용을 유도하는 경향 때문에 임상적으로 널리 사용되지 않는다. 바람직하지 않은 부작용으로는 다른 부작용들 중에서도 과도한 타액 분비 및 다한증, 증가된 위장관 운동 및 서맥이 있다. 이들 부작용은 신체 전체에서 수용체의 무스카린성 부류의 편재성 발현과 관련된다.

발명의 상세한 설명

<7> 현재까지, 5가지 하위유형의 무스카린성 수용체 (M1 내지 M5)가 다양한 종으로부터 클로닝 및 서열분석되었으며, 이들은 체내에서 차별적으로 분포되어 있다.

- <8> 따라서, 심장, 위장관 또는 샘 기능을 제어하는 무스카린성 수용체를 활성화시키지 않으면서, 예를 들면 중추 신경 기능을 제어하는 무스카린성 수용체를 선택적으로 조절하는 분자를 제공하는 것이 바람직할 수 있다.
- <9> 또한, 무스카린성 수용체-매개성 질환의 치료 방법이 요망된다.
- <10> 또한, 하위유형 M1 내지 M5에 대해 선택적인 무스카린성 수용체의 조절제가 요망된다.
- <11> 용어 "C_{m-n}" 또는 "C_{m-n} 기"는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 나타낸다.
- <12> 용어 "알킬"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 포화된 1가의 칙쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알킬의 설명적 예로는 C₁₋₆알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실, 및 보다 장쇄의 알킬기, 예컨대 헵틸 및 옥틸이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 알킬은 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- <13> 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 2개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가의 칙쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알케닐의 이중결합은 다른 불포화기로 공액화되거나 공액화되지 않을 수 있다. 적합한 알케닐기로는 C₂₋₆알케닐기, 예컨대 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 알케닐은 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- <14> 용어 "시클로알킬"은 3개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 포화된 1가의 고리-함유 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 시클로알킬의 예로는 C₃₋₇시클로알킬기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 및 포화 시클릭 및 바이시클릭 테르펜이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 시클로알킬은 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직하게는, 시클로알킬은 모노시클릭 고리 또는 바이시클릭 고리이다.
- <15> 용어 "시클로알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖고, 3개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가의 고리-함유 탄화수소 라디칼을 나타낸다.
- <16> 용어 "아릴"은 방향족 특성 (예를 들면, 4n + 2개의 편재된 전자)을 갖는 하나 이상의 다중불포화 탄소 고리를 갖고 5 내지 약 14개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가의 탄화수소 라디칼을 나타낸다.
- <17> 용어 "헤테로고리"는 고리 구조의 부분으로 N, O, P 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 다가의 헤테로원자를 갖고 고리(들)에 3개 이상 내지 약 20개 이하의 원자를 포함하는 고리-함유 구조 또는 분자를 나타낸다. 헤테로고리는 포화 또는 불포화 (하나 이상의 이중 결합을 함유)될 수 있고, 헤테로고리는 하나 초과의 고리를 함유할 수 있다. 헤테로고리가 하나 초과의 고리를 함유하는 경우, 고리는 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 융합 고리는 일반적으로 그 사이에 2개의 원자를 공유하는 2개 이상의 고리를 나타낸다. 헤테로고리는 방향족 특성을 가질 수 있거나 방향족 특성을 갖지 않을 수 있다.
- <18> 용어 "헤테로방향족"은 고리 구조의 부분으로 N, O, P 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 다가의 헤테로원자를 갖고 고리(들)에 3개 이상 내지 약 20개 이하의 원자를 포함하는 고리-함유 구조 또는 분자를 나타내며, 여기서 고리-함유 구조 또는 분자는 방향족 특성 (예를 들면, 4n + 2개의 편재된 전자)을 갖는다.
- <19> 용어 "헤테로시클릭기", "헤테로시클릭 잔기", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로"는 헤테로고리로부터 하나 이상의 수소가 제거되어 유래된 라디칼을 나타낸다.
- <20> 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로고리로부터 하나의 수소가 제거되어 유래된 1가의 라디칼을 나타낸다.
- <21> 용어 "헤테로시클릴렌"은 헤테로고리로부터 2개의 수소가 제거되어 유래된 2가의 라디칼을 나타내며, 이는 함께 2개의 구조를 연결시킨다.
- <22> 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특성을 갖는 헤테로시클릴을 나타낸다.
- <23> 용어 "헤테로시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며 불포화도가 없는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 나타낸다.

다. 헤테로시클로알킬기의 예로는 피롤리디닐, 피롤리디노, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노, 모르풀리닐, 모르풀리노, 티오모르풀리닐, 티오모르풀리노 및 파라닐이 있다. 헤테로시클로알킬기는 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직하게는, 헤테로시클로알킬기는 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리, 보다 바람직하게는 모노시클릭 고리이고, 여기서 고리는 3 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며, 본원에서 C₃₋₆ 헤테로시클로알킬로 지칭된다.

- <24> 용어 "헤테로아릴렌"은 방향족 특성을 갖는 헤테로시클릴렌을 나타낸다.
- <25> 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 방향족 특성을 갖는 않는 헤테로시클릴렌을 나타낸다.
- <26> 용어 "6-원"은 6개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 나타낸다.
- <27> 용어 "5-원"은 5개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 나타낸다.
- <28> 5-원 고리 헤테로아릴은 5개의 고리 원자를 갖는 고리를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.
- <29> 5-원 고리 헤테로아릴의 예에는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이 있다.
- <30> 6-원 고리 헤테로아릴은 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.
- <31> 6-원 고리 헤테로아릴의 예에는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이 있다.
- <32> 헤테로고리는, 예를 들면 모노시클릭 헤테로고리, 예컨대 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸린, 디옥솔란, 술풀란 2,3-디히드로푸란, 2,5-디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티오판, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로-피리딘, 피페라진, 모르풀린, 티오모르풀린, 피란, 티오피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디히드로피리딘, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 디옥산, 호모피페리딘, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제핀 호모피페라진, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌 옥시드를 포함한다.
- <33> 또한, 헤테로고리는 방향족 헤테로고리, 예를 들면 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 티오펜, 푸란, 푸라잔, 피롤, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피라졸, 이소티아졸, 이속사졸, 1,2,3-트리아졸, 테트라졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,3,4-티아디아졸 및 1,3,4-옥사디아졸을 포함한다.
- <34> 또한, 헤테로고리는 폴리시클릭 헤테로고리, 예를 들면 인돌, 인돌린, 이소인돌린, 퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 1,4-벤조디옥산, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 벤조푸란, 2,3-디히드로벤조푸란, 이소벤조푸란, 크로멘, 크로만, 이소크로만, 크산텐, 페녹사티인, 티안트렌, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 퓨린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 페난트리딘, 페리미딘, 페난트롤린, 페나진, 페노티아진, 페녹사진, 1,2-벤즈이속사졸, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈트리아졸, 티옥산틴, 카르바졸, 카르볼린, 아크리딘, 피롤리지딘 및 퀴놀리지딘을 포함한다.
- <35> 상기 기재된 폴리시클릭 헤테로고리 이외에도, 헤테로고리는 폴리시클릭 헤테로고리를 포함하고, 여기서 둘 이상의 고리 사이의 고리 융합은 두 고리 모두에 공동인 1개 초파의 결합 및 두 고리 모두에 공동인 2개 초파의 원자를 포함한다. 이러한 가교 헤테로고리의 예로는 퀴누클리딘, 디아자바이시클로[2.2.1]헵탄 및 7-옥사바이시클로[2.2.1]헵탄이 있다.
- <36> 헤테로시클릴은, 예를 들면 모노시클릭 헤테로시클릴, 예컨대 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 디옥솔라닐, 술풀라닐, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 티오판, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로-피리디닐, 피페라지닐, 모르풀리닐, 티오모르풀리닐, 파라닐, 티오피라닐, 2,3-디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 1,4-디히드로피리디닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥사닐, 디옥사닐, 호모피페리디닐, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제피닐, 호모피페라지닐, 1,3-디옥세파닐, 4,7-디히드로-1,3-디옥세파닐 및 헥사메틸렌 옥시딜을

포함한다.

<37> 또한, 헤테로시클릴은 방향족 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴, 예를 들면 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.

<38> 또한, 헤테로시클릴은 폴리시클릭 헤테로시클릴 (방향족 또는 비-방향족 모두 포함), 예를 들면 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마리닐, 디히드로쿠마리닐, 벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 크산테닐, 폐녹사티이닐, 티안트레닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 폐난트리디닐, 폐리미디닐, 폐난트롤리닐, 폐나지닐, 폐노티아지닐, 폐녹사지닐, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티옥산티닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.

<39> 상기 기재된 폴리시클릭 헤테로시클릴 이외에도, 헤테로시클릴은 폴리시클릭 헤테로시클릴을 포함하고, 여기서 둘 이상의 고리 사이의 고리 융합은 두 고리 모두에 공동인 1개 초파의 결합 및 두 고리 모두에 공동인 2개 초파의 원자를 포함한다. 이러한 가교 헤테로고리의 예로는 퀴누클리디닐, 디아자바이시클로[2.2.1]헵틸 및 7-옥사바이시클로[2.2.1]헵틸이 있다.

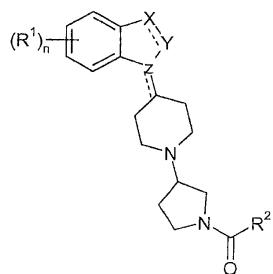
<40> 용어 "알콕시"는 일반 화학식 $-O-R$ 의 라디칼을 나타내고, 여기서 R은 탄화수소 라디칼로부터 선택된다. 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시, 부톡시, t-부톡시, 이소부톡시, 시클로프로필메톡시, 알릴옥시 및 프로파르길옥시가 있다.

<41> 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

<42> "RT" 또는 "rt"는 실온을 의미한다.

<43> 한 측면에서, 본 발명이 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분임체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 I



<44>

상기 식 중,

<46> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<47> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{2-9} 헤테로아릴옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬옥시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬-카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, C_{6-10} 아릴, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{3-5} 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬은 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$,

$-\text{NR}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<48> n은 1, 2, 3 또는 4이고;

<49> 각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고;

<50> X, Y 및 Z는 $\text{C}(=\text{O})$, NH , $\text{N}-\text{CH}_3$, N, C, CH_2 및 CH로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 X, Y 및 Z 중 하나 이상은 NH , $\text{N}-\text{CH}_3$ 및 N으로부터 선택되고; X, Y 및 Z 중 하나 이하는 $\text{C}(=\text{O})$ 이고; Z는 $\text{C}(=\text{O})$ 가 아니다.

<51> 추가 특정 실시양태에서, R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

<52> 더 추가의 실시양태에서, R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<53> 또 다른 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 히드록실, 메톡시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$ 및 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 로부터 선택된다.

<54> 또 다른 실시양태에서, n은 1이다.

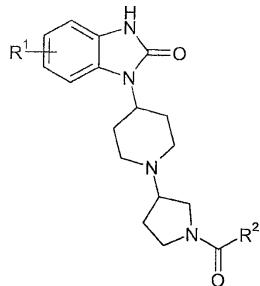
<55> 또 다른 실시양태에서, Z는 N, C 및 CH로부터 선택된다.

<56> 추가의 실시양태에서, Y는 N 및 C(=O)로부터 선택된다.

<57> 더 추가의 실시양태에서, X는 NH 및 N-CH₃으로부터 선택된다.

<58> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 II



<59>

상기 식 중,

<61> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$, $\text{CHF}_2\text{O}-$, C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<62> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, C_{6-10} 아릴, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{3-5} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된다.

및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬은 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<63> 각각의 R 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

<64> 특정 실시양태에서, 화학식 II의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- 및 CHF_2O- 로부터 독립적으로 선택된다.

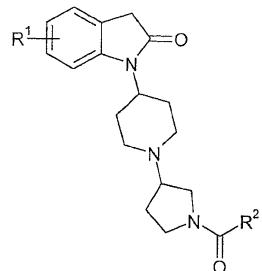
<65> 또다른 추가의 실시양태에서, 화학식 II의 R^1 은 수소, 할로겐, $-CN$ 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

<66> 추가 특정 실시양태에서, 화학식 II의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

<67> 더 추가의 실시양태에서, 화학식 II의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<68> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 III



<69>

상기 식 중,

<71> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<72> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬-카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, C_{6-10} 아릴, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{3-5} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬은 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<73>

각각의 R 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

<74> 특정 실시양태에서, 화학식 III의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시,

메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$ 및 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 로부터 독립적으로 선택된다.

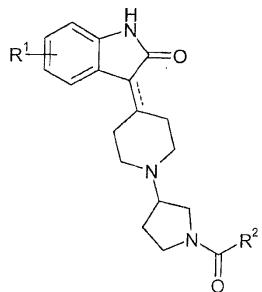
<75> 또 다른 추가의 실시양태에서, 화학식 III의 R^1 은 수소, 할로겐, $-\text{CN}$ 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

<76> 추가 특정 실시양태에서, 화학식 III의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

<77> 더 추가의 실시양태에서, 화학식 III의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<78> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 IV



<79>

상기 식 종,

<81> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$, $\text{CHF}_2\text{O}-$, C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헥테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<82> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{2-9} 헥테로아릴옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬옥시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬-카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, C_{6-10} 아릴, C_{2-9} 헥테로아릴, C_{3-5} 헥테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헥테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 헥테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬은 $-\text{CN}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$, R , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, 할로겐, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<83>

각각의 R 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

<84> 특정 실시양태에서, 화학식 IV의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$ 및 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 로부터 독립적으로 선택된다.

<85>

또 다른 추가의 실시양태에서, 화학식 IV의 R^1 은 수소, 할로겐, $-\text{CN}$ 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

<86>

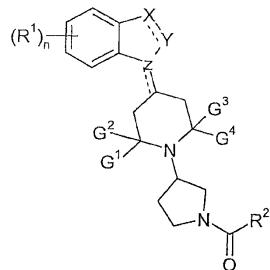
추가 특정 실시양태에서, 화학식 IV의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아

미노 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

<87> 더 추가의 실시양태에서, 화학식 IV의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<88> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 IA



<89>

상기 식 중,

<91> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 혜테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<92> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 혜테로아릴, C_{2-9} 혜테로아릴옥시, C_{3-5} 혜테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 혜테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 혜테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 혜테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 혜테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 혜테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 혜테로아릴, C_{2-9} 혜테로아릴옥시, C_{3-5} 혜테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 혜테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 혜테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 혜테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 혜테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 혜테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<93> G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

<94> n은 1, 2, 3 또는 4이고;

<95> 각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이고;

<96> X, Y 및 Z는 $C(=O)$, NH, $N-CH_3$, N, C, CH_2 및 CH로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 X, Y 및 Z 중 하나 이상은 NH, $N-CH_3$ 및 N으로부터 선택되고; X, Y 및 Z 중 하나 이하는 $C(=O)$ 이고; Z는 $C(=O)$ 가 아니다.

<97> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 혜테로아릴, C_{3-6} 혜테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 혜테로아릴, C_{3-6} 혜테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시는 아미

노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

<98> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<99> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 R^1 은 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, $-CN$, $-C(=O)-NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, 히드록실, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- 및 CF_3O- 로부터 선택된다.

<100> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 Z는 N, C 및 CH로부터 선택된다.

<101> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 Y는 N 및 C(=O)로부터 선택된다.

<102> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 X는 CH_2 , NH 및 N- CH_3 으로부터 선택된다.

<103> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 $-H$ 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

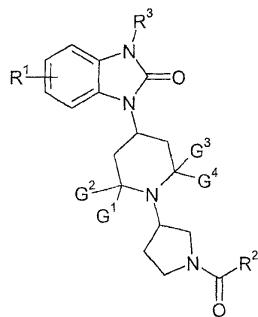
<104> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 $-H$ 이다.

<105> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 G^2 및 G^3 은 함께 연결되어 에틸렌을 형성하고, 화학식 IA의 G^1 및 G^4 는 $-H$ 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

<106> 특정 실시양태에서, 화학식 IA의 G^2 및 G^3 은 함께 연결되어 결합을 형성하고, 화학식 IA의 G^1 및 G^4 는 $-H$ 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

<107> 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 IIA



<108>

상기 식 중,

<110> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CHF_2O- , CF_3O- , C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<111> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{3-9} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는

$-\text{CN}$, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}$, R , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, 할로겐, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<112> R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

<113> G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 함께 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

<114> 각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

<115> 또다른 실시양태에서, 화학식 IIA의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$, $\text{CF}_3\text{O}-$ 및 $\text{CHF}_2\text{O}-$ 로부터 독립적으로 선택된다.

<116> 특정 실시양태에서, 화학식 IIA의 R^1 은 수소, 할로겐, $-\text{CN}$, 메톡시 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

<117> 특정 실시양태에서, 화학식 IIA의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-\text{CN}$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

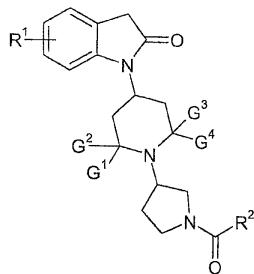
<118> 특정 실시양태에서, 화학식 IIA의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<119> 또다른 추가의 실시양태에서, R^3 은 H 또는 메틸이다.

<120> 더욱 더 구체적인 실시양태에서, R^3 은 H이다.

<121> 더 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIIA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

화학식 IIIA



<122>

상기 식 중,

<124> R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , $\text{F}_2\text{CH}-$, $\text{CHF}_2\text{O}-$, $\text{CF}_3\text{O}-$, C_{6-10} 아릴 및 C_{2-9} 헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

<125> R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴-

C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 서로 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

특정 실시양태에서, 화학식 IIIA의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CF_3O- 및 CHF_2O- 로부터 독립적으로 선택된다.

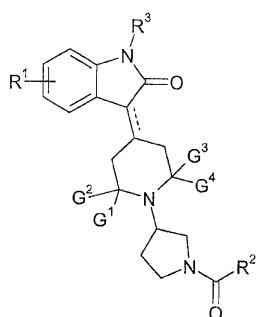
특정 실시양태에서, 화학식 IIIA의 R¹은 수소, 할로겐, -CN, 메톡시 및 C₁₋₃알킬로부터 선택된다.

특정 실시양태에서, 화학식 IIIA의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

특정 실시양태에서, 화학식 IIIA의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVA의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 이들의 혼합물을:

화학식 IVA



상기 식 중,

R'은 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, 히드록시, C₁₋₆알콕시, 트리플루오로메틸, FCH₂-, F₂CH-, CHF₂O-, CF₃O-, C₆₋₁₀아릴 및 C₂₋₉헵테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴-

C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-9} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-3} 알콕시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{2-9} 헵테로아릴옥시, C_{3-5} 헵테로시클로알킬옥시, C_{3-9} 헵테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{6-10} 아릴- C_{1-3} 알킬, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알콕시, C_{2-9} 헵테로아릴- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알콕시는 $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, 할로겐, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ 및 $-C(=O)-NR_2$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

<137> R^3 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

<138> G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 중 2개는 서로 연결되어 C_{1-4} 알킬렌을 형성하고, 다른 2개는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되고;

<139> 각각의 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬이다.

<140> 특정 실시양태에서, 화학식 IVA의 R^1 은 수소, 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-CN$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH_2$, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로록시, 트리플루오로메틸, FCH_2- , F_2CH- , CF_3O- 및 CHF_2O- 로부터 독립적으로 선택된다.

<141> 특정 실시양태에서, 화학식 IVA의 R^1 은 수소, 할로겐, $-CN$, 메톡시 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

<142> 특정 실시양태에서, 화학식 IVA의 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-9} 헵테로아릴, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 벤질옥시는 아미노, 할로겐, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 및 $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.

<143> 특정 실시양태에서, 화학식 IVA의 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 헵테로시클로알킬- C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 헵테로시클로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, C_{4-6} 헵테로아릴 및 벤질옥시로부터 선택된다.

<144> 또다른 추가의 실시양태에서, 화학식 IVA의 R^3 은 H 또는 메틸이다.

<145> 더욱 더 구체적인 실시양태에서, 화학식 IVA의 R^3 은 H이다.

<146> 추가의 실시양태에서, 본 발명은

<147> 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

<148> 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

<149> 에틸 3-[4-(5-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

<150> 벤질 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

<151> t-부틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

<152> 이소프로필 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

<153> 1-[1-(1-부티릴페롤리딘-3-일)페페리딘-4-일]-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;

<154> N,N-디메틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복스아미드;

- <155> 1-{1-[1-(3-메틸부타노일)페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일}-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <156> 에틸 3-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <157> 에틸 3-[4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <158> 에틸 3-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <159> 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <160> tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <161> 에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <162> 에틸 (3R)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <163> 메틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <164> 이소-프로필 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <165> 1-{1-[(3S)-1-(시클로펜틸카르보닐)페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일}-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <166> 1-(1-[(3S)-1-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐]페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <167> 1-(1-[(3S)-1-[(1-메틸-1H-페롤-2-일)카르보닐]페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <168> 1-(1-[(3S)-1-[4-(2-옥소페롤리딘-1-일)부타노일]페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <169> 1-(1-[(3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <170> 1-메틸-3-(1-[(3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온;
- <171> (3S)-N-에틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복스아미드;
- <172> 에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <173> 에틸 (3R)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <174> 메틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <175> 1-(1-[(3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온;
- <176> 에틸 3-[3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <177> 에틸 3-[4-(7-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <178> 에틸 3-[4-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <179> 에틸 3-[4-(4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <180> 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <181> (3S) 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <182> (3R) 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <183> (3S) 에틸 3-[4-(6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <184> (3R) 에틸 3-[4-(6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;

- <185> (3S) 에틸 3-[4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <186> (3R) 에틸 3-[4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <187> 에틸 (3S)-3-[4-(6-시아노-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <188> 에틸 (3S)-3-[4-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <189> 에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <190> 에틸 (3S)-3-[4-(5-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <191> 에틸 (3S)-3-[4-(6-tert-부틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <192> 에틸 (3S)-3-[4-(5-tert-부틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <193> 에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <194> 에틸 (3S)-3-[4-(5-트리플루오로메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트;
- <195> 에틸 (3S)-3-[4-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트
- <196>로부터 선택된 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <197> 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 라세미 혼합물로 존재하거나 단리될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물의 임의의 가능한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 광학적으로 활성인 형태는, 예를 들면 라세메이트의 키랄 크로마토그래피 분리, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성 또는 아래 기재된 절차에 기초한 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.
- <198> 또한, 본 발명의 특정 화합물은 기하 이성질체, 예를 들면 알켄의 E 및 Z 이성질체로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물의 임의의 기하 이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물의 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- <199> 또한, 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태, 예를 들면 수화된 형태 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물의 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- <200> 본 발명의 범위 내에는 또한 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물의 염이 포함된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업계에 공지된 표준 절차를 이용하여 수득할 수 있으며, 예를 들면 충분히 염기성인 화합물, 예를 들면 알킬 아민을 적합한 산, 예를 들면 HCl 또는 아세트산과 반응시켜 생리학상 허용되는 음이온을 생성하여 수득할 수 있다. 또한, 적합하게 산성인 양자를 갖는 본 발명의 화합물, 예컨대 카르복실산 또는 페놀을 1 당량의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물 또는 알콕시드(예컨대, 에톡시드 또는 메톡시드) 또는 적합하게 염기성인 유기 아민(예컨대, 콜린 또는 메글루민)으로 수성 매질에서 처리한 후에 통상적인 정제 기술을 거쳐 상용하는 알칼리 금속(예컨대, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예컨대, 칼슘) 염을 제조하는 것이 가능할 수 있다.

- <201> 한 실시양태에서, 상기 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 특히 산 부가염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.
- <202> 본원 발명자들은 본 발명의 화합물이 제약, 특히 M1 수용체의 효능제로서의 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 M1 수용체의 효능제로서 선택적인 활성을 나타내며, 요법, 특히 다양한 통증 증상, 예컨대 만성 통증, 신경병증성 통증, 급성 통증, 암 통증, 류마티스성 관절염에 의해 유발된 통증, 편두통, 내장통 등의 경감에 유용하다. 그러나 이들 목록이 예외가 없는 것으로 해석되지는 않는다. 또한, 본 발명의 화합물은 M1 수용체의 기능이상이 존재하거나 관련되는 기타 질환 상태에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 정신분열증, 알츠하이머병, 불안 장애, 우울증, 비만, 위장관 장애 및 심혈관 장애의 치료에 사용될 수 있다.
- <203> 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정신분열증 또는 알츠하이머병의 치료에 사용될 수 있다.
- <204> 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 통증의 치료에 사용될 수 있다.
- <205> 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경병증성 통증의 치료에 사용될 수 있다.
- <206> 본 발명의 화합물은 면역조절제로서; 특히 자가면역 질환, 예컨대 관절염; 피부 이식, 기관 이식 및 유사한 수술적 필요; 콜라겐 질환, 다양한 알레르기; 항-종양제 및 항-바이러스제로서의 용도에 유용하다.
- <207> 본 발명의 화합물은 M1 수용체의 퇴행 또는 기능이상이 그 폐러다임에 존재하거나 관련되는 질환 상태에 유용하다. 이는 진단 기술 및 영상화 적용, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET)에 있어 동위원소 표지된 형태의 본 발명의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.
- <208> 본 발명의 화합물은 설사, 우울증, 불안증 및 스트레스-관련 장애, 예컨대 외상후 스트레스 장애, 공황 장애, 범불안 장애, 사회 공포증 및 강박성 인격 장애, 요실금, 조루, 다양한 정신병, 기침, 폐부종, 다양한 위장관 장애, 예를 들면 변비, 기능성 위장관 장애, 예컨대 과민성 장 증후군 및 기능성 소화불량, 파킨슨병 및 다른 운동 장애, 외상성 뇌 손상, 졸중, 심근 경색에 따른 심장보호, 비만, 척수 손상 및 약물 중독의 치료, 예컨대 알콜, 니코틴, 오피오이드 및 다른 약물 남용의 치료, 및 교감 신경계 장애, 예를 들면 고혈압의 치료에 유용하다.
- <209> 본 발명의 화합물은 일반적인 마취 및 모니터링되는 마취 관리 동안 사용되는 진통제로 유용하다. 상이한 특성을 갖는 제제의 조합이 마취 상태 유지에 필요한 효과의 균형을 달성하기 위해 사용되기도 한다 (예를 들면, 견망증, 무통각, 근육 이완 및 진정 작용). 이러한 조합에는 흡입 마취제, 진정제, 불안 완화제, 신경근 차단제 및 오피오이드가 포함된다.
- <210> 또한, 본 발명의 범위에는 상기 논의된 임의의 증상 치료용 의약의 제조에 있어서의 상기 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA에 따른 임의의 화합물의 용도가 포함된다.
- <211> 본 발명의 다른 측면은 유효량의 상기 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA에 따른 화합물을 상기 논의된 임의의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하여 상기 논의된 임의의 증상을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이다.
- <212> 따라서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- <213> 추가의 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- <214> 본 명세서의 내용에서, 용어 "요법"은 달리 구체적인 지시가 없는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료" 및 "치료상"도 이와 같이 해석되어야 한다. 본 발명의 내용에서 용어 "요법"은 또한 기존의 질환 상태, 급성 또는 만성 증상 또는 재발 증상을 완화시키기 위해 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이 정의는 또한 증상 재발의 방지를 위한 예방 치료 방법 및 만성 장애를 위한 지속적 치료 방법을 포함한다.
- <215> 본 발명의 화합물은 요법, 특히 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 요통, 암 통증 및 내장통 등을 비롯한 다양한 통증 증상의 요법에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경병증성 통증에 대한 요법에 유용하다. 보다 더 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 만성 신경병증성 통증에 대한 요법에

유용하다.

- <216> 온혈 동물, 예컨대 인간에서의 요법을 위한 용도에서, 본 발명의 화합물은 경구, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복막내, 흉곽내, 정맥내, 경막외, 수막내, 경피, 뇌실내 투여 및 관절 주사를 비롯한 임의의 경로에 의해 통상적인 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다.
- <217> 본 발명의 한 실시양태에서, 투여 경로는 경구, 정맥내 또는 근육내 경로일 수 있다.
- <218> 투여량은 특정 환자에게 가장 적절한 개별 처방 및 투여량 수준을 결정할 때 투여 경로, 질환의 중증도, 환자의 연령 및 체중, 및 보통 담당의가 고려하는 다른 요인에 따라 달라질 것이다.
- <219> 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하는 경우, 비활성 제약상 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 분산용 과립제, 캡슐제, 샤프제 및 좌제를 포함한다.
- <220> 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 혼탁화제, 결합제 또는 정제 붕해제로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있으며, 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.
- <221> 산제에서, 담체는 본 발명의 미분된 화합물 또는 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 원하는 형태 및 크기로 압축한다.
- <222> 좌제 조성물을 제조하는 경우, 저용점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드와 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 여기에 활성 성분을 예를 들면 교반에 의해 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 봇고 냉각시켜 고형화시킨다.
- <223> 적합한 담체로는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 락토스, 당, 펙틴, 텍스트린, 전분, 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이 있다.
- <224> 용어 "조성물"은 또한 활성 성분 (다른 담체가 있거나 없음)이 담체로 둘러싸여 이러한 담체와 연결되어 있는, 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 성분의 제제를 포함한다. 이와 마찬가지로, 샤프제가 포함된다.
- <225> 정제, 산제, 샤프제 및 캡슐제는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.
- <226> 액체 형태 조성물은 용액제, 혼탁액제 및 유액제를 포함한다. 예를 들면, 활성 화합물의 멸균수 또는 물 프로필렌 글리콜 용액이 비경구 투여에 적합한 액체 제제일 수 있다. 액체 조성물을 또한 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중에서 용액제로 제제화될 수도 있다.
- <227> 경구 투여용 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 경우에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 사용을 위한 수성 혼탁액제는 미분된 활성 성분을 물 중에 점성 물질, 예컨대 천연 합성 고무, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 제약 제제 분야에 공지된 다른 혼탁화제와 함께 분산시켜 제조할 수 있다.
- <228> 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 모두 총 조성물에 기초한 중량 백분율로서, 바람직하게는 0.05% 내지 99 중량% (중량 백분율), 보다 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 본 발명의 화합물을 포함할 것이다.
- <229> 본 발명의 실시를 위한 치료 유효량은 개별 환자의 연령, 체중 및 반응을 비롯한 공지의 기준을 사용하여 결정할 수 있으며, 질환에 대한 논의에서 당업자에 의해 치료되거나 예방되는 양으로 해석될 수 있다.
- <230> 본 발명의 범위에는 의약의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 임의의 화합물의 용도가 포함된다.
- <231> 또한, 본 발명의 범위에는 통증 요법용 의약의 제조를 위한 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 임의의 화합물의 용도가 포함된다.
- <232> 또한, 이에 제한되지 않지만 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 요통, 암 통증 및 내장통을 비롯한 다양한 통증 증상의 요법용 의약의 제조를 위한 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA에 따른 임의의 화합물의 용도가 제공된다.
- <233> 본 발명의 다른 측면은 상기 논의된 임의의 증상의 요법을 필요로 하는 환자에게 유효량의 상기 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA에 따른 임의의 화합물을 투여하여, 상기 논의된 임의의 증상을 앓고 있는 대상체의 치료 방법이다.

- <234> 또한, 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- <235> 특히, 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 요법, 보다 구체적으로는 통증 요법을 위한 제약 조성물이 제공된다.
- <236> 또한, 화학식 I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV 또는 IVA의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 상기 논의된 임의의 중상에 사용하기 위한 제약 조성물이 제공된다.
- <237> 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 하기로부터 선택된 하나 이상의 제약 활성 화합물(들)과 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다.
- <238> (i) 항우울제, 예컨대 아미트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 도세핀, 둘록세틴, 엘자소난, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플록세틴, 게피론, 이미프라민, 이프사피론, 마프로틸린, 노르트리프틸린, 네파조돈, 파록세틴, 페넬진, 프로트리프틸린, 레복세틴, 로발조탄, 세르트랄린, 시부트라민, 티오니속세틴, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라파신, 및 이의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <239> (ii) 비정형 항정신병약물, 예를 들어 퀘티아핀 및 이의 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들); 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카르바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 데벤자핀, 디발프로엑스, 둘록세틴, 에스조피클론, 할로페리돈, 일로페리돈, 라모트리진, 리튬, 록사핀, 메소리다진, 올란자핀, 팔리페리돈, 페를라핀, 페르페나진, 페노티아진, 페닐부틸피페리딘, 피모지드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 퀘티아핀, 세르틴돌, 술피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 트리플루오페라진, 트리메토진, 발프로에이트, 발프로산, 조페클론, 조테핀, 지프라시돈 및 이들의 등가물;
- <240> (iii) 항정신병약물, 예를 들어 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카르바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 데벤자핀, 디발프로엑스, 둘록세틴, 에스조피클론, 할로페리돈, 일로페리돈, 라모트리진, 록사핀, 메소리다진, 올란자핀, 팔리페리돈, 페를라핀, 페르페나진, 페노티아진, 페닐부틸피페리딘, 피모지드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 퀘티아핀, 세르틴돌, 술피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 트리플루오페라진, 트리메토진, 발프로에이트, 발프로산, 조페클론, 조테핀, 지프라시돈, 및 이의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <241> (iv) 항불안제, 예를 들어 알네스피론, 아자피론, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 예컨대 아디나졸람, 알프라졸람, 발레제팜, 벤타제팜, 브로마제팜, 브로티졸람, 부스피론, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 시프라제팜, 디아제팜, 디펜히드라민, 에스타졸람, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 포사제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 메프로바메이트, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 레클라제팜, 트라카졸레이트, 트레피팜, 테마제팜, 트리아졸람, 울다제팜, 졸라제팜, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <242> (v) 항응고제, 예를 들어 카르바마제핀, 발프로에이트, 라모트로긴, 가바펜틴, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <243> (vi) 알쓰하이머병 치료제, 예를 들어 도네페질, 메만틴, 타크린, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <244> (vii) 과킨슨병 치료제, 예를 들어 데프레닐, L-도파, 레큅(Requip), 미라펙스(Mirapex), MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 및 신경 질산 신타제의 억제제, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <245> (viii) 편두통 치료제, 예를 들어 알모트립탄, 아만타딘, 브로모크립틴, 부탈비탈, 카베르골린, 디클로랄페나존, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 리수리드, 나라트립탄, 페르골리드, 프라미페솔, 리자트립탄, 로피니롤, 수마트립탄, 졸미트립탄, 조미트립탄, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <246> (ix) 졸중 치료제, 예를 들어 아브식시마브, 악티바스, NXY-059, 시티콜린, 크로베네틴, 테스모테플라스, 레피노탄, 트락소프로딜, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- <247> (x) 과민성 방광 요실금 치료제, 예를 들어 다라페나신, 팔복세이트, 옥시부티닌, 프로피베린, 로발조탄, 솔리

페나신, 톨테로딘, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);

<248> (xi) 신경병성 통증 치료제, 예를 들어 가바페틴, 리도데름, 프레가블린, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);

<249> (xii) 침해수용성 통증 치료제, 예를 들어 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 디클로페낙, 록소프로펜, 나프록센, 파라세타몰, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);

<250> (xiii) 불면증 치료제, 예를 들어 알로바르비탈, 알로니미드, 아모바르비탈, 벤즈옥타민, 부타바르비탈, 카푸리드, 클로랄, 클로페리돈, 클로레테이트, 텍스클라몰, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 글루테티미드, 할라제팜, 허드록시진, 메클로활론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메타활론, 미다플루르, 니소바메이트, 웬토바르비탈, 페노바르비탈, 프로포폴, 룰레타미드, 트리클로포스, 세코바르비탈, 잘데플론, 졸피뎀, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들); 및

<251> (xiv) 기분 안정제, 예를 들어 카르바마제핀, 디발프로엑스, 가바펜틴, 라모트리진, 리튬, 올란자핀, 케티아핀, 발프로에이트, 발프로산, 베라파밀, 및 이들의 등가물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들).

<252> 상기 조합물은 본원에 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물, 및 승인된 투여량 범위 및/또는 간행물에 기재된 투여량의 제약상 활성인 기타 화합물 또는 화합물들을 사용한다.

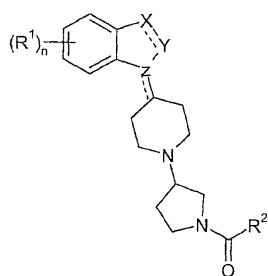
<253> 더 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 부프레노르핀; 테조신; 디아세틸모르핀; 웬타닐; 레보메타딜 아세테이트; 메프타지놀; 모르핀; 옥시코돈; 옥시모르폰; 레미웬타닐; 술웬타닐; 및 트라마돌로부터 선택된 하나 이상의 제약 활성 화합물(들)과 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다.

<254> 특정 실시양태에서, 만성 침해수용성 통증을 치료하기 위해 본 발명의 화합물, 및 부프레노르핀; 테조신; 디아세틸모르핀; 웬타닐; 레보메타딜 아세테이트; 메프타지놀; 모르핀; 옥시코돈; 옥시모르폰; 레미웬타닐; 수웬타닐; 및 트라마돌로부터 선택된 제2의 활성 화합물을 함유한 조합물을 투여하는 것이 특히 효과적일 수 있다. 이 요법의 효능은 하기 기재된 래트 FCA-유도성 열성 통각파민 모델을 사용하여 증명할 수 있다.

<255> 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

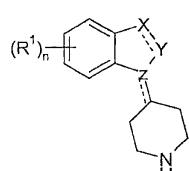
<256> 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<257> <화학식 I>



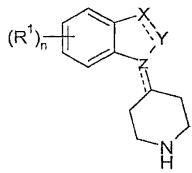
<258>

화학식 V



<259>

화학식 VI



<260>

<261> 상기 식 중, R^1 , R^2 , X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같다.

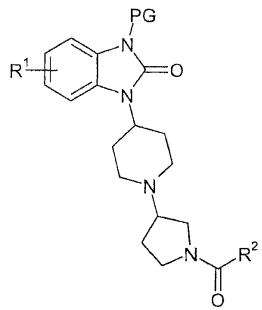
<262>

임의로는, 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계는 환원제, 예컨대 $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ 또는 이들의 동가물의 존재하에 수행된다.

<263>

또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VII의 중간체를 제공한다.

화학식 VII



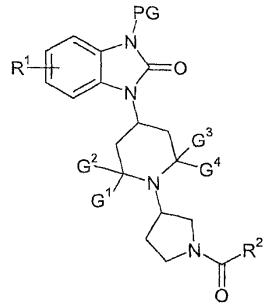
<264>

<265> 상기 식 중, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같고, PG는 보호기, 예컨대 $-C(=O)=O-t-Bu$ 또는 $-C(=O)-OBn$ 이다. "Bn"은 벤질을 나타낸다.

<266>

추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VIIA의 중간체를 제공한다.

화학식 VIIA



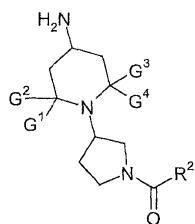
<267>

<268> 상기 식 중, R^1 , R^2 , PG, G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

<269>

더 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 중간체를 제공한다.

화학식 VIII

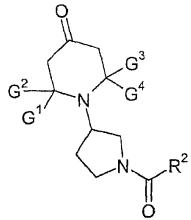


<270>

<271> 상기 식 중, R^2 , G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

<272> 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IX의 중간체를 제공한다.

화학식 IX



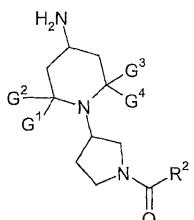
<273>

<274> 상기 식 중, R^2 , G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

<275> 더 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IX의 화합물의 환원성 아미노화를 포함하는, 하기 화학식 VIII의 제조 방법을 제공한다.

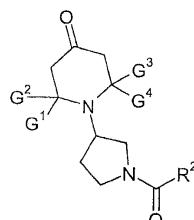
<276>

<화학식 VIII>



<277>

<화학식 IX>



<279>

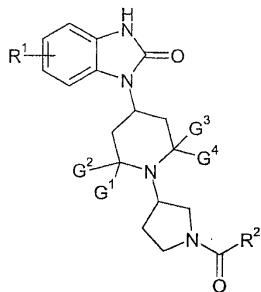
<280> 상기 식 중, R^1 , R^2 , G^1 , G^2 , G^3 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다. 환원성 아미노화 단계는 아미노화제 및 환원제를 사용하여 수행될 수 있다. 아미노화제는 아민, 아민 염, 예컨대 아미노 아세테이트, 또는 기타 아민 함유 화합물일 수 있다. 환원제는, 예를 들어 NaBH_4 , AlH_3 , 나트륨 트리아세톡시보로히드리드, 또는 기타 유사 수소화물 유형의 화합물일 수 있다.

<281> 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 IX의 화합물을 환원제의 존재하에 하기 화학식 X의 화합물과 반응시켜 제1 생성물을 형성하는 제1 단계; 및

<282> 상기 제1 생성물을 포스겐 유형의 시약과 반응시켜 하기 화학식 IIA의 화합물을 형성하는 단계

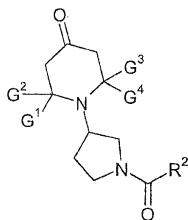
<283> 를 포함하는, 화학식 IIA의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<284> <화학식 IIA>



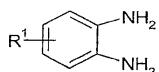
285

<286>



287

화학식 X



280

상기 식 중, 화원제, R^1, R^2, G^1, G^2, G^3 및 G^4 는 상기 정의된 바와 같다.

290

포스겔 유형의 시약은 예를 들어 트리포스겔, 포스겔 또는 N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI)일 수 있다.

<291>

또 다른 실시양태에서 본 발명은

<292>

하기 화학식 VIII의 화합물을 환원제의 존재하에 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 니트로기를 함유한 제1생성물을 혼성하는 제1단계;

<293>

상기 제1 생성물의 니트로기를 아미노 기로 환원시켜 제2 생성물을 형성하는 단계;

294

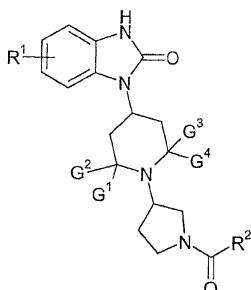
상기 제2 생성물을 포스젠 유형의 시약과 반응시켜 하기 화학식 IIA의 화합물을 형성하는 단계

<295>

를 포함하는, 화학식 IIA의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<296>

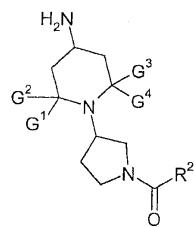
<화학식 IIA>



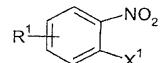
207

<298>

<화학식 VIII>



<299>

화학식 XI

<300>

상기 식 중,

<302>

X¹은 할로겐이고; 환원제, R¹, R², G¹, G², G³ 및 G⁴는 상기 정의된 바와 같다.

<303>

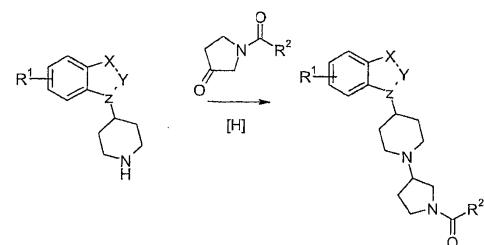
니트로기의 환원은 Pd와 같은 전이 금속 촉매의 존재하에 수소를 사용한 수소화와 같은 표준 환원 절차를 이용하여 수행될 수 있다.

<304>

본 발명의 화합물은 또한 하기 반응식 1 내지 8에 도시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다.

<305>

(실시예 1-5, 10-11, 16, 27)

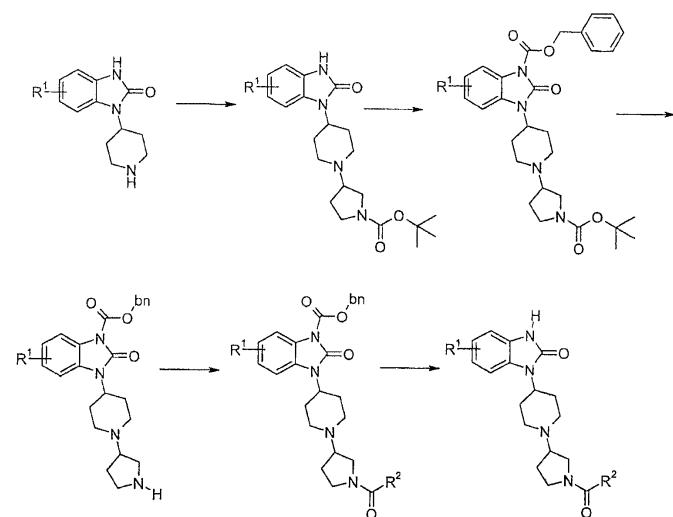
반응식 1

<306>

(X, Y, Z, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같음)

<308>

(실시예 6-9)

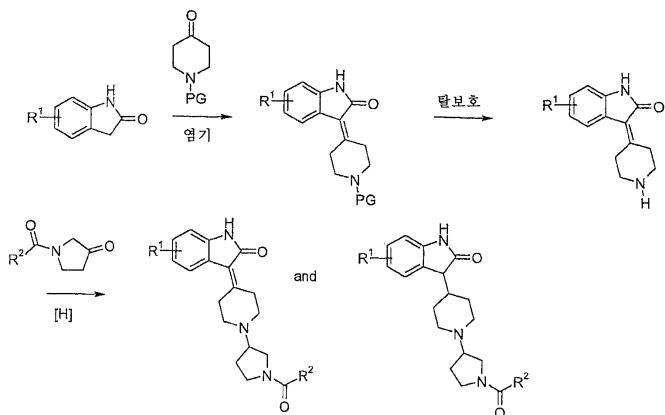
반응식 2

<309>

<310>

(실시예 12-13)

반응식 3

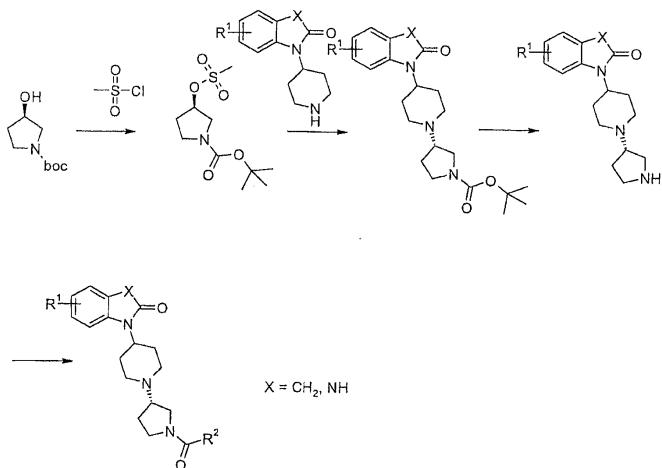


<311>

<312>

(실시예 14, 15, 17-23, 25, 26, 28, 및 29)

반응식 4

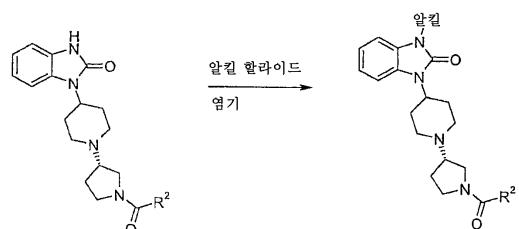


<313>

<314>

(실시예 24)

반응식 5

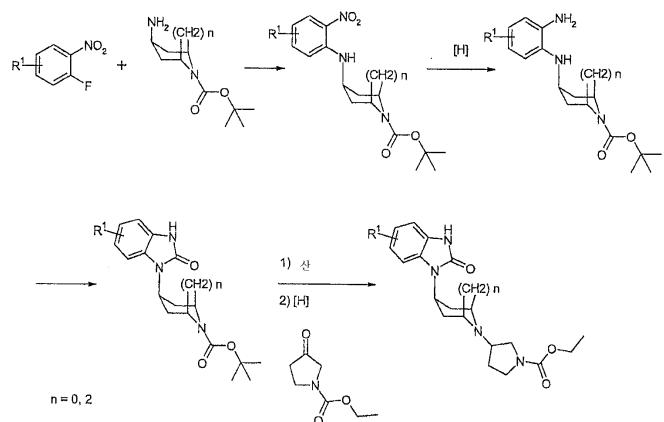


<315>

<316>

(실시예 30-40)

반응식 6

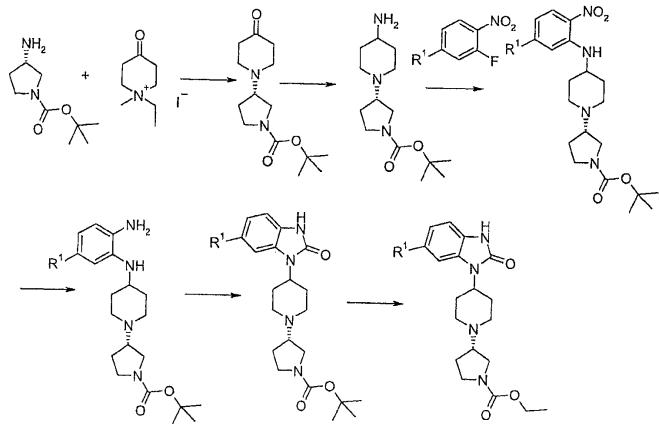


<317>

<318>

(실시예 41-42)

반응식 7

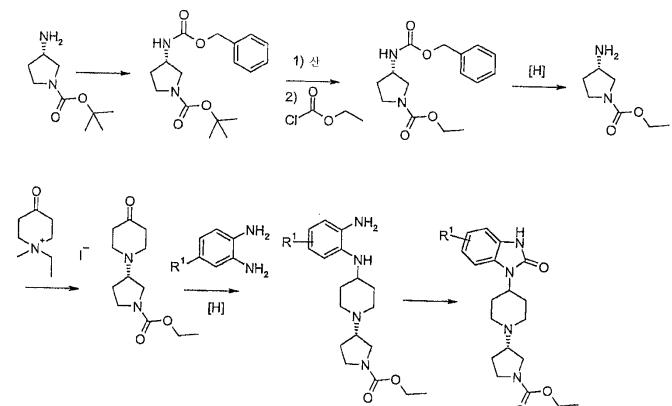


<319>

<320>

(실시예 43-49)

반응식 8



<321>

<322>

생물학적 평가

<323> 인간 M1, 래트 M1, 인간 M3 및 인간 M5 칼슘 동원 FLIPR™ 검정법

<324> 본 발명의 화합물 활성 (EC_{50} 또는 IC_{50})은 전세포에서 약물 유도된 세포내 Ca^{2+} 방출을 모니터링하는 384 플레이트-기준의 영상화 검정법을 이용하여 측정하였다. CHO 세포 (차이니즈 햄스터 난소 세포, ATCC)에서 발현된 hM1 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 1, 진뱅크(gene bank) 수탁번호 NM_000738), rM1 (래트 무스카린성 수용체 하위유형 1, 진뱅크(gene bank) 수탁번호 NM_000738)은 전세포에서 약물 유도된 세포내 Ca^{2+} 방출을 모니터링하는 384 플레이트-기준의 영상화 검정법을 이용하여 측정하였다. CHO 세포 (차이니즈 햄스터 난소 세포, ATCC)에서 발현된 hM1 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 1, 진뱅크(gene bank) 수탁번호 NM_000738), rM1 (래트 무스카린성 수용체 하위유형 1, 진뱅크(gene bank) 수탁번호 NM_000738)은 전세포에서 약물 유도된 세포내 Ca^{2+} 방출을 모니터링하는 384 플레이트-기준의 영상화 검정법을 이용하여 측정하였다.

체 하위유형 1, 진뱅크 수탁번호 NM_080773), hM3 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 3, 진뱅크 수탁번호 NM_000740NM_000740) 및 hM5 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 5, 진뱅크 수탁번호 NM_0121258) 수용체의 활성화는 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices) FLIPR II™ 기기에서 형광 신호의 증가로서 정량화하였다. 화합물에 의한 hM3 및 hM5의 억제는 20 nM 카르바콜 활성화에 대한 반응에서 형광 신호의 감소에 의해 측정되었다.

<325> CHO 세포는 가습 인큐베이터 (5% CO₂ 및 37°C)에서 선별 물질을 함유하지 않은 DMEM/F12 배지 중 8000개 세포/웰/50 μl로 24 시간 동안 또는 4000개 세포/웰로 48 시간 동안 384-흑색 폴리라이신 코팅된 플레이트 (코스타; Costar)에 플레이팅하였다. 실험 전에 플레이트를 뒤집어 세포 배양 배지를 제거하였다. 2 μM 칼슘 지시 염료 (FLUO-3AM, 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes) F14202)가 포함된, 헹크(Hank) 평형 염용액, 10 mM Hepes 및 2.5 mM 프로베니시드(Probenicid) (pH 7.4) (카탈로그 번호 311-520-VL, 위센트(Wisent))의 로딩 용액 30 μl를 각각의 웰에 첨가하였다. 실험 시작 전에 플레이트를 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 검정 완충액으로 4회 세척하여 인큐베이션을 종결시켰으며, 각 웰에는 25 μl의 잔류 완충액이 남았다. 이어서, 세포 플레이트를 FLIPR로 옮겨 화합물 첨가를 준비하였다.

<326> 실험 당일, 카르바콜 및 화합물을 FLIPR 기기에 의해 첨가하기 위해 3배 농도 범위로 희석하였다 (10 지점 연속 희석). 모든 칼슘 검정을 위해, 30초 동안 기준값을 판독한 후에 12.5 μl (hM1 및 rM1의 경우 25 μl)의 화합물을 첨가하여 총 웰 부피가 37.5 μl (hM1 및 rM1의 경우 50 μl)가 되게 하였다. 데이터를 300초 동안 1.6 초 간격으로 수집하였다. hM3 및 hM5의 경우, 추가로 12.5 μl의 카르바콜 (최종 20 nM)을 300초에서 첨가하였다. 상기 카르바콜 첨가 (50 μl의 최종 부피 제공) 후에, FLIPR을 계속하여 240초 동안 2초 간격으로 데이터를 수집하였다. 형광 방출을 보드 CCD 카메라 상의 FLIPR에 의해 필터 1 (방출 520-545 nm)을 사용하여 판독하였다.

<327> 칼슘 동원 산출 데이터는 화합물 및 효능제 판독 프레임 둘 모두에 대해 최대 상대 형광 유닛 (RFU)에서 최소값을 감하여 계산하였다 (최대 RFU만을 사용하는 hM1 및 rM1을 제외함). 데이터는 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (XLfit 버전 5.0.6, ID 비지니스 솔루션스 리미티드(Business Solutions Limited), 영국 길포드 소재)의 S자형 피트를 사용하여 분석하였다. 모든 EC₅₀ 및 IC₅₀ 값은 'n' 독립적 실험 평균의 기하학적 평균±표준 오차로서 기록하였다. 상기 언급된 검정을 이용하여, 대부분의 화합물의 경우 인간 hM1, 래트M1, hM3 및 hM5 수용체에 대한 IC₅₀ 및 EC₅₀은 1 내지 30000 nM의 범위로 측정되었다. 대부분의 화합물의 경우 인간 hM1, 래트M1, hM3 및 hM5 수용체에 대한 E_{max} (최대 효과, 효능작용 또는 길항제 억제)는 0 내지 110%의 범위로 측정되었다.

hM2 수용체 GTP γ S 결합

<329> 클로닝된 인간 M2 수용체 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 2, 진뱅크 수탁번호 NM_000739)를 발현하는 차이니즈 햅스터 난소 세포 (CHO)로부터 생성된 막을 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) (RBHM2M)로부터 구입하였다. 막을 37 °C에서 해동시키고, 23-케이지의 끝이 무딘 바늘을 통해 3회 통과시키고, GTP γ S 결합 완충액 (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100 μM DTT)으로 희석하였다. 본 발명의 화합물의 EC₅₀, IC₅₀ 및 E_{max}는 384-웰 비-특이적 결합 표면 플레이트 (코닝; Corning)에서 60 μl 중에서 수행되는 10-지점 투여량-반응 곡선 (3배 농도 범위)으로부터 평가하였다. 투여량-반응 곡선 플레이트 (5× 농도)로부터 10 μl를 다른 384웰 플레이트 (25 μl 부피 중 hM2 막 10 μg, 플래쉬블루 비드(Flashblue bead) (퍼킨-엘머) 500 μg 및 GDP를 함유함)로 옮겼다. 3.3× (55000 dpm)의 GTP γ ³⁵S (최종 0.4 nM)를 함유한 추가 15 μl를 웰에 첨가하여 총 웰 부피가 50 μl가 되게 하였다. 기저 및 최대 자극된 [³⁵S]GTP γ S 결합을 30 μM의 아세틸콜린 효능제의 부재 또는 존재하에 측정하였다. 막/비드 혼합물을 25 μM GDP와 실온에서 15분 동안 예비인큐베이션한 후에 플레이트에 분배하였다 (최종 12.5 μM). [³⁵S]GTP γ S 결합의 아세틸콜린-유도된 자극 (최종 2 μM) 전도를 사용하여 화합물의 길항제 특성 (IC₅₀)을 검정하였다. 플레이트를 진탕시키면서 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후에 2000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 방사능 (cpm)을 트릴룩스(Trilux) (퍼킨-엘머)에서 카운팅하였다.

<330> EC₅₀, IC₅₀ 및 E_{max}의 값은 백분율-자극된 [³⁵S]GTP γ S 결합 대 로그 (리간드 (몰))의 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (XLfit 버전 5.0.6, ID 비지니스 솔루션스 리미티드, 영국 길포드 소재)의 S자형 피트를 사용하여 수득하였다.

<331> 모든 EC₅₀ 및 IC₅₀ 값은 'n' 독립적 실험 평균의 기하학적 평균±표준 오차로서 기록하였다. 상기 검정에 기초

하여, 본 발명의 대부분의 화합물의 경우 인간 M2 수용체에 대한 EC₅₀이 약 200 내지 >30000 nM의 범위로 측정되었다. 본 발명의 대부분의 화합물의 경우 인간 M2 수용체에 대한 E_{max} (최대 효과, 효능작용 또는 길항제 억제)는 약 0-120%의 범위인 것으로 측정되었다. IC₅₀은 아세틸콜린 [³⁵S]GTPγS 결합 자극의 50% 억제가 관찰되는 본 발명의 화합물의 농도이다. 본 발명의 대부분의 화합물의 경우 인간 M2 수용체에 대한 IC₅₀이 40 내지 >90000 nM의 범위인 것으로 측정되었다.

hM4 수용체 GTPγS 결합

클로닝된 인간 M4 수용체 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 4, 진뱅크 수탁번호 NM_000741)를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 세포 (CHO)로부터 생성된 막을 퍼킨-엘머 (RBHM4M)로부터 수득하였다. 막을 37°C에서 해동시키고, 23-케이지의 끝이 무딘 바늘을 통해 3회 통과시키고, GTPγS 결합 완충액 (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 100 μM DTT)으로 희석하였다. 본 발명의 화합물의 EC₅₀, IC₅₀ 및 E_{max}는 384-웰 비-특이적 결합 표면 플레이트 (코닝)에서 60 μl 중에서 수행되는 10-지점 투여량-반응 곡선 (3배 농도 범위)으로부터 평가하였다. 투여량-반응 곡선 플레이트 (5× 농도)로부터 10 μl를 다른 384 웰 플레이트 (25 μl 부피 중 hM4 막 10 μg, 플래쉬블루 비드 (퍼킨-엘머) 500 μg 및 GDP를 함유함)로 옮겼다. 3.3× (55000 dpm)의 GTPγ³⁵S (최종 0.4 nM)를 함유한 추가 15 μl를 웰에 첨가하여 총 웰 부피가 50 μl가 되게 하였다. 기저 및 최대 자극된 [³⁵S]GTPγS 결합을 30 μM의 아세틸콜린 효능제의 부재 또는 존재하에 측정하였다. 막/비드 혼합물을 40 μM GDP와 실온에서 15분 동안 예비인큐베이션한 후에 플레이트에 분배하였다 (최종 20 μM). [³⁵S]GTPγS 결합의 아세틸콜린-유도된 자극 (최종 10 μM) 전도를 사용하여 화합물의 길항제 특성 (IC₅₀)을 검정하였다. 플레이트를 진탕시키면서 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후에 2000 rpm에서 5분 동안 원심 분리하였다. 방사능 (cpm)을 트릴록스 (퍼킨-엘머)에서 카운팅하였다.

EC₅₀, IC₅₀ 및 E_{max}의 값은 백분율-자극된 [³⁵S]GTPγS 결합 대 로그 (리간드 (물))의 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (XLfit 버전 5.0.6, ID 비지니스 솔루션스 리미티드, 영국 길포드 소재)의 S자형 피트를 사용하여 수득하였다.

모든 EC₅₀ 및 IC₅₀ 값은 'n' 독립적 실험 평균의 기하학적 평균±표준 오차로서 기록하였다. 상기 검정에 기초하여, 본 발명의 대부분의 화합물의 경우 인간 M4 수용체에 대한 EC₅₀이 300 내지 >30000 nM의 범위로 측정되었다. 본 발명의 대부분의 화합물의 경우 인간 M4 수용체에 대한 E_{max} (최대 효과, 효능작용 또는 길항제 억제)는 약 0 내지 120%의 범위인 것으로 측정되었다. IC₅₀은 아세틸콜린 [³⁵S]GTPγS 결합 자극의 50% 억제가 관찰되는 본 발명의 화합물의 농도이다. 본 발명의 대부분의 화합물의 경우 인간 M4 수용체에 대한 IC₅₀이 3000 내지 >30000 nM의 범위인 것으로 측정되었다.

상기 기재된 하나 이상의 검정을 이용하여 측정된 본 발명의 특정 화합물의 특정 생물학적 특징을 아래 표 1에 열거하였다. 표 1의 실시예 번호는 하기 실시예 부분의 실시예 번호에 상응한다.

표 1

실시 예 번호	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
실시 예 10	286.3				
실시 예 11	611.8				
실시 예 12	2688.0				
실시 예 13	113.0	3542	>40000	>30000	>40000
실시 예 16	129.8	3287	>40000	>30000	>40000
실시 예 19	9.6	245	2077	577	833
실시 예 21	1180.0				
실시 예 22	37.9	>30000	49180	>30000	49180
실시 예 24	203.0	>30000	>40000	>30000	>40000
실시 예 26	30.8	7449	>40000	>30000	341
실시 예 29	3.5	1750	2500	>30000	708
실시 예 30	517.5				
실시 예 35	4.5	>30000	5962	>30000	905
실시 예 36	40.8	4645	>>40000	>30000	>40000
실시 예 37	0.6				
실시 예 38	7.9				
실시 예 39	21.9				
실시 예 40	2.6	>3333	622	>10000	59
실시 예 41	3.4	>3333	2682	>30000	534
실시 예 42	3.0	1204		10000	

<337>

래트 FCA-유도된 열성 통각과민 모델 (예상 실험)

<339>

시험 24시간 전에, 래트를 실험실에 가져왔다. 래트가 약한 중간정도 깊이로 마취될 때까지, 래트를 산소를 함유한 유속 0.8-1 L/hr의 2% 이소플루란과 함께 대략 60-90초 동안 플렉시유리(plexiglass) 챔버에 두었다. 패드의 중앙에서 부피 25 μl 의 FCA를 왼쪽 뒷발 등측의 피하 공간에 주사하였다. 이것은 통각 과민증 뿐만 아니라 부종과 홍반을 동반한 염증을 일으켰고, 이것은 24시간 내에 완전히 진행되어, 몇주 동안 안정하게 남아있었다. 통각 과민증의 정도를 평가하기 위해, 동물을 유리 표면에 놓고, 접촉된 발의 발바닥 표면에 열원을 집중시켰다. 가열의 개시로부터 동물을 발을 치울때까지의 시간을 기록하였다. 비투약 동물과 비교하여 발 움츠림 잠복기 (PWL)가 감소하는 것이 통각 과민증 상태를 나타낸다.

<340>

일반적으로 실험은 5개의 군으로 이루어진다. 1개의 군은 투약하지 않고 기준 대조군으로 이용하였다. 다른 4개의 군에는 FCA를 주사하였다. 4개의 군 중 하나는 비히클 대조군으로서 사용하고, 나머지는 약물을 처리하였다.

<341>

약물 또는 비히클은 FCA 접종 후 24시간에 투여하였다. 래트를 30분 동안 이들의 홈 케이지(home cage)에 다시 넣은 다음, 익숙해지도록 추가 30분 동안 발바닥 기기 위에 두었다. 약물 투여 후 총 시험 시간은 Tmax에 대한 기준이다. 반전 효과의 정도 (열성 통각과민)는 정상 수준 (비투약 PWL)으로 되돌아 오는 약물의 능력에 의해 측정하였다.

<342>

통계학적 유의도는 미처리 데이터에 대한 일원 분산분석(one-way ANOVA)에 이은 임상시험 후 홀름 시다크(post-hoc Holm-Sidak) t-테스트를 이용하여 측정하였다. 통계학적 유의도의 수준은 $p \leq 0.05$ 에 설정되었다. 미처리 데이터를 하기 식을 이용하여 표준화하였다: % 항통각과민 = $(\text{PWL}(\text{투여}) - \text{PWL}(\text{비히클})) / (\text{PWL}(\text{비투약}) - \text{PWL}(\text{비히클})) \times 100$. 데이터를 평균 $\pm \text{SEM}$ 으로서 표현하였다.

<343>

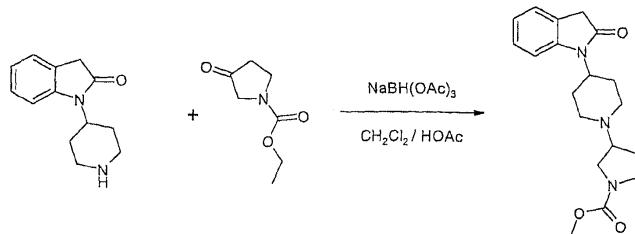
본 발명의 화합물 및 모르핀을 소정 비율 (예를 들어, 0.64:1)로 함유한 조합물을 본 발명의 모델에서 시험할

수 있다. 조합 약물을 피하, 경구 또는 이의 조합으로, 동시에 또는 순차적으로 레트에게 투여할 수 있다. 조합물에 대한 결과 (ED_{50} 으로서 표현됨)를 본 발명의 화합물 단독, 및 동일 또는 유사한 투여량 범위의 모르핀에 대해 얻어진 결과와 비교할 수 있다. 조합물의 ED_{50} 이 본 발명의 화합물 및 모르핀을 단독으로 사용하여 측정된 ED_{50} 을 기준으로 계산된 이론상의 ED_{50} 보다 상당히 더 낮고, 이에 조합물의 상승작용이 나타난다.

실시예

<344> 본 발명은 하기 실시예에 따라 보다 상세하게 추가로 설명될 것이며, 하기 실시예에는 본 발명의 화합물이 제조되고 정제되고 분석되고 생물학적으로 시험될 수 있는 방법이 기재되지만, 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

<345> 실시예 1. 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<346>

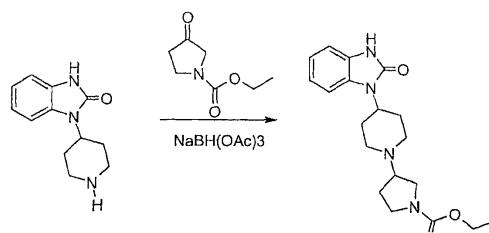
<347> CH_2Cl_2 (5 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 1-페페리딘-4-일-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (216.3 mg, 1 mmol), 에틸 3-옥소파롤리딘-1-카르복실레이트 (157 mg, 1 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (424 mg, 2 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M NaOH 용액으로 세척하였다. 유기상을 수집하고, 수성상을 CH_2Cl_2 (2x)로 추출하였다. 합친 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 1:3 EtOAc/헥산 내지 1:2 EtOAc/헥산 구배로 용출하는 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 (237 mg, 66% 수율)를 수득하였다. 고체를 역상 HPLC (0.1% 트리플루오로아세트산을 함유한 H_2O 중 10-30% CH_3CN 구배)로 재정제하여 백색 고체를 TFA 염으로서 수득하였다.

1H NMR (400

MHz, 메탄올-D4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, J = 17.58 Hz, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m, 1 H), 2.78-2.97 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 3 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63-3.82 (m, 3 H), 3.84-4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, J = 7.10 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 12.01 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 7.52 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 8.30 Hz, 2 H).

<348>

<349> 실시예 2. 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



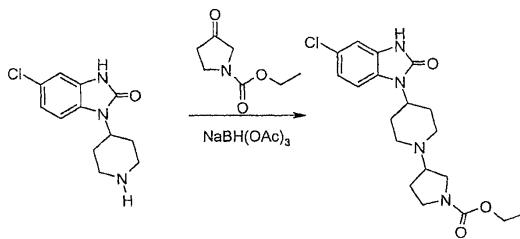
<350>

<351> 실시예 1에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 1-페페리딘-4-일-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 및 에틸 3-옥소파롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D): δ ppm 1.24 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.65 - 2.01 (m, 3 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.20 (q, J = 6.90 Hz, 2 H), 2.39 - 2.56 (m, 2 H), 2.73 - 2.93 (m, 1 H), 3.00 (d, J = 10.16 Hz, 1 H), 3.06 - 3.24 (m, 2 H), 3.23 - 3.41 (m, 1 H), 3.40 - 3.85 (m, 2 H), 4.12 (q, J = 6.90 Hz, 2 H), 4.27-4.51 (m, 1 H), 6.95 - 7.16 (m, 3 H), 7.19 - 7.33 (m, 1 H), 10.36 (s, 1 H). MS: 359.3 (M+1).

<352>

<353> 실시예 3. 에틸 3-[4-(5-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<354>

<355>

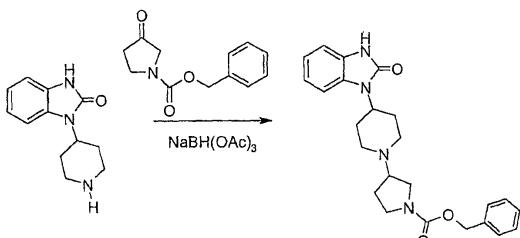
실시예 1에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 5-클로로-1-(4-페리딜)-2-벤즈이미다졸리논 헤드로클로라이드 (251.7 mg, 1 mmol)), 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트 (157 mg, 1 mmol)로부터 제조하였다. 에틸 3-[4-(5-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페리딜-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- D_4): δ

ppm 1.24 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.97-2.14 (m, 2 H), 2.17-2.35 (m, 1 H), 2.41-2.59 (m, 1 H), 2.69-2.94 (m, 2 H), 3.19-3.51 (m, 3 H), 3.56-3.83 (m, 4 H), 3.85-4.03 (m, 2 H), 4.11 (q, J = 7.10 Hz, 2 H), 4.47-4.68 (m, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.40, 1.95 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.40 Hz, 1 H).

<356>

<357>



<358>

<359>

실시예 1에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 1-페페리딘-4-일-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 및 벤질 3-옥소페닐리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

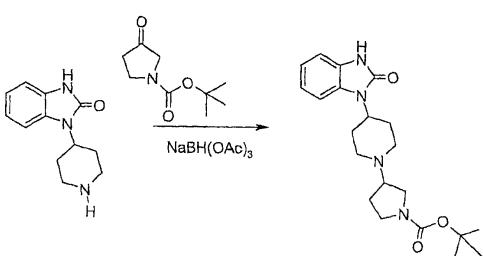
¹H NMR (400 MHz, 쿨로로포름-D): δ ppm 1.74 - 2.08 (m, 3 H),

2.09 - 2.30 (m, 3 H), 2.36 - 2.56 (m, 2 H), 2.78 - 3.07 (m, 2 H), 3.16 (d, J =10.94 Hz, 1 H), 3.23 (q, J =9.50 Hz, 1 H), 3.32 - 3.43 (m, 1 H), 3.59 - 3.85 (m, 2 H), 4.32 - 4.44 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 3 H), 7.21 - 7.43 (m, 6 H), 10.21 (s, 1 H). MS

360

361

설상예 5. t -분위수 $3-[4-(2\cdot\text{온수}-2\cdot\text{디히드로}-1\text{-H-페놀이미다졸}-1\text{-일})\text{페리디}-1\text{-일}]$ 페롤리디-1-카르복실레이트



3627

363

실시예 1에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 1-페페리딘-4-일-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 및 tert-부틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

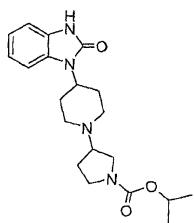
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.47 (s,

9 H), 1.65 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 2.00 - 2.32 (m, 3 H), 2.37 - 2.59 (m, 2 H), 2.76 - 2.93 (m, 1 H), 3.02 (d, J =12.30 Hz, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.23 - 3.37 (m, 1 H), 3.52 (3.63) (m, 1 H), 3.72 (4.38) (m, 1 H), 7.01 - 7.14 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H). MS (M+1): 286.07

<364>

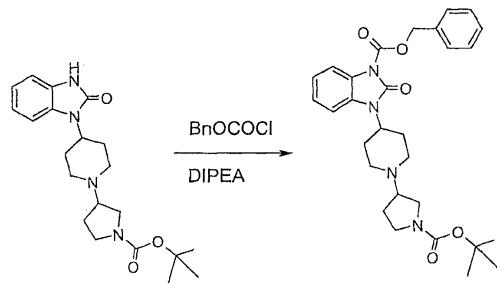
365

실시예 6. 이소프로필 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<366>

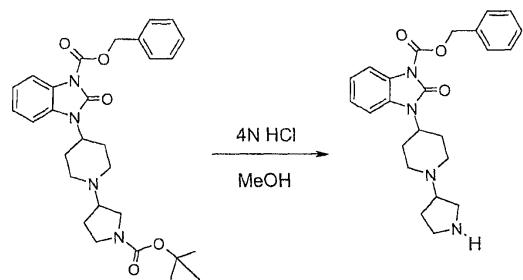
<367> 단계 A. 벤질 3-{1-[1-(tert-부톡시카르보닐)파롤리딘-3-일]파페리딘-4-일}-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-카르복실레이트의 제조



<368>

<369> 벤질 클로로포르메이트 (450 μl , 3.15 mmol)를 디클로로메탄 (15 mL) 중 t-부틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-카르복실레이트 (1.11 g, 2.87 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.70 mL)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 벤질 클로로포르메이트 (300 μl , 2.10 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 추가 4시간 동안 교반하였다. 통상의 후처리 및 정제용-HPLC (고 pH) 상의 정제로 목적 중간체 (780 mg)를 수득하였다. MS (M+1): 521.16.

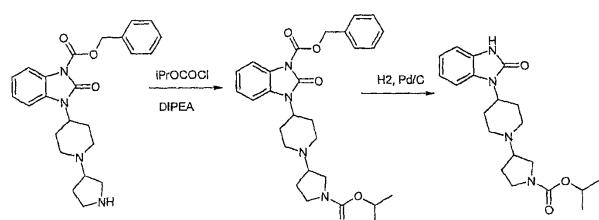
<370> 단계 B. 벤질 2-옥소-3-(1-파롤리딘-3-일파페리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-카르복실레이트의 제조



<371>

<372> 단계 A로부터의 중간체 (780 mg)를 메탄올 (30 mL) 중에 용해시키고, 4 N HCl (6 mL, 디옥산 중)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 파롤리딘 중간체를 그의 HCl 염 (730 mg)으로서 수득하였다. MS (M+1): 420.97.

<373> 단계 C. 이소프로필 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<374>

<375> 1 M 이소프로필 클로로포르메이트 (0.35 mL, 0.35 mmol), 톨루엔 중)를 디클로로메탄 (8 mL) 중 파롤리딘 중간체 (134 mg, 0.273 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.2 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 통상의 후처리로 중간체 (130 mg)를 수득하였다. MS (M+1): 506.98.

<376> 상기 중간체 (130 mg)의 가수소분해를 MeOH, 20 mg 10% Pd/C, H₂ (25 psi), 디옥산 중 4 N HCl (1 mL) 중에서

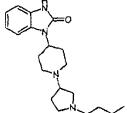
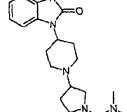
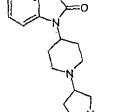
1시간 동안 수행하였다. 촉매 및 용매를 제거하여 조생성물을 얻고, 이것을 정제용-HPLC (고 pH) 상에서 정제하였다. 유리 염기를 HCl 염 (73 mg)으로 전환시켰다.

1H NMR (400 MHz, 메탄올-D4):

δ ppm 1.25 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H), 2.08 (s, 2 H), 2.25 (s, 1 H), 2.48 (d, $J=6.25$ Hz, 1 H),
2.75 - 3.04 (m, 2 H), 3.29 - 3.50 (m, 3 H), 3.49 - 3.86 (m, 5 H), 3.95 (s, 2 H), 4.42 -
4.69 (m, 1 H), 6.80 - 7.19 (m, 3 H), 7.43 (s, 1 H). MS (M+1): 373.00

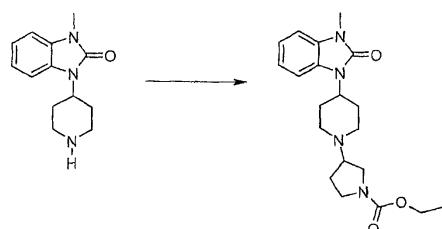
<377>

<378> 하기 실시예 7-9를 실시예 6과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

구조 (실시예)	명칭	NMR
	1-[1-(1-부티릴파롤리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온]	1H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 0.90 - 1.01 (m, 3 H), 1.54 - 1.70 (m, 2 H), 1.73 - 2.00 (m, 3 H), 2.15 - 2.43 (m, 5 H), 2.46 - 2.62 (m, 2 H), 2.93 - 3.37 (m, 4 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 4.32 (t, $J=11.72$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H) MS (M+1): 357.3
	N,N-디메틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복스아미드	1H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 1.68 - 1.84 (m, 3 H), 2.11 - 2.35 (m, 3 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 (d, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 3.32 (d, $J=9.38$ Hz, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 4.22 - 4.37 (m, 1 H), 6.96 - 7.09 (m, 3 H), 7.36 (dd, $J=7.03, 2.34$ Hz, 1 H) MS (M+1): 358.3
	1-(1-[1-(3-메틸부타노일)파롤리딘-3-일]파페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온	1H NMR (400 MHz, 메탄올-D4) δ ppm 0.90 - 0.99 (m, 6 H), 1.73 - 1.94 (m, 3 H), 1.95 - 2.16 (m, 1 H), 2.22 (t, $J=7.81$ Hz, 2 H), 2.25 - 2.42 (m, 1 H), 2.44 - 2.72 (m, 4 H), 3.16 - 3.45 (m, 4 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.64 - 3.83 (m, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 1 H), 4.28 - 4.46 (m, 1 H), 6.97 - 7.11 (m, 3 H), 7.26 - 7.37 (m, 1 H) MS (M+1): 371.3

<379>

<380> 실시예 10. 에틸 3-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<381>

<382> 실시예 1과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 1-메틸-3-파페리딘-4-일-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온으로부터 제조하였다.

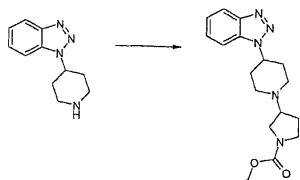
1H NMR (400 MHz,

클로로포름-D): δ ppm 1.25 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.74 - 1.88 (m, 3 H), 2.07 - 2.27 (m, 2 H), 2.36 - 2.53 (m, 2 H), 2.75 - 3.04 (m, 2 H), 3.05 - 3.24 (m, 2 H), 3.26-3.38 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.51 - 3.78 (m, 2 H), 4.13 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.31 - 4.46 (m, 1 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 7.02 - 7.14 (m, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H). MS: 373.3 (M+1).

<383>

<384>

실시예 11. 에틸 3-[4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<385>

<386>

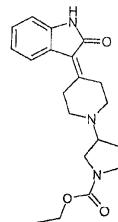
실시예 1과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 1-(4-페페리딜)-1H-1,2,3-벤조트리아졸 히드로클로라이드 (238.7 mg, 1 mmol), 1N-에톡시카르보닐-3-페롤리돈 (157 mg, 1 mmol)으로부터 제조하였다. 에틸 3-[4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-⁻D4): δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 1.73-2.00 (m, 1 H), 2.13-2.32 (m, 3 H), 2.34-2.65 (m, 4 H), 2.96-3.43 (m, 5 H), 3.60 (t, *J* = 10.94 Hz, 1 H), 3.69-3.84 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 7.34-7.47 (m, 1 H), 7.54 (t, *J* = 7.71 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H).

<387>

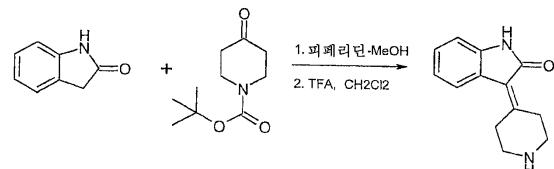
<388>

실시예 12. 에틸 3-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<389>

<390> 단계 A. 3-페페리딘-4-일리텐-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 제조



<391>

<392>

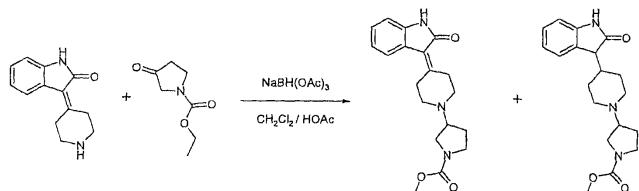
MeOH (100 mL) 및 페페리딘 (3.72 mL, 37.6 mmol) 중 옥스인돌 (5 g, 37.6 mmol) 및 1-Boc-4-페페리돈 (7.49 g, 37.6 mmol)을 3시간 동안 환류에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 황색 침전물을 수집하였다. 여액을 진공하에 농축 건조시키고, 잔류물을 MeOH (10 mL)로 처리하고, 고체를 여과로 수집하였다. 황색 고체를 합치고 여과하였다 (10 g, 85.3%).

<393>

상기 고체 중간체 (2 g)를 CH₂Cl₂ (100 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (6 mL)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. CH₂Cl₂를 진공하에 농축 건조시켰다. 무색 오일을 수득하고, 정제 없이 사용하였다.

<394>

단계 B. 에틸 3-[4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<395>

<396>

실시예 1과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 3-페페리딘-4-일리텐-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (136 mg, 0.637 mmol) 및 1N-에톡시카르보닐-3-페롤리돈 (100 mg, 0.637 mmol)으로부터 제조하였다. 에틸 3-[4-(5-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다.

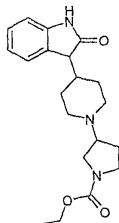
1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4):

δ ppm 1.08-1.37 (m, 3 H), 1.65-1.96 (m, 1 H), 2.10-2.28 (m, 1 H), 2.46-3.85 (m, 16 H), 3.99-4.24 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 7.23 Hz, 1 H), 6.90-7.07 (m, 1 H), 7.10-7.35 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 7.81 Hz, 1 H).

<397>

<398>

실시예 13. 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<399>

<400>

표제 화합물을 실시예 12, 단계 B로부터의 부산물로서 제조하였다. 에틸 3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

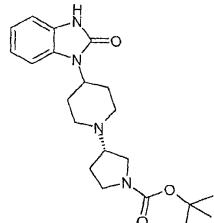
1H NMR (400 MHz, 메탄올 - D4): δ ppm 1.16-1.27

(m, 3 H), 1.70-2.16 (m, 5 H), 2.31-2.52 (m, 2 H), 2.95-3.17 (m, 2 H), 3.33-3.46 (m, 1 H), 3.48-3.68 (m, 4 H), 3.75-3.94 (m, 2 H), 4.11 (q, J = 7.16 Hz, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 7.62 Hz, 1 H), 6.99-7.05 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 7.81 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.23 Hz, 1 H).

<401>

<402>

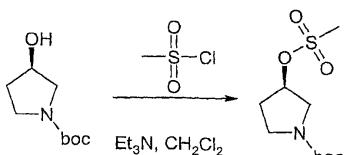
실시예 14. tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<403>

<404>

단계 A. tert-부틸 (3R)-3-[(메틸술포닐)옥시]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



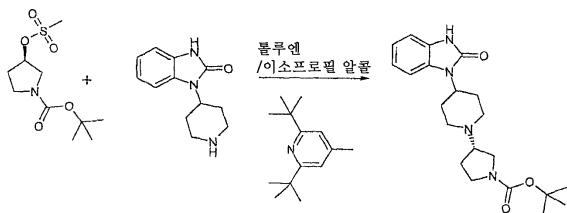
<405>

<406>

CH_2Cl_2 (10 mL) 중 (R)-N-Boc-3-페롤리디놀 (5 g, 26.7 mmol)에 0°C에서 Et_3N (4.12 g, 40.7 mmol)을 첨가한 다음, CH_2Cl_2 1 mL 중 메틸술포닐 클로라이드 (3.81 g, 33.25 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 조물질을 포화 NaHCO_3 용액 (1X)으로 세척하고, CH_2Cl_2 (3X)로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발 후에, 잔류물을 30% EtOAc /헥산을 사용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 메실레이트 tert-부틸 (3R)-3-[(메틸술포닐)옥시]페롤리딘-1-카르복실레이트 (4.26 g, 60.2 %)를 수득하였다.

<407>

단계 B. tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<408>

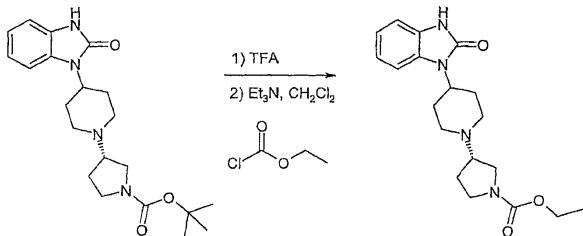
<409> 톨루엔 5 ml 및 이소프로필 알콜 1 ml 중 tert-부틸 (3R)-3-[(메틸슬포닐)옥시]파롤리딘-1-카르복실레이트 (462.5 mg, 1.74 mmol), 4-(2-케토-1-벤즈이미다졸리닐)파페리딘 (250 mg, 1.15 mmol), 4-메틸-2,6-디-tert-부틸파리딘 (663 mg, 3.23 mmol)의 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 에 분배하였다. 수성상을 CH_2Cl_2 (X2)로 더 추출하였다. 합친 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 중발시켰다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물 (124 mg, 28%)을 수득하였다. tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- D_4): δ

ppm 1.42-1.93 (m, 11 H), 2.14-2.37 (m, 4 H), 2.44-2.61 (m, 2 H), 2.83-3.28 (m, 5 H), 3.47-3.58 (m, 1 H), 3.67 ($t, J = 10.74$ Hz, 1 H), 4.23-4.40 (m, 1 H), 6.99-7.13 (m, 3 H), 7.31-7.40 (m, 1 H)

<410>

<411> 실시예 15. 에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<412>

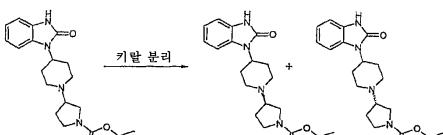
<413> CH_2Cl_2 2 ml 중 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트 (84 mg, 0.218 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중발 건조시키고, 조물질을 정제 없이 사용하였다. -5°C 에서 CH_2Cl_2 중 상기 아민에 Et_3N (1 ml)에 이어 에틸클로로포르메이트 (21.7 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5°C 에서 10분 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 에 분배하였다. 수성상을 CH_2Cl_2 (X2)로 더 추출하였다. 합친 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 중발시켰다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. 체류 시간 = 5.319분, K' : 0.28 (키랄팩(chiraldak) OD 컬럼, 4.6 x 250 mm 컬럼 40% 에탄올/60% 헥산, 단일 피크).

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- D_4):

δ ppm 1.25 ($t, J = 6.93$ Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 ($q, J = 7.16$ Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H)

<414>

<415> 실시예 16. 에틸 (3R)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)파페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<416>

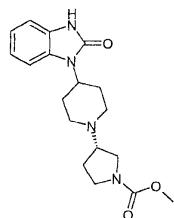
<417> 실시예 2로부터의 고체를 OD 컬럼 (0.1% 디에틸아민을 함유한 헥산 중 10% EtOH 구배)를 사용한 키랄 HPLC로

분할하여 2개의 거울상이성질체를 백색 고체 수득하였다. 표제 화합물의 입체화학은 실시예 15로부터의 화합물과 그의 체류 시간을 비교함으로써 결정하였다. 제1 분획은 표제 화합물이고, 제2 분획은 실시예 15와 동일한 것이었다. HPLC 체류 시간 = 5.021분, K': 0.21 (카랄팩 OD 컬럼, 4.6 x 250 mm 컬럼 40% 에탄올&메탄올/60%헥산, 단일 피크).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 - D4): δ ppm 1.25 (t, J = 6.93 Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.16 Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H)

<418>

실시예 17. 메틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<420>

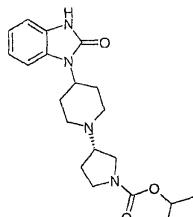
실시예 15에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 및 메틸클로로카르바메이트로부터 제조하였다.

1H NMR (400 MHz,

메탄올 - D4): δ ppm 1.64-1.93 (m, 3 H), 2.11-2.35 (m, 3 H), 2.42-2.61 (m, 2 H), 2.85-3.08 (m, 2 H), 3.11-3.23 (m, 2 H), 3.24-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.61 (m, 1 H), 3.63-3.77 (m, 4 H), 4.17-4.40 (m, 1 H), 6.91-7.12 (m, 3 H), 7.20-7.42 (m, 1 H). MS (M+1): 345.2

<422>

실시예 18. 이소-프로필 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<424>

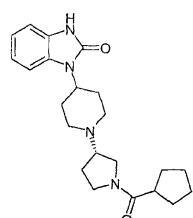
실시예 15에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 및 이소프로필클로로카르바메이트 (66% 수율)로부터 제조하였다.

1H NMR (400

MHz, 메탄올 - D4): δ ppm 1.19-1.29 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.40-2.56 (m, 1 H), 2.78-3.00 (m, 2 H), 3.16-3.46 (m, 5 H), 3.51-3.83 (m, 4 H), 3.87-4.05 (m, 2 H), 4.45-4.67 (m, 1 H), 6.95-7.16 (m, 3 H), 7.27-7.41 (m, 1 H). MS (M+1): 373.3

<426>

실시예 19. 1-{1-[(3S)-1-(시클로펜틸카르보닐)페롤리딘-3-일]페페리딘-4-일}-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온



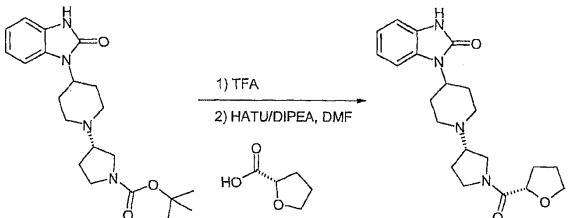
<428>

<429> 실시예 15에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트 및 시클로펜탄카르보닐클로라이드 (45% 수율)로부터 제조하였다.

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.46-1.88 (m, 11 H), 2.13-2.32 (m, 3 H), 2.38-2.52 (m, 2 H), 2.80-2.91 (m, 1 H), 2.92-3.05 (m, 1 H), 3.09-3.32 (m, 4 H), 3.42-3.92 (m, 2 H), 4.13-4.32 (m, 1 H), 6.92-7.00 (m, 3 H), 7.24-7.31 (m, 1 H). MS (M+1): 383.3

<430>

<431> 실시예 20. 1-(1-{(3S)-1-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐]파롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온



<432>

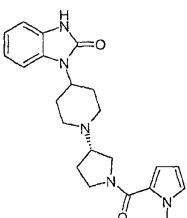
<433> CH₂Cl₂ 2 ml 중 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (56.3 mg, 0.146 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 조물질을 정제 없이 사용하였다. DMF 중 상기 아민 및 (2S)-테트라히드로푸란-2-일카르복실산 (17 mg, 0.146 mmol)에 실온에서 DIPEA (0.5 ml)에 이어 HATU (56 mg, 0.146 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 염수로 희석시켰다. 수성상을 CH₂Cl₂ (3X)로 추출하였다. 합친 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (1-{(3S)-1-[(2S)-테트라히드로푸란-2-일카르보닐]파롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 백색 고체로서 수득하였다 (12.7 mg, 23% 수율).

1H NMR

(400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.35 (t, J = 5.86 Hz, 1 H), 1.81-2.70 (m, 7 H), 2.80-3.08 (m, 2 H), 3.13-4.12 (m, 11 H), 4.20-4.42 (m, 1 H), 4.54-4.73 (m, 2 H), 7.01-7.15 (m, 3 H), 7.44 (dd, J = 24.41, 5.27 Hz, 1 H). MS (M+1): 385.2

<434>

<435> 실시예 21. 1-(1-{(3S)-1-[(1-메틸-1H-파롤-2-일)카르보닐]파롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온



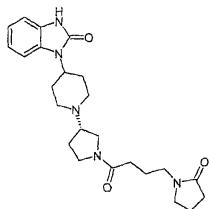
<436>

<437> 실시예 20에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트 및 1-메틸-1H-파롤-2-카르복실산으로부터 제조하였다 (95% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.97-2.16 (m, 2 H), 2.20-2.37 (m, 1 H), 2.47-2.64 (m, 1 H), 2.79-3.00 (m, 2 H), 3.17-3.46 (m, 2 H), 3.64-4.06 (m, 9 H), 4.09-4.32 (m, 1 H), 4.52-4.68 (m, 1 H), 6.03-6.15 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 2.73 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.97-7.20 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 6.64 Hz, 1 H). MS (M+1): 394.2

<438>

<439> 실시예 22. 1-(1-{(3S)-1-[4-(2-옥소파롤리딘-1-일)부타노일]파롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온



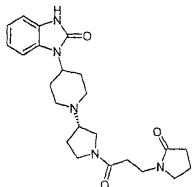
<440>

<441> 실시예 20에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]피롤리딘-1-카르복실레이트 및 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄산으로부터 제조하였다 (49% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.68-1.96 (m, 5 H), 1.95-2.08 (m, 2 H), 2.13-2.40 (m, 7 H), 2.43-2.60 (m, 2 H), 2.83-3.38 (m, 7 H), 3.41-3.54 (m, 3 H), 3.63-3.74 (m, 1 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 4.20-4.38 (m, 1 H), 6.96-7.13 (m, 3 H), 7.28-7.42 (m, 1 H). MS (M+1): 440.2

<442>

<443> 실시예 23. 1-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로파노일]피롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온



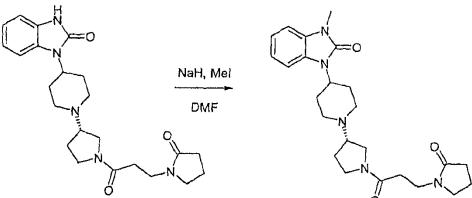
<444>

<445> 실시예 20에 기재된 절차에 따라, 1-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로파노일]피롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]피롤리딘-1-카르복실레이트 및 3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로판산으로부터 제조하였다 (88% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.69-1.94 (m, 2 H), 1.97-2.07 (m, 2 H), 2.10-2.30 (m, 3 H), 2.38 (t, J = 8.20 Hz, 2 H), 2.43-3.08 (m, 7 H), 3.10-3.70 (m, 8 H), 3.70-3.83 (m, 1 H), 3.89 (dd, J = 11.52, 7.23 Hz, 1 H), 4.28-4.45 (m, 1 H), 6.99-7.08 (m, 2 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 7.23-7.29 (m, 1 H). MS (M+1): 426.2

<446>

<447> 실시예 24. 1-메틸-3-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로파노일]피롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온



<448>

<449> DMF (3 mL) 중 1-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로파노일]피롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (63.5 mg, 0.149 mmol)에 0°C에서 NaH (18 mg, 0.745 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (21 mg, 0.149 mmol)를 0°C에서 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 조물질을 포화 NaHCO3 용액 (1X)으로 세척하고, CH2Cl2 (3X)로 추출하고, MgSO4 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발 후에, 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 1-메틸-3-(1-{(3S)-1-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로파노일]피롤리딘-3-일}피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 (47 mg, 71.7%)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm

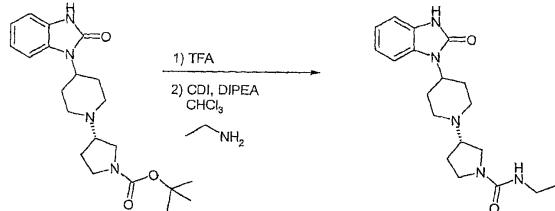
1.68-2.10 (m, 5 H), 2.14-2.38 (m, 5 H), 2.43-2.69 (m, 4 H), 2.83-3.11 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 1 H), 3.24-3.35 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.44-3.61 (m, 3 H), 3.62-3.98 (m, 2 H), 4.21-4.44 (m, 1 H), 7.01-7.17 (m, 3 H), 7.36 (d, $J = 7.42$ Hz, 1 H). MS (M+1):

440.2

<450>

<451>

실시예 25. (3S)-N-에틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복스아미드



<452>

<453>

CH₂Cl₂ 2 mL 중 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 (86 mg, 0.223 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 조물질을 정제 없이 사용하였다. CHCl₃ 중 CDI (18 mg, 0.111 mmol), 에틸아민 (0.111 mmol) 및 DIPEA (1 mL)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 상기 제조된 아민을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 희석시키고, 수성상을 CH₂Cl₂ (3X)로 추출하였다. 합친 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (3S)-N-에틸-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (20.6 mg, 26% 수율).

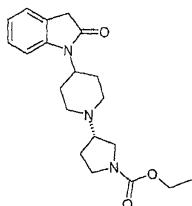
1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.12-1.19 (m, 3 H), 1.73-

2.00 (m, 5 H), 2.12-2.34 (m, 3 H), 2.40-2.58 (m, 2 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.02 (d, $J = 12.11$ Hz, 1 H), 3.16 (t, $J = 8.79$ Hz, 2 H), 3.23-3.39 (m, 3 H), 3.56 (t, $J = 8.98$ Hz, 1 H), 3.71 (t, $J = 8.20$ Hz, 1 H), 4.16 (t, $J = 5.47$ Hz, 1 H), 4.28-4.50 (m, 1 H), 6.95-7.16 (m, 3 H), 7.23-7.40 (m, 1 H). MS (M+1): 358.3

<454>

<455>

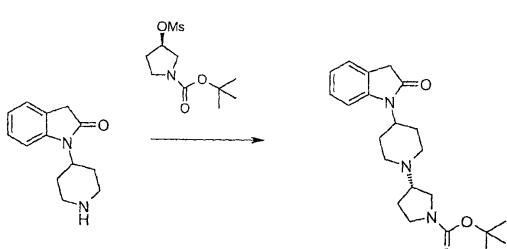
실시예 26. 에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<456>

<457>

단계 A. tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

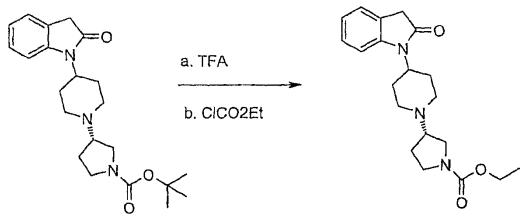


<458>

<459>

실시예 14, 단계 B에 기재된 절차에 따라, tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 (24% 수율)를 1-페페리딘-4-일-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온, tert-부틸 (3R)-3-[(메틸술포닐)옥시]페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

<460> 단계 B: 에틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<461>

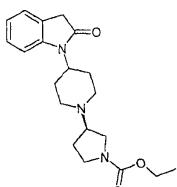
<462> 실시예 15에 기재된 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 및 에틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다 (57% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -

D4): δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, *J* = 17.58 Hz, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m, 1 H), 2.78-2.97 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 3 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63-3.82 (m, 3 H), 3.84-4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.10 Hz, 2 H), 4.44 (t, *J* = 12.01 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 7.52 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 8.30 Hz, 2 H). MS (M+1): 358.1

<463>

<464> 실시예 27. 에틸 (3R)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



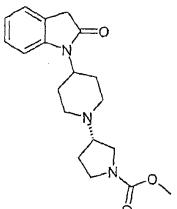
<465>

<466> 실시예 16에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 실시예 1로부터의 라세미 혼합물의 키랄 분리로부터 수득하였다. 키랄 AD 컬럼 (20% 이소프로판올/헥산)으로부터의 제1 분획을 표제 화합물로서 수득하였다;

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.26 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.04 (d, *J* = 17.58 Hz, 2 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.57 (m, 1 H), 2.78-2.97 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 3 H), 3.37-3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.63-3.82 (m, 3 H), 3.84-4.04 (m, 2 H), 4.14 (q, *J* = 7.10 Hz, 2 H), 4.44 (t, *J* = 12.01 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 7.52 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.81 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 8.30 Hz, 2 H). MS (M+1): 358.1

<467>

<468> 실시예 28. 메틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<469>

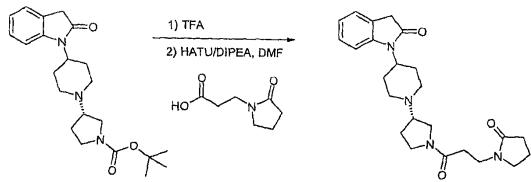
<470> 실시예 26에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 및 메틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다 (66% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -

D4): δ ppm 2.01 (d, *J* = 12.89 Hz, 2 H), 2.21-2.36 (m, 1 H), 2.41-2.58 (m, 1 H), 2.83-3.05 (m, 2 H), 3.22-3.57 (m, 4 H), 3.59-3.82 (m, 7 H), 3.94 (s, 2 H), 4.52 (t, *J* = 12.30 Hz, 1 H), 7.02 (t, *J* = 7.42 Hz, 1 H), 7.20-7.40 (m, 3 H). MS (M+1): 344.3

<471>

<472> 실시예 29. 1-(1-((3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일)페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온



<473>

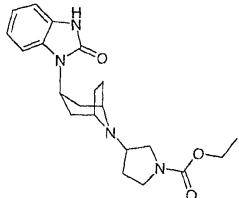
CH₂Cl₂ 2 ml 중 tert-부틸 (3S)-3-[4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.208 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 조물질을 정제 없이 사용하였다. DMF 중 상기 아민 및 3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로판산 (33 mg, 0.208 mmol)에 실온에서 DIPEA (1 ml)에 이어 HATU (80 mg, 0.208 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 염수로 희석시켰다. 수성상을 CH₂Cl₂ (3X)로 추출하고, 합친 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1-(1-((3S)-1-[3-(2-옥소페롤리딘-1-일)프로파노일]페롤리딘-3-일)페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 백색 고체로서 수득하였다 (42.8 mg, 49% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올-

D4): δ ppm 1.92-2.10 (m, 4 H), 2.16-2.75 (m, 6 H), 2.84-3.07 (m, 2 H), 3.23-3.46 (m, 4 H), 3.47-4.24 (m, 10 H), 4.44-4.66 (m, 1 H), 7.02 (t, J = 7.42 Hz, 1 H), 7.20-7.47 (m, 3 H). MS (M+1): 425.2

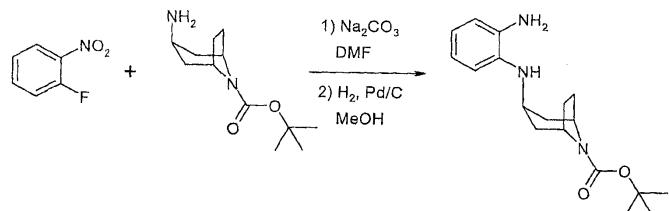
<475>

실시예 30. 에틸 3-[3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]부트-8-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<477>

단계 A. tert-부틸 3-[(2-아미노페닐)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조



<479>

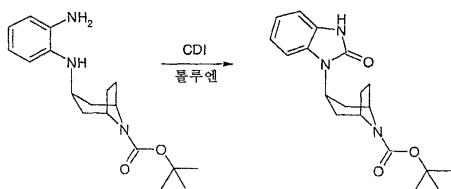
DMF (20 ml) 중 tert-부틸 3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (480 mg, 2.124 mmol), 2-플루오로나트로벤젠 (300 mg, 2.124 mmol) 및 Na₂CO₃ (674 mg, 6.36 mmol)을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. DMF를 증발시키고, 조물질을 염수로 세척하고 CH₂Cl₂ (3X)로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후에, 용액을 증발로 제거하고, 잔류물을 오랜지색 오일로서 수득하고, 정제없이 사용하였다.

<481>

메탄올 중 상기 제조된 오랜지색 오일의 용액을 수소 분위기 하에 8시간 동안 차콜상 팔라듐 (50 mg)의 존재하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 농축하여 tert-부틸 3-[(2-아미노페닐)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 수득하였다.

<482>

단계 B. tert-부틸 3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조

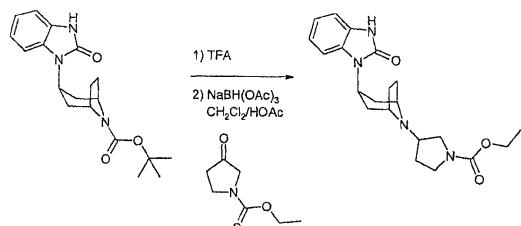


<483>

<484> 톨루엔 중 tert-부틸 3-[(2-아미노페닐)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (337 mg, 1.062 mmol) 및 CDI (517 mg, 3.186 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류에서 가열하였다. 톨루엔을 증발시키고, 잔류물을 염수로 세척하고 CH_2Cl_2 (3X)로 추출하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발 후에, 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. tert-부틸 3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 담핑크색 고체로서 수득하였다 (176.6 mg, 48.5% 수율).

<485>

단계 C. 에틸 3-[3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<486>

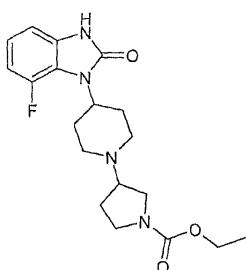
<487> CH_2Cl_2 (5 ml) 중 tert-부틸 3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (176.6 mg, 0.515 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 조물질을 정제 없이 사용하였다. CH_2Cl_2 (5 ml) 및 아세트산 (0.5 ml) 중 상기 아민, 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트 (81 mg, 0.515 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드린드 (327 mg, 1.545 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M NaOH 로 세척하고, 유기상을 수집하고, 수성상을 CH_2Cl_2 (2X)로 추출하였다. 합친 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 조생성물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 에틸 3-[3-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일]페롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (140.3 mg, 71% 수율).

<488>

^1H NMR (400 MHz, 메탄ol- D_4): δ ppm 1.16-1.31 (m, 3 H), 1.64-1.85 (m, 3 H), 1.93 (t, J = 12.21 Hz, 2 H), 2.00-2.22 (m, 3 H), 2.24-2.40 (m, 2 H), 2.84-2.99 (m, 1 H), 3.11 (q, J = 8.92 Hz, 1 H), 3.21-3.43 (m, 3 H), 3.47-3.69 (m, 3 H), 4.09 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 4.59-4.78 (m, 1 H), 6.91-7.19 (m, 4 H). MS ($M+1$): 385.3

<489>

실시예 31. 에틸 3-[4-(7-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<490>

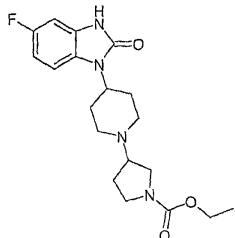
<491> 실시예 30에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 4-아미노페페리딘-1-카르복실레이트, 2,3-디플루오로니트로벤젠 및 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.14-1.31 (m, 3 H), 1.81-2.06 (m, 3 H), 2.47-2.69 (m, 2 H), 3.18-3.48 (m, 8 H), 3.54-3.69 (m, 1 H), 3.73-3.88 (m, 1 H), 4.11 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.46-4.67 (m, 1 H), 6.82-6.92 (m, 2 H), 6.98-7.09 (m, 1 H). MS (M+1): 377.3

<492>

<493>

실시예 32. 에틸 3-[4-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<494>

<495>

실시예 30에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 4-아미노페페리딘-1-카르복실레이트, 2,5-디플루오로니트로벤젠 및 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

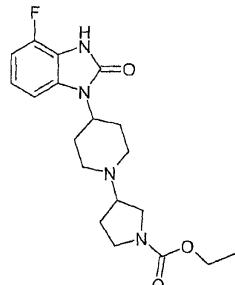
¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.03-2.30 (m, 3 H), 2.40-2.56 (m, 1 H), 2.70-2.90 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 2 H), 3.38-3.60 (m, 2 H), 3.62-3.82 (m, 3 H), 3.87-4.03 (m, 2 H), 4.13 (q, *J* = 7.10 Hz, 2 H), 4.42-4.62 (m, 1 H), 6.77-6.88 (m, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 8.69, 4.20 Hz, 1 H).

MS (M+1): 377.3

<496>

<497>

실시예 33. 에틸 3-[4-(4-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<498>

<499>

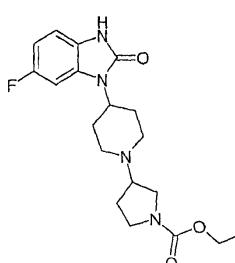
실시예 30에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 4-아미노페페리딘-1-카르복실레이트, 2,6-디플루오로니트로벤젠 및 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.25 (t, *J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.10 (d, *J* = 16.21 Hz, 2 H), 2.38-2.59 (m, 1 H), 2.72-2.94 (m, 2 H), 3.18-3.36 (m, 3 H), 3.38-3.82 (m, 5 H), 3.87-4.02 (m, 2 H), 4.13 (q, *J* = 6.97 Hz, 2 H), 4.46-4.65 (m, 1 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 6.97-7.16 (m, 2 H). MS (M+1): 377.3

<500>

<501>

실시예 34. 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<502>

<503>

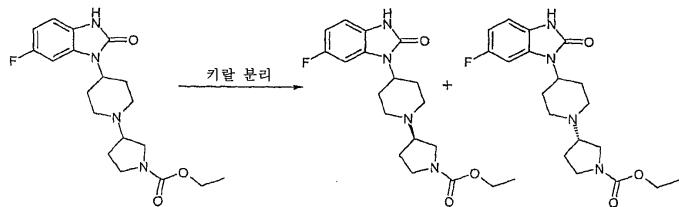
실시예 30에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 4-아미노페페리딘-1-카르복실레이트, 2,4-디플루오로니트로벤젠 및 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.24 (t, J = 7.13 Hz, 3 H), 1.74-2.03 (m, 3 H), 2.29 (t, J = 12.89 Hz, 1 H), 2.40-2.69 (m, 4 H), 3.09-3.44 (m, 5 H), 3.53-3.66 (m, 1 H), 3.71-3.87 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.16 Hz, 2 H), 4.26-4.43 (m, 1 H), 6.69-6.85 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 9.37, 2.34 Hz, 1 H). MS (M+1): 377.3

<504>

<505>

실시예 35 및 실시예 36. (3S) 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트 및 (3R) 에틸 3-[4-(6-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<506>

<507>

실시예 34로부터의 고체를 키랄 HPLC (헥산 중 10% 이소프로판올, 키랄 OD 컬럼)로 분리하여 2개의 거울상이성 질체를 백색 고체로서 수득하였다. 이성질체 1 (실시예 36). HPLC 체류 시간 = 14.19분 (헥산 중 15% 이소프로판올, 키랄팩 OD 컬럼, 4.6x250 mm 컬럼).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.25 (t, J = 6.93 Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.16 Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H).

<508>

<509>

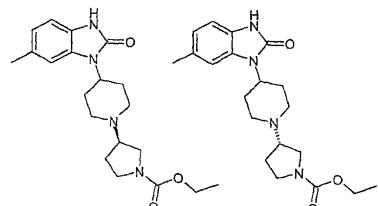
이성질체 2 (실시예 35): HPLC 체류 시간 = 16.50분 (헥산 중 15% 이소프로판올, 키랄팩 OD 컬럼, 4.6x250 mm 컬럼).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.25 (t, J = 6.93 Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.14-2.35 (m, 3 H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.24 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.16 Hz, 2 H), 4.24-4.38 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 3 H), 7.31-7.39 (m, 1 H).

<510>

<511>

실시예 37 및 실시예 38. (3S) 에틸 3-[4-(6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트 및 (3R) 에틸 3-[4-(6-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]파롤리딘-1-카르복실레이트



<512>

<513>

실시예 30 및 35에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 4-메틸-2-플루오로니트로벤젠 및 에틸 3-옥소파롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

<514>

이성질체 1 (실시예 38).

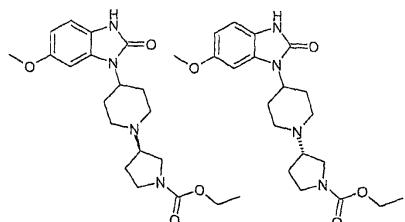
¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.23 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.63-1.87 (m, 3 H), 2.08-2.27 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40-2.56 (m, 2 H), 2.79-3.02 (m, 2 H), 3.13 (t, J = 9.57 Hz, 2 H), 3.21-3.36 (m, 1 H), 3.55 (t, J = 9.18 Hz, 1 H), 3.62-3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 6.88-6.95 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H). MS (M+1): 373.3.

<516> 이성질체 2 (실시예 37).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.23 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.63-1.87 (m, 3 H), 2.08-2.27 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40-2.56 (m, 2 H), 2.79-3.02 (m, 2 H), 3.13 (t, J = 9.57 Hz, 2 H), 3.21-3.36 (m, 1 H), 3.55 (t, J = 9.18 Hz, 1 H), 3.62-3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 4.20-4.34 (m, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 6.88-6.95 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H). MS (M+1): 373.3

<517>

<518> 실시예 39 및 실시예 40. (3S) 에틸 3-[4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트 및 (3R) 에틸 3-[4-(6-메톡시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<519>

<520> 실시예 30 및 35에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 4-아미노페페리딘-1-카르복실레이트, 4-메톡시-2-플루오로니트로벤젠 및 에틸 3-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다.

<521>

이성질체 1 (실시예 39).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.65 - 1.87 (m, 3 H) 2.09 - 2.30 (m, 3 H) 2.38 - 2.59 (m, 2 H) 2.79 - 3.04 (m, 2 H) 3.13 (t, J=9.77 Hz, 2 H) 3.24 - 3.36 (m, 1 H) 3.56 (t, J=9.57 Hz, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.09 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.61 (dd, J=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2

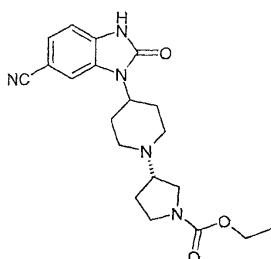
<522>

<523> 이성질체 2 (실시예 40).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4) δ ppm 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.65 - 1.87 (m, 3 H) 2.09 - 2.30 (m, 3 H) 2.38 - 2.59 (m, 2 H) 2.79 - 3.04 (m, 2 H) 3.13 (t, J=9.77 Hz, 2 H) 3.24 - 3.36 (m, 1 H) 3.56 (t, J=9.57 Hz, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.09 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.61 (dd, J=8.59, 1.95 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=1.95 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2

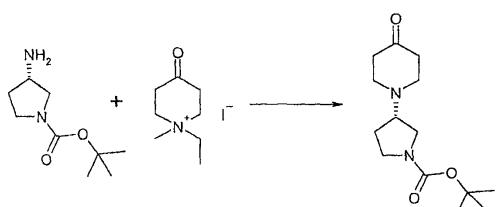
<524>

<525> 실시예 41. 에틸 (3S)-3-[4-(6-시아노-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<526>

<527> 단계 A. tert-부틸 (3S)-3-(4-옥소페페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<528>

<529> (S)-1-boc-3-아미노페롤리딘 (1 g, 5.37 mmol), 탄산칼륨 (742 mg, 5.37 mmol) 및 에탄올 (920 mL)의 교반되고

끓인 혼합물에 물 (10 mL) 중 N-에틸-N-메틸-4-옥소-피페리디늄 (2 g, 7.39 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 환류시키고, 그후 물 (50 mL)에 붓고, 3 N NaOH 용액 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc/H₂O에 분배하였다. 수성물을 EtOAc (X2)로 더 추출하였다. 합친 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. *tert*-부틸 (3*S*)-3-(4-옥소피페리딘-1-일)파롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (1.40 g, 98% 수율).

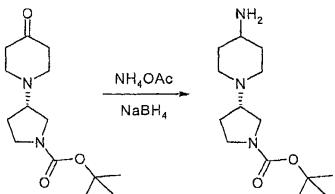
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -D):

δ ppm 1.49 (S, 9 H), 1.69 (m, 1 H), 1.75-1.92 (m, 1 H), 2.06-2.16 (m, 1 H), 2.36-2.53 (m, 3 H), 2.55-2.88 (m, 4 H), 2.88-3.02 (m, 1 H), 3.15 (q, J = 10.03 Hz, 1 H), 3.23-3.39 (m, 1 H), 3.45-3.82 (m, 2 H).

<530>

<531>

단계 B. tert-부틸 (3S)-3-(4-아미노페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<532>

<533>

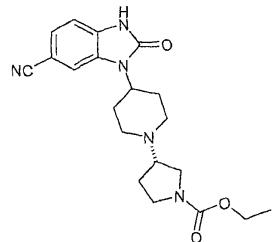
tert-부틸 (3S)-3-(4-옥소페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.75 mmol), 암모늄 아세테이트 (575 mg, 7.5 mmol) 및 나트륨 보로하이드리드 (56.7 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 메탄올 (10 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 진공하에 농축하고, 잔류물을 염수로 희석시켰다. 수성상을 CH_2Cl_2 (3X)로 추출하였다. 합친 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. tert-부틸 (3S)-3-(4-아미노페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다 (51% 수율).

1H NMR (400 MHz, $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$, δ): δ ppm 1.20-1.50 (m, 10 H), 1.52-1.95 (m, 4 H), 1.97-2.32 (m, 3 H), 2.59-2.98 (m, 3 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 3.18-3.33 (m, 1 H), 3.41-3.84 (m, 3 H).

<534>

<535>

단계 C. 에틸 (3S)-3-[4-(6-시아노-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



536

537

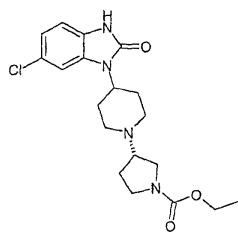
실시예 30 단계 A & B 및 실시예 15에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-(4-아미노페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트, 4-시아노-2-플루오로니트로벤젠 및 에틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다 (44% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4) : δ ppm 1.24 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.68-1.93 (m, 3 H), 2.12-2.38 (m, 3 H), 2.41-2.59 (m, 2 H), 2.87-3.09 (m, 2 H), 3.11-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.42 (m, 1 H), 3.53-3.63 (m, 1 H), 3.66-3.78 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.29 Hz, 2 H), 4.25-4.42 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.34-7.47 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H). MS (M+1): 284.2

538

539

실시예 42. 에틸 (3S)-3-[4-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페리딘-1-일]페리미딘-1-카르복실레이트



<540>

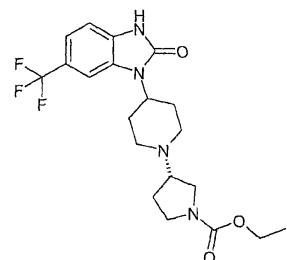
실시예 41에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 tert-부틸 (3S)-3-(4-아미노페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트, 4-클로로-2-플루오로니트로벤젠 및 에틸 클로로포르메이트로부터 제조하였다 (16% 수율).

1H NMR (400 MHz,

메탄올 -D4): δ ppm 1.17 (t, J = 7.23 Hz, 3 H), 1.61-1.86 (m, 3 H), 2.08-2.30 (m, 3 H), 2.33-2.51 (m, 2 H), 2.82-3.32 (m, 5 H), 3.44-3.59 (m, 1 H), 3.60-3.73 (m, 1 H), 3.98-4.08 (m, 2 H), 4.15-4.31 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 1.95 Hz, 1 H). MS (M+1): 393.2

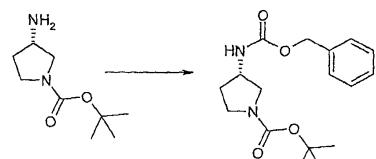
<542>

실시예 43. 에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



<543>

단계 A. tert-부틸 (3S)-3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

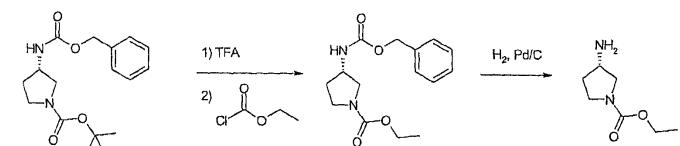


<546>

DCM (20 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-아미노페리딘-1-카르복실레이트 (4.99 g, 26.8 mmol) 및 트리메틸아민 (5.6 mL, 40.2 mmol)에 DCM (10 mL) 중 벤질 카본클로리데이트 화합물 (7.28 g, 26.80 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 3시간 반응 후에, H₂O를 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄 (10 mL) (3X)으로 역추출하였다. 유기층을 합치고 염수로 세척하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 고 pH HPLC로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.40 g, 40% 수율).

<548>

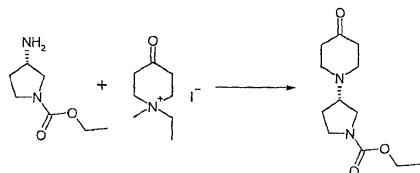
단계 B. 에틸 (3S)-3-아미노페롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<549>

실시예 15에 기재된 절차에 따라, 중간체 에틸 (3S)-3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}페롤리딘-1-카르복실레이트를 (3S)-3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}페롤리딘-1-카르복실레이트 및 에틸클로로포르메이트로부터 제조하였다. 메탄올 (20 mL) 중 상기 제조된 에틸 (3S)-3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}페롤리딘-1-카르복실레이트 (2.23 g, 7.63 mmol)의 용액을 수소 분위기 하에 12시간 동안 차콜상 팔라듐 (30 mg)의 존재하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 농축하여 표제 화합물 (1.19 g, 98% 수율)을 수득하였다.

<551> 단계 C. 에틸 (3S)-3-(4-옥소피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



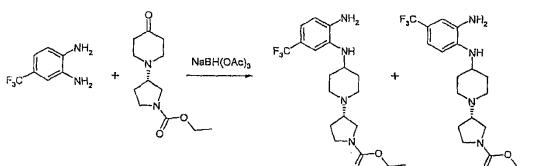
<552>

<553> 실시예 41 단계 A에 기재된 절차에 따라, 중간체 에틸 (3S)-3-(4-옥소피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트를 에틸 (3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 및 N-에틸-N-메틸-4-옥소-피페리디늄 요오다이드 (1.66g, 98% 수율)로부터 제조하였다.

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.05 (t, J = 7.23 Hz, 1 H), 1.27 (t, J = 7.03 Hz, 3 H), 1.76-1.95 (m, 1 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.34-2.52 (m, 3 H), 2.57-2.88 (m, 4 H), 2.90-3.07 (m, 1 H), 3.14-3.43 (m, 2 H), 3.52-3.85 (m, 2 H), 4.14 (q, J = 7.03 Hz, 2 H).

<554>

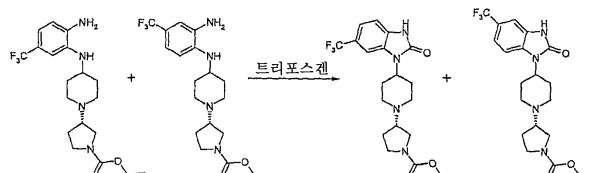
<555> 단계 D. 에틸 (3S)-3-(4-{[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



<556>

<557> CH₂Cl₂ (10 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤젠-1,2-디아민 (220 mg, 1.25 mmol) 및 (S)-에틸 3-(4-옥소피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.25 mmol)에 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (794 mg, 3.75 mmol)에 이어 아세트산 (0.357 mL, 6.24 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 3시간 반응 후에, 물을 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 DCM (10 mL) (3X)으로 역추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 유기층을 MgSO₄ 상에 서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 조 물질을 다음 반응에 정제 없이 사용하였다.

<558> 단계 E. 에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



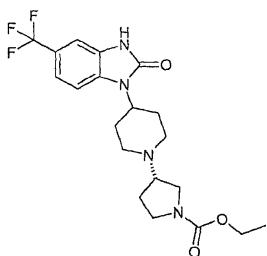
<559>

<560> DCM (5 mL) 중 (S)-에틸 3-(4-(2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트, 단계 D에서 제조된 (S)-에틸 3-(4-(2-아미노-4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 트리에틸아민 (0.261 mL, 1.875 mmol)에 DCM (1 mL) 중 트리포스겐 (0.136 g, 0.458 mmol)을 0°C에서 서서히 첨가하였다. 0.5시간 반응 후에, 물을 혼합물에 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄 (10 mL) (3X)으로 역추출하고 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 고 pH HPLC 상에서 정제하여 3:1 비율의 2개 생성물의 혼합물 (49.7 mg)을 수득하였다. 상기 고체를 다시 키랄 HPLC (키랄 AD 컬럼, 헥산 중 10% 이소프로판올)로 정제하였다. 제1 분획을 표제 화합물 (19.7 mg)로서 수득하였다. 에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]피롤리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (21.3 mg, 7.36% 수율).

1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄): δ ppm 1.20-1.27 (m, 3 H), 1.70-1.89 (m, 3 H), 2.08-2.37 (m, 3 H), 2.43-2.61 (m, 2 H), 2.82-3.11 (m, 2 H), 3.11-3.24 (m, 2 H), 3.25-3.42 (m, 1 H), 3.51-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.81 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.03 Hz, 2 H), 4.29-4.44 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H). MS (M+1): 427.2

<561>

<562> 실시예 44. 에틸 (3S)-3-[4-(5-트리플루오로메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



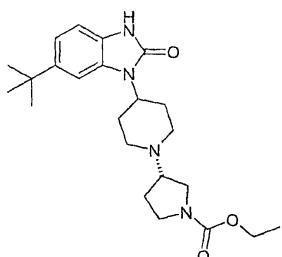
<563>

<564> 실시예 43으로부터의 제2 분획을 표제 화합물로서 수득하였다 (12.7 mg, 4.8% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.21-1.28 (m, 3 H), 1.74-1.91 (m, 3 H), 2.14-2.38 (m, 3 H), 2.43-2.59 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H), 3.12-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.41 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.66-3.77 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.26-4.39 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H). MS (M+1): 427.2

<565>

<566> 실시예 45. 에틸 (3S)-3-[4-(6-tert-부틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



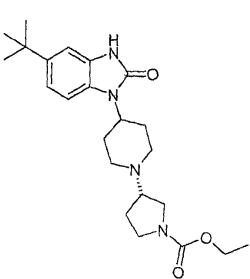
<567>

<568> 실시예 43에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물 및 그의 위치 이성질체를 1:3 비율의 4-(tert-부틸)벤젠-1,2-디아민 및 (S)-에틸 3-(4-옥소페페리딘-1-일)페롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다. 상기 고체를 키랄 AD HPLC (헥산 중 10% 이소프로판올)로 정제하고, 제1 분획 (부 분획)을 표제 화합물로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.23 Hz, 3 H), 1.31-1.37 (s, 9 H), 1.71-1.93 (m, 3 H), 2.16-2.38 (m, 3 H), 2.43-2.63 (m, 2 H), 2.88-3.11 (m, 2 H), 3.14-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.43 (m, 1 H), 3.54-3.65 (m, 1 H), 3.68-3.82 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.16 Hz, 2 H), 4.25-4.43 (m, 1 H), 6.95 (d, *J* = 8.20 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 8.40, 1.76 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H). MS (M+1): 415.3

<569>

<570> 실시예 46. 에틸 (3S)-3-[4-(5-tert-부틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페페리딘-1-일]페롤리딘-1-카르복실레이트



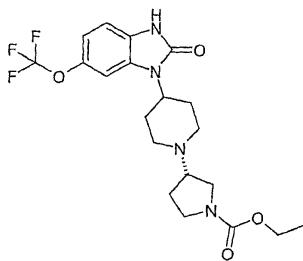
<571>

<572> 실시예 45로부터의 제2 분획 (주 분획)을 표제 화합물로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.23 Hz, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.67-1.92 (m, 3 H), 2.12-2.35 (m, 3 H), 2.40-2.59 (m, 2 H), 2.85-3.08 (m, 2 H), 3.11-3.24 (m, 2 H), 3.24-3.41 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.65-3.80 (m, 1 H), 4.10 (q, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 4.19-4.36 (m, 1 H), 7.07-7.13 (m, 2 H), 7.23-7.29 (m, 1 H). MS (M+1): 415.3

<573>

<574> 실시예 47. 에틸 (3S)-3-[4-(6-트리플루오로메톡시)-2-옥소-2,3-디히드로-1H- 벤즈이미다졸-1-일]피롤리딘-1-카르복실레이트



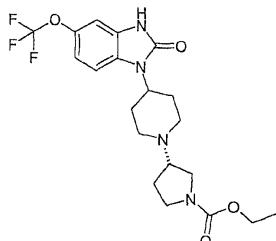
<575>

<576> 실시예 43에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물 및 그의 위치 이성질체를 1:6 비율의 4-(트리플루오로메톡시)벤젠-1,2-디아민 및 (S)-에틸 3-(4-옥소피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하였다. 상기 위치 이성질체 혼합물을 키랄 AD HPLC (헥산 중 10% 이소프로판올) 상에서 정제하고, 제1 분획 (부 분획)을 표제 화합물로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.24 (t, $J = 7.23$ Hz, 3 H), 1.70-1.93 (m, 3 H), 2.13-2.36 (m, 3 H), 2.39-2.60 (m, 2 H), 2.86-3.09 (m, 2 H), 3.12-3.25 (m, 2 H), 3.26-3.41 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.67-3.78 (m, 1 H), 4.10 (q, $J = 7.29$ Hz, 2 H), 4.24-4.40 (m, 1 H), 6.90-6.99 (m, 1 H), 7.02-7.12 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H). MS (M+1): 443.2

<577>

<578> 실시예 48. 에틸 (3S)-3-[4-(5-트리플루오로메톡시)-2-옥소-2,3-디히드로-1H- 벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트



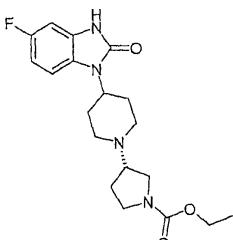
<579>

<580> 실시예 47로부터의 제2 분획 (주 분획)을 표제 화합물로서 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.23 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H), 1.71-1.92 (m, 3 H), 2.10-2.34 (m, 3 H), 2.40-2.57 (m, 2 H), 2.84-3.08 (m, 2 H), 3.09-3.22 (m, 2 H), 3.25-3.38 (m, 1 H), 3.51-3.62 (m, 1 H), 3.65-3.77 (m, 1 H), 4.09 (q, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.20-4.36 (m, 1 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.59$ Hz, 1 H). MS (M+1): 443.2

<581>

<582> 실시예 49. 에틸 (3S)-3-[4-(5-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피페리딘-1-일]피롤리딘-1-카르복실레이트



<583>

<584> 실시예 43에 기재된 절차에 따라, 표제 화합물을 4-플루오로벤젠-1,2-디아민 및 (S)-에틸 3-(4-옥소피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트로부터 제조하여 위치 이성질체의 3:2 비율의 혼합물을 수득하였다. 위치 이성질체 혼합물을 키랄 AD HPLC (0.1% 디에틸아민을 함유한 헥산 중 10% 이소프로판올)로 정제하고, 제2 분획을 표제 화합물로서 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, 메탄올 -D4): δ ppm 1.25 (t, $J = 7.13$ Hz, 3 H), 2.03-2.30 (m, 3 H), 2.40-2.56 (m, 1 H), 2.70-2.90 (m, 2 H), 3.18-3.35 (m, 2 H), 3.38-3.60 (m, 2 H), 3.62-3.82 (m, 3 H), 3.87-4.03 (m, 2 H), 4.13 (q, $J = 7.10$ Hz, 2 H), 4.42-4.62 (m, 1 H), 6.77-6.88 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J = 8.69, 4.20$ Hz, 1 H). MS (M+1): 377.2

<585>