	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0065318 (43) 공개일자 2008년07월11일
<hr/>		
(51) Int. Cl. <i>C07D 451/02</i> (2006.01)	(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애 비뉴 글락소 웰컴 하우스	
(21) 출원번호 10-2008-7016101(분할)	(72) 발명자 부쉬-페테르센, 야코프 미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 스웨 델랜드 로드 709 팔로비치, 마이클, 알. 미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 스웨 델랜드 로드 709 (뒷면에 계속)	
(22) 출원일자 2008년07월01일 심사청구일자 2008년07월01일	(74) 대리인 김영, 장수길	
(62) 원출원 특허 10-2006-7007082 원출원일자 2006년04월13일 번역문제출일자 2008년07월01일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/033638 국제출원일자 2004년10월12일		
(87) 국제공개번호 WO 2005/037280 국제공개일자 2005년04월28일		
(30) 우선권주장 60/511,009 2003년10월14일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 무스카린성 아세틸콜린 수용체 길항제

(57) 요약

무스카린성 아세틸콜린 수용체 길항제 및 그의 사용 방법을 제공한다.

(72) 발명자

완, 제홍

미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 스웨델
랜드 로드 709

안, 홍성

미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 스웨델
랜드 로드 709

주, 총지에

미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 스웨델
랜드 로드 709

특허청구의 범위

청구항 1

(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드; 또는
(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드인 화합물.

청구항 2

(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드인 화합물.

청구항 3

(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드인 화합물.

청구항 4

제1항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제2항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제3항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 흡입용 제약 조성물.

청구항 8

(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 흡입용 제약 조성물.

청구항 9

제2항 또는 제3항에 따른 화합물 및 비축 또는 경구 흡입을 위한 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 흡입용 제약 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 신규한 8-아조니아비시클로[3.2.1]옥탄의 유도체, 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 M_3 무스카린성 (muscarinic) 아세틸콜린 수용체-매개 질환 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 말초 및 중추 신경계에서 콜린성 뉴런으로부터 방출된 아세틸콜린은 2종의 주요 아세틸콜린 수용체, 즉 니코틴성 및 무스카린성 아세틸콜린 수용체와의 상호작용을 통해 다양한 생물학적 과정에 영향을 미친다. 무스카린성 아세틸콜린 수용체 (mAChR)는 7개의 막횡단성 도메인을 갖는 G-단백질-결합 수용체들의 거대 군에 속한다. mAChR에는 M_1 내지 M_5 로 불리는 5개 아종이 존재하며, 이들은 각각 개별 유전자의 생성물이다. 상기 5개 아종은 각각 독특한 약리학적 특성을 나타낸다. 무스카린성 아세틸콜린 수용체는 척추동물의 기관에 광범위하게 분포되어 있고, 이들 수용체는 억제 작용 및 촉진 작용 둘 다를 매개할 수 있다. 예를 들어, M_3 mAChR은 기도, 방

광 및 위장관의 평활근에서 수축성 반응을 매개한다. 검토를 위해서는 문헌 [Brown 1989 247 /id]를 참조한다.

<3> 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능장애는 각종 병태생리학적 상태에서 주목을 받아 왔다. 예를 들어, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)에서는 염증 증상이 폐 평활근을 지배하는 부교감신경 상에서의 억제성 M_2 무스카린성 아세틸콜린 자가수용체의 기능을 상실하게 하고, 그 결과 미주 신경이 자극됨에 따라 아세틸콜린 방출량이 증가된다. 이러한 mAChR 기능장애는 M_3 mAChR의 증가된 자극에 의해 매개된 기도 반응항진을 초래한다 [Costello, Evans, et al. 1999 72 /id; Minette, Lammers, et al. 1989 248 /id]. 이와 유사하게, 염증성 장 질환 (IBD)에서 위장관의 염증은 M_3 mAChR-매개 운동항진을 초래한다 [Oprins, Meijer, et al. 2000 245 /id]. 방광 수축항진으로 인한 실금도 M_3 mAChR의 증가된 자극을 통해 매개되는 것으로 입증된 바 있다 [Hegde & Eglen 1999 251 /id]. 따라서, 이러한 mAChR-매개 질환에서는 아중-선택적 mAChR 길항제가 치료제로서 유용할 수 있다.

<4> 다양한 질환 상태의 치료를 위한 항-무스카린성 수용체 요법의 이용을 뒷받침하는 풍부한 증거가 있음에도 불구하고, 임상에서는 비교적 소수의 항-무스카린성 화합물이 사용되고 있다. 따라서, M_3 mAChR에서의 차단을 일으킬 수 있는 신규 화합물에 대한 필요성은 여전히 남아 있다. M_3 mAChR 자극의 증가와 관련된 증상, 예를 들어 천식, COPD, IBD 및 요실금에는 mAChR 결합에 대한 억제제인 화합물이 유익할 것이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<5> 무스카린성 아세틸콜린 수용체에서의 차단을 일으킬 수 있는 신규 화합물에 대한 필요성은 여전히 남아 있다.

과제 해결수단

<6> 본 발명은 신규한 8-아조니아비시클로[3.2.1]옥탄의 유도체, 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 M_3 무스카린성 아세틸콜린 수용체-매개 질환 치료에서의 그의 용도를 제공한다.

효 과

<7> 본 발명에 따른 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하여, 아세틸콜린이 무스카린성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 무스카린성 아세틸콜린 수용체-매개 질환을 치료할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<8> 발명의 요약

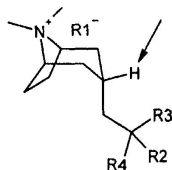
<9> 본 발명은 유효량의 하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 (R_2 및 R_3 이 2-티오펜이고, R_4 가 $-OC(O)CH_3$ 인 화학식 II의 화합물은 제외), 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 아세틸콜린이 M_3 무스카린성 아세틸콜린 수용체 (mAChR)에 결합하는 mAChR-매개 질환의 치료 방법을 제공한다.

<10> 또한, 본 발명은 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 아세틸콜린과 그의 수용체의 결합의 억제를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 아세틸콜린과 그의 수용체의 결합을 억제하는 방법에 관한 것이다.

<11> 또한, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 신규 화합물, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 및 제약 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

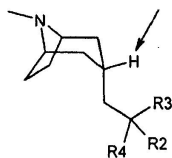
<12> 본 발명에 유용한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 하기 화학식으로 나타낸다.

<13> [화학식 I]



<14>

<15> [화학식 II]



<16>

<17> 식 중,

<18> 표시된 H 원자는 엑소 위치에 있고;

<19> R1⁻는 N 원자의 양전하와 회합된 음이온을 나타내고, R1⁻로는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 벤젠 술포네이트 및 톨루엔 술포네이트가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니고;

<20> R2 및 R3은 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬기 (바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가짐), 시클로알킬기 (5 또는 6개의 탄소 원자를 가짐), 시클로알킬-알킬 (6 내지 10개의 탄소 원자를 가짐), 헤테로시클로알킬 (5 또는 6개의 탄소 원자와 헤테로원자로서 N 또는 O를 가짐), 헤테로시클로알킬-알킬 (6 내지 10개의 탄소 원자와 헤테로원자로서 N 또는 O를 가짐), 아릴, 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

<21> R4는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆)알킬-아릴, (C₁-C₆)알킬-헤테로아릴, -OR₅, -CH₂OR₅, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R₆, -CO₂R₇, -CH₂NH₂, -CH₂N(R₇)SO₂R₅, -SO₂N(R₇)(R₈), -CON(R₇)(R₈), -CH₂N(R₈)CO(R₆), -CH₂N(R₈)SO₂(R₆), -CH₂N(R₈)CO₂(R₅) 및 -CH₂N(R₈)CONH(R₇)로 구성된 군으로부터 선택되고;

<22> R5는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)알킬-아릴 및 (C₁-C₆)알킬-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

<23> R6은 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₇)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C₁-C₆)알킬-아릴 및 (C₁-C₆)알킬-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

<24> R7 및 R8은 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₁₂)시클로알킬, (C₁-C₆)알킬(C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₁-C₆)알킬-아릴 및 (C₁-C₆)알킬-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된다.

<25> 적합한 제약상 허용되는 염은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 이러한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄 술포산, 에탄 술포산, 아세트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 만델산과 같은 무기산 및 유기산의 염기성 염이 포함된다. 또한, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 양이온에 의해 형성될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 양이온은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 이러한 양이온으로는 알칼리 양이온, 알칼리토 양이온, 암모늄 양이온 및 4급 암모늄 양이온이 포함된다.

<26> 본원에서 사용되는 하기 용어들은 다음을 의미한다:

<27> · "할로" - 모든 할로젠, 즉 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도.

- <28> · "C₁₋₁₀알킬" 또는 "알킬" - 쇠의 길이가 달리 한정되지 않는다면, 탄소 원자 1 내지 10개의 직쇄 및 분지쇄 잔기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸 등 (이에 제한되는 것은 아님).
- <29> · "시클로알킬"은 바람직하게는 탄소 3 내지 8개의 시클릭 잔기, 예를 들어 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 등 (이에 제한되는 것은 아님)을 나타내기 위해 사용된다.
- <30> · "알케닐"은 쇠의 길이가 달리 한정되지 않는다면, 모든 경우에서 탄소 원자 2 내지 10개의 직쇄 또는 분지쇄 잔기, 예를 들어 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등 (이에 제한되는 것은 아님)을 나타내기 위해 사용된다.
- <31> · "아릴" - 페닐 및 나프틸;
- <32> · "헤테로아릴" (그 자체, 또는 "헤테로아릴옥시" 또는 "헤테로아릴 알킬"과 같은 임의의 조합) - 1개 이상의 고리가, N, O 또는 S로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-10원 방향족 고리계, 예를 들어 피롤, 피라졸, 푸란, 티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸리닐, 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 이미다졸 또는 벤즈이미다졸 (이에 제한되는 것은 아님).
- <33> · "헤테로시클릭" (그 자체, 또는 "헤테로시클릭알킬"과 같은 임의의 조합) - 1개 이상의 고리가, N, O 또는 S로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 4-10원 고리계, 예를 들어 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 테트라히드로피란, 티오모르폴린 또는 이미다졸리딘 (이에 제한되는 것은 아님). 또한, 황은 임의로 술폰 또는 술폭시드로 산화될 수 있다.
- <34> · "아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로시클릭알킬"은 달리 명시되어 있지 않다면, 상기 정의된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 잔기에 부착된 상기 정의된 C₁₋₁₀ 알킬을 나타내기 위해 사용된다.
- <35> · "술피닐" - 상응하는 술피드의 옥시드 S(O). "티오"란 용어는 술피드를 나타내고, "술포닐"이란 용어는 완전 산화된 S(O)₂ 잔기를 나타낸다.
- <36> · "2개의 R₁ 잔기 (또는 2개의 Y 잔기)가 함께 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있다"란 나프탈렌과 같은 방향족 고리계의 형성을 나타내기 위해 사용되거나, C₆ 시클로알케닐, 즉 헥센과 같은 6원 부분 포화 또는 불포화 고리, 또는 시클로펜텐과 같은 C₅ 시클로알케닐 잔기가 페닐 잔기에 부착되는 것을 의미한다.
- <37> 본 발명에 유용한 바람직한 화합물로는
- <38> (엔도)-3-(2-메톡시-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <39> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오니트릴;
- <40> (엔도)-8-메틸-3-(2,2,2-트리페닐-에틸)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄;
- <41> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아미드;
- <42> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온산;
- <43> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <44> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;
- <45> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로판-1-올;
- <46> N-벤질-3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아미드;
- <47> (엔도)-3-(2-카르바모일-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <48> 1-벤질-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아;
- <49> 1-에틸-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아;
- <50> N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-아세트아미드;
- <51> N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤즈아미드;

- <52> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디-티오펜-2-일-프로피오니트릴;
- <53> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <54> N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤젠술폰아미드;
- <55> [3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아;
- <56> N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-메탄술폰아미드; 및
- <57> (엔도)-3-{2,2-디페닐-3-[(1-페닐-메타노일)-아미노]-프로필}-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드가 포함된다.
- <58> 본 발명에 유용한 보다 바람직한 화합물로는
- <59> (엔도)-3-(2-메톡시-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <60> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <61> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;
- <62> (엔도)-3-(2-카르바모일-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드;
- <63> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드; 및
- <64> (엔도)-3-{2,2-디페닐-3-[(1-페닐-메타노일)-아미노]-프로필}-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드가 포함된다.

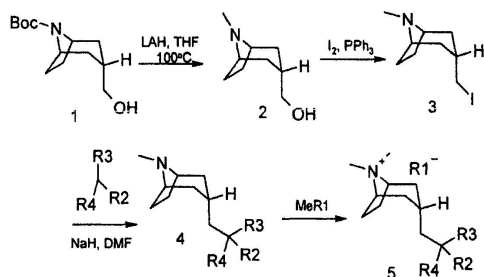
<65> 제조 방법

<66> 제조

<67> 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은, 그 일부가 하기에 반응식으로 예시되어 있는 합성 방법을 이용하여 얻어질 수 있다. 이들 반응식으로 제공된 합성법은 본원에 개략된 반응과의 상용성을 달성하기 위해 적합하게 보호된 치환체를 사용하여 반응되는, 다양한 R1, R2, R3 및 R4를 갖는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 제조하는 데 이용될 수 있다. 따라서, 이러한 경우에는 후속의 탈보호에 의해 일반적으로 개시된 특성의 화합물이 얻어진다. 일부 반응식은 화학식 II의 화합물에 대해서만 기재되어 있으나, 이는 단지 예시만을 목적으로 한 것이다.

<68> 하기 반응식 I에는 일반적인 제조 방법이 도시되어 있다. 합성은 화합물 1로부터 출발하였다. 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)에 의해 환원시켜 알콜 2를 얻었다. 요오드로 치환시켜 3을 제공하였다. 이후, HCR2(R3)(R4)로부터 유도된 음이온과 커플링 반응시켜 화합물 4를 제공하였고, 이를 암모늄 염 5로 쉽게 전환시켰다.

<69> [반응식 I]



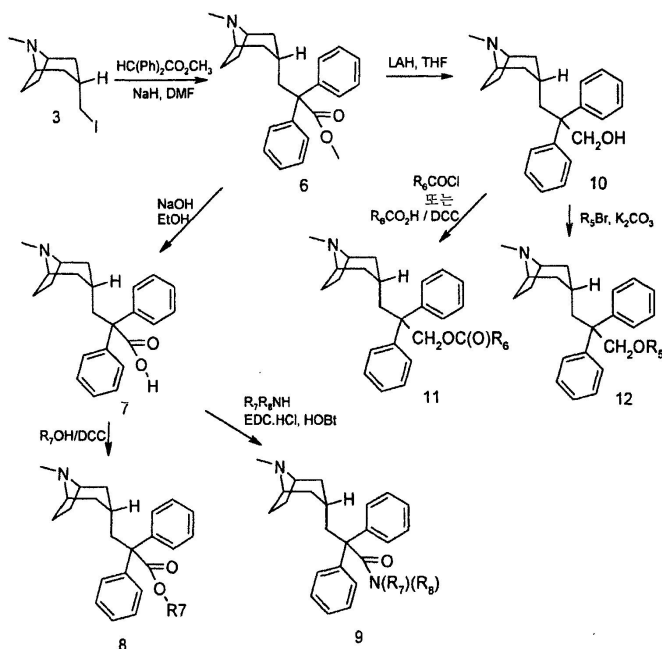
<70>

<71> 하기 반응식 II에는 화학식 II의 화합물을 유도하는 보다 구체적인 제조 방법이 개략되어 있다. 에스테르 HC(Ph)₂CO₂CH₃을 3에 의해 알킬화시켜 화합물 6을 얻었다. 6을 가수분해시켜 산 7을 생성하였다. 이후, 이 산을 알콜 (R7)OH에 의해 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC)-매개 축합시켜 에스테르 8을 제공하였다. 당업자에게 잘 알려진 적합한 아미드 커플링 조건, 예를 들어 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC.HCl) 및 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (HOBt) 하에 산 7을 아민 (R7)(R8)NH에 의해 축합시켜 아미드 9를 제공하였다. 6을 환원시켜 알콜 10을 생성하였다. 10을 산 클로라이드 (R6)COCl 또는 산

(R6)CO₂H와 반응시켜 에스테르 11을 얻었다. 이후, 10을 (R5)Br과 같은 적절한 시약으로 알킬화시켜 12를 제공하였다.

<72> 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12와 유사한 구조를 갖는 화합물들을 MeBr 및 MeI와 같은 적절한 반응 시약과 반응시켜 상응하는 암모늄 염으로 전환시켰다 (반응식에는 도시되지 않음). 일부 제조 공정에서는 적절한 보호 및 탈보호 방법을 이용하였다.

<73> [반응식 II]

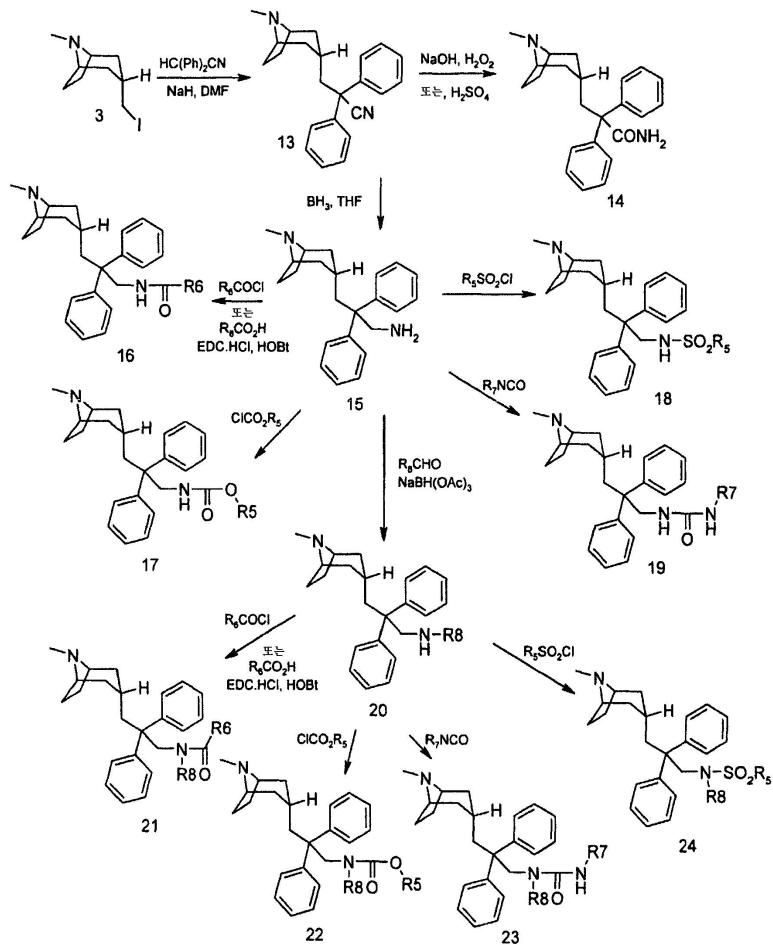


<74>

<75> 하기 반응식 III에는 화학식 II의 화합물을 유도하는 보다 구체적인 제조 방법이 개략되어 있다. $\text{HC(Ph)}_2\text{CN}$ 을 3에 의해 알킬화시켜 니트릴 13을 제공하였다. 염기성 조건 (예를 들어, NaOH 및 H_2O_2) 또는 산성 조건 (예를 들어, H_2SO_4) 하에 13을 가수분해하여 아마이드 14를 얻었다. 13을 환원시켜 아민 15를 생성하였고, 이를 아마이드 16, 카르바미드 17, 술폰아미드 18 및 우레아 19로 쉽게 변환시켰다. 15를 알데히드 (R8)CH(O)에 의해 축합시킨 후에 NaBH(OAc)_3 에 의해 환원시켜 아민 20을 제공하였고, 이를 아마이드 21, 카르바미드 22, 우레아 23 및 술폰아미드 24로 쉽게 변환시켰다.

<76> 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 및 24와 유사한 구조를 갖는 화합물들을 MeBr 및 MeI와 같은 적절한 반응 시약과 반응시켜 상응하는 암모늄 염으로 전환시켰다 (반응식에는 도시되지 않음). 일부 제조 공정에서는 적절한 보호 및 탈보호 방법을 이용하였다.

<77> [반응식 III]

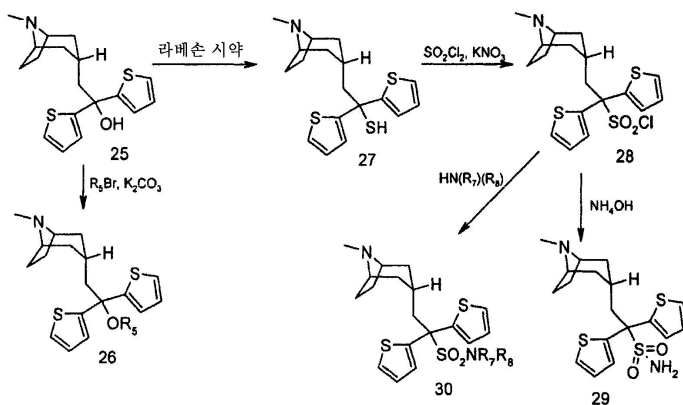


<78>

<79> 하기 반응식 IV에는 화학식 II의 화합물을 유도하는 보다 구체적인 제조 방법이 개략되어 있다. 25를 (R5)Br에 의해 알킬화시켜 26을 제공하였다. 25를 라베손 (Lawesson) 시약과 반응시켜 27을 얻었다. 27을 SO₂Cl₂ 및 KNO₃에 의해 산화시켜 28을 제공하였고, 이를 29 또는 술폰아미드 30으로 전환시켰다.

<80> 26, 27, 29 및 30과 유사한 구조를 갖는 화합물들을 MeBr 및 MeI와 같은 적절한 반응 시약과 반응시켜 상응하는 암모늄 염으로 쉽게 전환시켰다 (반응식에는 도시되지 않음). 일부 제조 공정에서는 적절한 보호 및 탈보호 방법을 이용하였다.

<81> [반응식 IV]

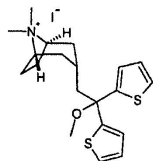


<82>

<83> 합성 실시예

하기 실시예는 본 발명을 예시하고자 제공되나, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

실시예 1

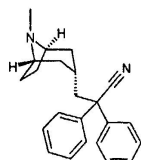


(엔도)-3-(2-메톡시-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드

5 ml의 메틸렌클로라이드 및 요오도메탄 (0.40 ml, 6.4 mmol) 중 2-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,1-디티오펜-2-일-에탄올 (US 2800481에 따라 제조됨) (212 mg, 0.64 mmol)의 용액에 50% 수산화칼륨 (0.25 ml, 3.2 mmol) 수용액 및 테트라부틸암모늄 클로라이드 (5 mg, 3 mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 일간 환류 온도로 가열하였다. 각 날마다, 추가의 요오도메탄 0.2 ml 및 수산화칼륨 0.1 ml를 첨가하였다. 첨가가 완료되었을 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메틸렌클로라이드로 희석시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 메틸렌클로라이드로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 메틸렌클로라이드/에틸 아세테이트에서 재결정화시켜 표제 화합물 109 mg을 수득하였다:

LCMS (ES) *m/z* 362 (M)⁺.

실시예 2



3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오니트릴

2a) ((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-메탄올의 제조

1,1-디메틸에틸 (엔도)-3-(히드록시메틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (0.50 g, 2.05 mmol)와 LiAlH₄ (6.16 ml, THF 중 1.0 M, 6.16 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기로 60 분간 80 °C에서 가열하였다. 이후, 용액을 Na₂SO₄ 포화 용액과 혼합하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (0.31 g, 97 %)을 수득하였다:

LCMS (ES) *m/z* 156 (M+H)⁺; ¹H-

NMR(CDCl₃) δ 1.28 (s, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.59 (d, 2H).

2b) (엔도)-3-요오도메틸-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄의 제조

CH₂Cl₂ (120 ml) 중 요오드 (6.67 g, 25.8 mmol) 및 ((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-메탄올 (2.0 g, 12.9 mmol)의 용액을 PPh₃ (수지 상, 8.6 g, 3 mmol/g, 25.8 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 17 시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (2.63 g, 77%)을 수득하였다:

LCMS

(ES) *m/z* 266 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.05 (m, 4H), 2.39 (m, 3H), 2.79 (d, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.81 (s, 2H).

2c) 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오니트릴의 제조

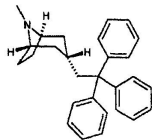
DMF (20 ml) 중 (엔도)-3-요오도메틸-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄(1.06 g, 4.0 mmol) 및 Ph₂CHCN (2.32 g, 12.0 mmol)의 용액을 NaH (0.288 g, 12.0 mmol)와 혼합하였다. 생성된 혼합물을 60 분간 실온에서 교반하였다. 이후, 여과하고, 역상 HPLC (길슨사 (Glison))를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.16 g, 93%)을 수득하였다

다:

¹H-NMR(CDCl₃) δ

1.64 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.75 (m, 5H),
3.83 (s, 2H), 7.39 (d, 10H).

실시예 3



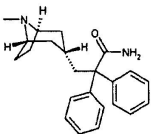
(엔도)-8-메틸-3-(2,2,2-트리페닐-에틸)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄

THF (0.5 ml) 중 트리페닐메탄 (0.276 g, 1.13 mmol)의 용액을 n-BuLi (0.706 ml, 헥산 중 1.6 M, 1.13 mmol)와 혼합하였다. 용액을 10 분간 교반하고, DMF (1.0 ml) 중 (엔도)-3-요오도메틸-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (100 mg, 0.377 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 60 분간 실온에서 교반하고, H₂O (0.1 ml)와 혼합하고, 농축하고, 여과하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (23.8 mg, 17%)을 수득하였다.

LCMS (ES) *m/z* 382 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.07 (d,

2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.65 (d, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.63 (s, 2H),
7.21 (m, 3H), 7.30 (d, 12H).

실시예 4



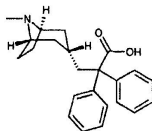
3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아미드

CH₂Cl₂ (0.25 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아미드 (53 mg, 0.16 mmol)의 용액을 H₂SO₄ (0.28 ml, 96%)와 혼합하고, 30 시간 동안 40 °C에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 얼음에 붓고, NH₃·H₂O로 중화시키고, EtOAc로 추출하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 여과하였다. 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (17.2 mg, 30%)을 제공하였다:

MS (ES) *m/z* 347 (M+H)⁺; ¹H-

NMR(CDCl₃) δ 1.31 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.67 (d, 3H),
2.79 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.82 (s, br, 1H), 6.88 (s, br, 1H), 7.37 (m, 10H).

실시예 5



3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온산

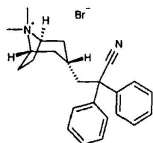
HCOOH (0.25 ml) 중 2-[(3-엔도)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-1,1-디페닐에탄올 (100 mg, 1.56 mmol)의 용액에 0 °C에서 H₂SO₄ (2.73 ml, 90%)를 급속히 첨가하였다. 즉시 반응 바이알을 마개로 막고, 냉장고에 7 일간 -20 °C로 저장하였다. 용액을 얼음에 붓고, NH₃·H₂O로 중화시키고, EtOAc로 추출하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 여과하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (52

mg, 48%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 350 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ

1.39 (d, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.36 (m, 8H).

실시예 6



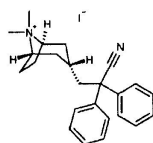
(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드

아세톤 (6.0 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오나이트릴 (310 mg, 0.938 mmol)의 용액을 MeBr (4.69 ml, t-BuOMe 중 2.0 M, 9.38 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 60 분간 실온에서 교반하고, 여과하였다. 고체를 아세톤 (2 x 3 ml)으로 세척하여 표제 화합물 (333 mg, 83%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-

NMR(MeOD) δ 1.82 (d, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 3.01 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.49 (m, 4H).

실시예 7

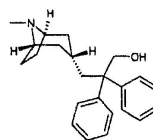


(엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드

CH₂Cl₂ (0.5 ml) 및 MeCN (0.5 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오나이트릴 (26.5 mg, 0.080 mmol)의 용액을 MeI (0.125 ml, 2.00 mmol)와 혼합하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, DMSO (0.3 ml)로 희석시키고, 농축하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (22.9 mg, 60%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.83 (d, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 3.01 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.49 (m, 4H).

실시예 8



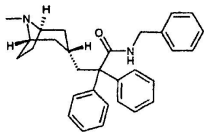
3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로판-1-올

3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온산 (42.5 mg, 0.122 mmol)과 LiAlH₄ (0.488 ml, THF 중 1.0 M, 0.488 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기로 1 시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 이것을 Na₂SO₄ 포화 용액으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 여과하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (29.1 mg, 71%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z

336(M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.40 (d, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.68 (d, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.30 (m, 7H).

실시예 9

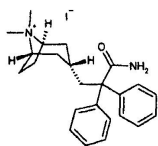


N-벤질-3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아미드

*CH₂Cl₂ (3.0 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온산 (82.0 mg, 0.235 mmol)의 용액을 PhCH₂NH₂ (28.2 μl, 0.258 mmol), EDC (49.5 mg, 0.258 mmol), HOBT (3.2 mg, 0.024 mmol) 및 (CH₃CH₂)₃N (0.232 ml, 1.65 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 60 시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 여과하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (29.8 mg, 30%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 439(M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.34 (d, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.63 (d, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.38 (m, 10H).

실시예 10

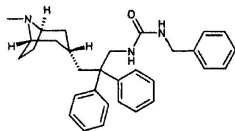


(엔도)-3-(2-카르바모일-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드

3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아미드로부터 실시예 7의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다 (33% 수율):

LCMS (ES) m/z 363 (M)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.49 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.39 (m, 10H).

실시예 11



1-벤질-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아

11a) 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민

THF (2.5 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오니트릴 (250 mg, 0.758 mmol)의 용액을 0 °C에서 BH₃ (2.53 ml, THF 중 1.5 M, 3.79 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 20 시간 동안 실온에서 교반하고, H₂O (1.0 ml)로 희석시켰다. 이후, 용액을 K₂CO₃ (0.1 g)과 혼합하고, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성 부분을 EtOAc (2 x 3 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (159 mg, 63%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 335

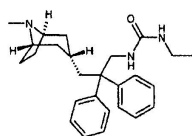
(M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.35 (d, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.34 (s, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.73 (m, 5H), 7.26 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 4H).

11b) 1-벤질-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아

CH₂Cl₂ (2.0 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 (50.0 mg, 0.149 mmol)의 용액을 PhCH₂NCO (20.4 μ l, 0.164 mmol) 및 (CH₃CH₂)₃N (62.8 μ l, 0.447 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (13.0 mg, 19%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 468 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.24 (d, 2H), 1.94 (m, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.49 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.22 (m, 6H), 7.33 (m, 4H).

실시예 12



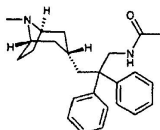
1-에틸-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아

3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 및 CH₃CH₂NCO로부터 실시예 11의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다 (45% 수율):

LCMS (ES) m/z 406 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD)

δ 1.03 (t, 3H), 1.33 (d, 2H), 1.94 (m, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.55 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.34 (m, 4H).

실시예 13



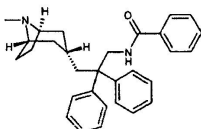
N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-아세트아미드

CH₂Cl₂ (0.5 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 (33.4 mg, 0.10 mmol)의 용액을 Ac₂O (18.9 μ l, 0.20 mmol) 및 피리딘 (16.2 μ l, 0.20 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (10.7 mg, 29%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 377

(M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.26 (d, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.96 (m, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.53 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.24 (m, 6H), 7.33 (m, 4H).

실시예 14



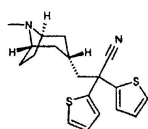
<163> N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤즈아미드

<164> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 및 (PhCO)₂O로부터 실시예 13의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다 (8% 수율):

LCMS (ES) *m/z* 439 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.28 (d, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.24 (s, 4H), 2.59 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.31 (m, 6H), 7.39 (m, 6H), 7.50 (m, 3H).

<165>

<166> 실시예 15



<167>

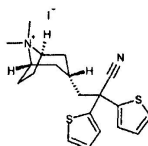
<168> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디-티오펜-2-일-프로피오니트릴

<169> (엔도)-3-요오도메틸-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 및 2,2-디-티오펜-2-일-아세트니트릴로부터 실시예 2C의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다 (34% 수율):

LCMS (ES) *m/z* 343 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.79 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.37 (m, 2H).

<170>

<171> 실시예 16



<172>

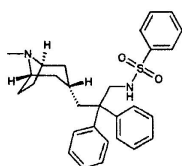
<173> (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 요오다이드

<174> 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디-티오펜-2-일-프로피오니트릴로부터 실시예 7의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다 (43%):

LCMS (ES) *m/z* 345 (M)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.82 (d, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 2H).

<175>

<176> 실시예 17



<177>

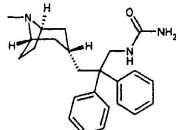
<178> N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤젠술폰아미드

<179> CH₂Cl₂ (2.0 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 (67.0 mg, 0.20 mmol)의 용액을 PhSO₂Cl (28.2 μl, 0.22 mmol) 및 (CH₃CH₂)₃N (84.3 μl, 0.60 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (51.5 mg, 54%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 475

(M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.39 (d, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.69 (s, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.27 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.78 (m, 2H).

실시예 18



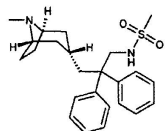
[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아

CH₂Cl₂ (4.0 ml) 중 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 (50.0 mg, 0.149 mmol)의 용액에 ClSO₂NCO (31.2 μ l, 0.358 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 일간 실온에서 교반하고, 농축하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (21.6 mg, 38%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 378 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.33 (d,

2H), 2.01 (m, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.34 (m, 4H).

실시예 19



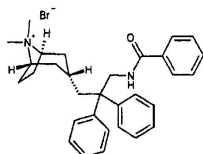
N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-메탄술폰아미드

3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필아민 및 MeSO₂Cl로부터 실시예 17의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다 (28% 수율):

LCMS (ES) m/z 413 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD)

δ 1.39 (d, 2H), 1.97 (m, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 7.23 (s, 6H), 7.33 (s, 4H).

실시예 20



(엔도)-3-{2,2-디페닐-3-[(1-페닐-메타노일)-아미노]-프로필}-8,8-디메틸-8-아조니아-비시클로[3.2.1]옥탄 브로마이드

CH₂Cl₂ (0.5 ml) 및 아세톤 (0.5 ml) 중 N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤즈아미드 (29 mg, 0.0683 mmol)의 용액을 MeBr (0.342 ml, tert-부틸 메틸 에테르 중 2.0 M, 0.683 mmol)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 이후, 역상 HPLC (길슨사)를 통해 정제하여 표제 화합물 (19.6 mg, 64%)을 수득하였다:

LCMS (ES) m/z 453 (M)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1.20 (d, 2H), 2.32 (m, 7H),

2.65 (d, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.30(m, 6H), 7.39(m, 6H), 7.50 (s, 3H).

<196> **생물학적 실시예**

<197> M₃ mAChR에 대한 본 발명의 화합물의 억제 효과는 하기 시험관내 및 생체내 분석에 의해 측정하였다.

<198> **칼슘 이동에 의한 수용체 활성화의 억제에 대한 분석:**

<199> 선행 문헌에 기재된 수용체-활성화 칼슘 이동을 모니터링함으로써 CHO 세포 상에서 발현된 mAChR의 자극을 분석하였다¹⁰. M₃ mAChR을 안정하게 발현하는 CHO 세포를 96웰 흑색/투명 바닥 플레이트에 플레이트하였다. 18 내지 24 시간 후, 배지를 흡인 제거하고, 100 μ l의 로드 배지 (얼 염 (Earl's salt), 0.1% RIA등급 BSA (미국 몬타나주 세인트 루이스에 소재하는 시그마사 (Sigma)) 및 4 μ M 플루오 (Fluo)-3-아세톡시메틸 에스테르 형광 지시 염료 (미국 오리건주 유진에 소재하는 몰레큘라 프로브스사 (Molecular Probes)의 플루오-3 AM)를 함유하는 EMEM)로 대체하고, 37 °C에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 염료-함유 배지를 흡인 제거하고, 새로운 배지 (플루오-3 AM을 함유하지 않음)로 대체하고, 세포를 37 °C에서 10 분간 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 3회 세척하고, 100 μ l의 분석 완충액 (0.1% 젤라틴 (시그마사), 120 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 1 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 1.0 mM CaCl₂, 1.1 mM MgCl₂, 11 mM 글루코스, 20 mM HEPES (pH 7.4)) 중에서 10 분간 37 °C로 인큐베이션하였다. 화합물 50 μ l (분석시의 최종 농도 1×10^{-11} 내지 1×10^{-5} M)를 첨가하고, 플레이트를 37 °C에서 10분간 인큐베이션하였다. 이후, 플레이트를 형광 광도 플레이트 판독기 (FLIPR, 몰레큘라 프로브스사)에 놓고, 염료가 로딩된 세포를 6 와트 아르곤 레이저로부터의 여기광 (488 nm)에 노출시켰다. 0.1% BSA를 함유하는 완충액 중에서 제조된 아세틸콜린 50 μ l (최종 농도 0.1 내지 10 nM)를 50 μ l/초의 속도로 첨가하여 세포를 활성화시켰다. 칼슘 이동량 (세포질 칼슘 농도의 변화량으로 모니터링됨)을 566 nm 방출 강도에서의 변화량으로 측정하였다. 방출 강도의 변화는 세포질의 칼슘량과 직접적으로 관련되어 있다¹¹. 96웰 모두로부터 방출된 형광은 냉각된 CCD 카메라를 사용하여 동시에 측정하였다. 데이터 포인트는 매초마다 수집하였다. 이후, 이들 데이터를 플롯팅하여 그래프패드 프리즘 (GraphPad PRISM) 소프트웨어로 분석하였다.

<200> **메타콜린 (metacholine)-유도 기관지수축**

<201> 메타콜린에 대한 기도의 반응성을, 속박되지 않고 깨어 있는 BalbC 마우스 (각 군당 n=6)에서 측정하였다. 기압상 체적변동기록기 (barometric plethysmography)를 이용하여 인핸스드 포즈 (enhanced pause) (Penh) (메타콜린의 기관지 투여시 발생하는 기도 저항의 변화와 상관관계가 있는 것으로 밝혀진, 단위가 없는 척도¹²)를 측정하였다. 마우스를 비히클 50 μ l (10% DMSO) 중 화합물 50 μ l (0.003 내지 10 μ g/마우스)로 비내로 전처리한 후, 체적변동기록기 챔버에 넣었다. 마우스를 챔버에 넣고 나서 10 분간 평형화시킨 후에 5 분간 Penh의 기준값을 측정하였다. 이후, 메타콜린의 에어로졸 (10 mg/ml)을 마우스에게 2 분간 투여하였다. 메타콜린 에어로졸 투여시로부터 7 분간 Penh를 연속적으로 기록한 후, 5 분간 기록을 계속하였다. 각 마우스에 대한 데이터를 분석하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어로 플로팅하였다.