(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 215/42

(45) 공고일자 2004년03월11일
(11) 등록번호 10-0422286
(24) 등록일자 2004년02월27일

(21) 출원번호	10-2001-7003416	(65) 공개번호	10-2001-0085814
(22) 출원일자	2001년03월16일	(43) 공개일자	2001년09월07일
번역문 제출일자	2001년03월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB1999/001534	(87) 국제공개번호	WO 2000/17165
(86) 국제출원출원일자	1999년09월10일	(87) 국제공개일자	2000년03월30일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/100,927 1998년09월17일 미국(US)

(73) 특허권자
화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자
데니노,마이클,폴
미국06335코넥티커트주게일즈페리허미티지드라이브9

매그너스-아리테이,죠지,텟테
미국06339코넥티커트주레드야드미팅하우스레인18

러거리,로저,벤자민
미국06385코넥티커트주워터포드트윈레이크스드라이브53

웨스터,로날드,써레
미국06339코넥티커트주레드야드시버리에비뉴48

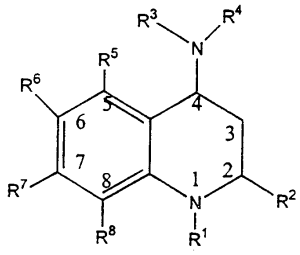
(74) 대리인 장수길
김영

심사관 : 이재정

(54) ＣＥＴＰ억제제로서의 4-아미노치환-2-치환-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제제, 그의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염, 이러한 억제제를 함유하는 제약 조성물, 및 고밀도 지단백질 (HDL)-콜레스테롤을 포함하는 특정 혈장 지질 수준을 상승시키고, 저밀도 지단백질 (LDL)-콜레스테롤고 같은 특정한 다른 혈장 지질 수준을 저하시키고, 따라서 저수준의 HDL 콜레스테롤 및(또는) 고수준의 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세리드에 영향을 받는 질병, 예를 들어 사람을 포함한 특정 포유류에서 아테롬성 경화증 및 심혈관질환을 치료하는 이러한 억제제의 용도에 관한 것이다.
<화학식 I>



색인어

CETP 억제제, 혈장 지질 수준, 아테롬성 경화증, 심혈관질환, HDL 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세리드

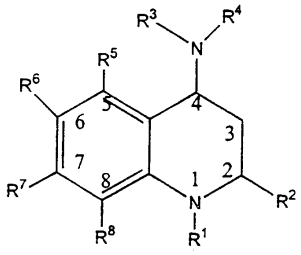
명세서

배경기술

본 발명은 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제제, 이러한 억제제를 함유하는 제약 조성물 및 고밀도 지단백질 (HDL)-콜레스테롤을 포함한 특정 혈장 지질 수준을 상승시키고 저밀도 지단백질 (LDL)-콜레스테롤과 같은 특정한 다른 혈장 지질 수준을 저하시킴으로서 저수준의 HDL 콜레스테롤 및(또는) 고수준의 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세리드에 영향을 받는 질병, 예를 들어 사람을 포함한 특정 포유류 (즉, 혈장에 CETP를 갖는 포유류)에서 아테롬성 경화증 및 심혈관질환을 치료하는 이러한 억제제의 용도에 관한 것이다.
아테롬성 경화증 및 그에 관련된 심혈관질환 (CAD)은 산업화된 세계에서 사망의 주된 원인이다. 식이 제한 및 약물요법을 사용하는 제2 위험 인자 (흡연, 비만, 운동 부족) 및 이상지혈증의 치료를 조절하기 위한 시도에도 불구하고, 관상 심장 질병 (CHD)은 미국에서 가장 흔한 사망 요인인데, 전체 사망 요인 중 44 %가 심혈관질환이고, 이들 중 53 %는 아테롬성 경화성 관상 심장 질병과 관련된다.
이러한 상태 발달의 위험성은 특정 혈장 지질 수준과 강력히 상호관련되어 있는 것으로 보인다. 상승된 LDL-C는 가장 인지된 형태의 이상지혈증일 수 있지 만, 이것은 결코 CHD에 관련된 유일하고 유의한 지질 관련 기부자는 아니다. 저 HDL-C는 또한 CHD에 대한 공지된 위험 인자이다 (문헌 [Gordon, D. J., et al.,:"High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79:8-15]).
고 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준은 양성적으로 상호관련되어 있지만, 고수준의 HDL-콜레스테롤은 심혈관질환의 발달 위험과 음성적으로 상호관련되어 있다. 따라서, 이상지혈증은 CHD에 대한 유일한 위험 프로파일이 아니며 1종 이상의 지질 변이로 구성될 수 있다.
이러한 질병 의존적 요소의 혈장 수준을 조절하는 많은 인자중에서 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 활성은 3 가지 모두에 영향을 끼친다. 사람을 포함한 수많은 동물 종에서 발견되는 70,000 달톤 혈장 글리코단백질의 역할은 고밀도 지단백질 (HDL), 저밀도 지단백질 (LDL), 매우 저밀도 지단백질 (VLDL), 및 유미지립을 포함한 지단백질 입자 사이에 콜레스테릴 에스테르 및 트리글리세리드을 전달하는 것이다. CETP 활성의 최종 결과는 HDL 콜레스테롤의 저하 및 LDL 콜레스테롤의 증가이다. 이러한 지단백질 프로파일에 대한 효과는, 특히 그의 지질 프로파일이 CHD

에 대한 증가된 위험을 구성하는 환자에서 전-아테롬형성성일 것이라고 믿어진다.
완전히 만족할만한 HDL-상승 요법은 존재하지 않는다. 니아신은 HDL을 유의하게 증가시킬 수 있지만, 순응도를 감소시키는 심각한 내성 문제점이 있다. 피브레이트 (fibrate) 및 HMG CoA 환원효소 억제제는 HDL-C를 단지 약간만 증가시킨다 (약 10 내지 12 %). 그 결과 유의하게 혈장 HDL 수준을 증가시킴으로써 아테롬성 경화증의 진행을 역행시키거나 늦출 수 있는 내성이 있는 약품에 대한 의학적 필요성이 있다.
따라서, 다양한 항-아테롬성 경화증 치료법이 있지만, 당 기술 업계에서는 대체 요법을 계속 필요로 하고, 이를 찾고 있다.
EP 제0818448호 (970624)에는 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제로서의 특정 5,6,7,8 치환된 테트라히드로퀴놀린 및 유사체의 제조가 개시되어 있다.
미국 특허 제5,231,102호에는 2-위치에 산성기 (또는 생체내에서 그로 전환가능한 기)를 갖는 4-치환된 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린의 종이 개시되어 있는데, 이는 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체의 특이적 길항제이고, 따라서 신경변성 장애의 치료 및(또는) 예방에 유용하다.
미국 특허 제5,288,725호에는 피롤로퀴놀린 브라디키닌 길항제가 개시되어 있다.
<발명의 요약>
본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 및 이러한 화합물 및 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서,
R^1은 Y, W-X 또는 W-Y이고,
W는 카르보닐, 티오카르보닐, 술피닐 또는 술포닐이고,
X는 -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y 또는 $-N-(Y)_2$이고,
각 경우에 Y는 독립적으로 Z 또는 완전 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화인 1 내지 10원의 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소는 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 탄소쇄는 Z로 일-치환될 수 있고,
Z는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 8원 고리, 또는 독립적으로 선택되고, 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테 로원자를 가질 수 있는 2 개의 융합된 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리로 구성된 비시클릭 고리이고,
상기 Z 치환기는 독립적으로 할로, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 여기서 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 독립적으로 할로, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기도 또한 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,
R^2는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 1 내지 6원 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소는 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소로 일-치환될 수 있고, 상기 탄소는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있거나, 또는 상기 R^2는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 7원 고리이고, 여기서 상기 R^2 고 리는 (C_1-C_4)알킬을 통해 부착될 수 있고, 상기 R^2 고리는 독립적으로 할로, (C_2-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 독립적으로 할로, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 옥소 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고,
R^3는 수소 또는 Q이고,

Q는 완전 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화인 1 내지 6원 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자에 의해 치환될 수 있고, 상기 탄소는 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 탄소쇄는 V로 일-치환될 수 있고,

V는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 8원 고리, 또는 독립적으로 선택되고, 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 2 개의 융합된 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리로 구성된 비시클릭 고리이고,

상기 V 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복사모일, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬카르복사모일, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)알케닐 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)알케닐 치환기는 또한 독립적으로 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

R^4는 시아노, 포르밀, W^1Q^1, W^1V^1, (C_1-C_4)알킬렌V^1 또는 V^2이고,

W^1은 카르보닐, 티오카르보닐, SO 또는 SO_2이고,

Q^1은 완전 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화인 1 내지 6원 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 탄소는 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소는 할로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 탄소쇄는 V^1로 일-치환될 수 있고,

V^1은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리, 또는 독립적으로 선택되고, 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 2 개의 융합된 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리로 구성된 비시클릭 고리이고,

상기 V^1 치환기는 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, 히드록시, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 옥소로 일-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 또한 독립적으로 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

V^2는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 7원 고리이고,

상기 V^2 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_2)알킬, (C_1-C_2)알콕시, 히드록시 또 는 옥소로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

R^4는 C^4 질소에 직접 연결된 옥시카르보닐을 포함하지 않고,

각 R^3은 V를 함유하여야 하거나, 또는 R^4는 V^1을 함유하여야 하고,

R^5, R^6, R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, 결합, 니트로 또는 할로이고, 여기서 상기 결합은 T 또는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 (C_1-C_{12})선형 또는 분지형 탄소쇄로 치환될 수 있고, 여기서 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소 원자는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 탄소쇄는 T로 일-치환될 수 있고,

T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 12원 고리, 또는 독립적으로 선택되고, 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 2 개의 융합된 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리로 구성된 비시클릭 고리이고,

상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 또한 독립적으로 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

R^5와 R^6, 또는 R^6과 R^7, 및(또는) R^7과 R^8은 또한 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 1개 이상의 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있고,

상기 R^5와 R^6, 또는 R^6과 R^7, 및(또는) R^7과 R^8에 의해 형성된 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_4)알킬술포닐, (C_2-C_6)알케닐, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 독립적으로 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알

킬티오, 아미노, 니트로, 시아노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치 환기는 또한 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있다.

화합물의 바람직한 군 (A군으로 표시됨)은

C^2 치환기는 베타이고,

C^4 질소는 베타이고,

R^1 은 W-Y이고,

W는 카르보닐, 티오카르보닐 또는 술포닐이고,

X는 -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- 또는 -N-$(Y)_2$-이고,

각 경우에 Y는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 히드록시 또는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_4)알킬은 Z로 일-치환될 수 있고,

Z는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,

상기 Z 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소, 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

R^2 는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 (C_1-C_4) 선형 또는 분지형 탄 소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소 원자는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소 또는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있으며, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있거나, 또는 상기 R^2 는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 5원 고리일 수 있고,

상기 R^2 고리는 독립적으로 할로, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 아미노, 니트로, (C_1-C_4)알킬옥시카르보닐 또는 카르복시로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, R^3 은 Q-V이고, 여기서 Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 또는 6원 고리이고,

상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알콕시카르보닐, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^4 는 카르보닐 또는 카바모일이고, 상기 카르보닐 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알 킬로 일-치환될 수 있고, 상기 카바모일 잔기는 독립적으로 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 각 경우 상기 (C_1-C_2)알킬은 독립적으로 V^1 으로 일-치환될 수 있거나, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

V^1 은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,

상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, 니트로 또는 (C_1-C_2)알킬로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로, T, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 T로 일-치환될 수 있고,

T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리이고,

상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치 환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 또는

R^6 및 R^7 은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고, R^5 및 R^8 은 H인 상기 도시된 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

A 군 화합물 중에서 바람직한 화합물의 군(B 군으로 표시됨)은

W가 카르보닐이고,

X는 O-Y이고, 여기서 Y는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 히드록시 또는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^2 는 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_2)알킬옥시메틸렌 또는 (C_3-C_5)시클로알킬이고,

Q는 (C_1-C_4)이고, V는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고,

상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^4 는 카르보닐 또는 카바모일이고, 상기 카르보닐 또는 카바모일은 수소 또는 (C_1-C_2)알킬로 치환될 수 있고,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_3)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_3)알콕시는 1 내지 7개의 불소를 가질 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬은 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

B 군 화합물 중에서 바람직한 화합물의 군 (C 군으로 표시됨)은
Q가 메틸이고,
V가 페닐 또는 피리디닐이고,
V 고리는 독립적으로 할로, 니트로 또는 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있는 (C_1-C_2)알킬로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.
특히 바람직한 화학식 I의 화합물은
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르, 또는
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르인 화합물, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이다.
특히 바람직한 화학식 I의 또다른 화합물은
[2S,4S] 4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S]4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르, 또는
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르인 화합물, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이다.
특히 바람직한 화학식 I의 또다른 화합물은
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르, 또는
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르인 화합물, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이다.
C 군 화합물 중에서 특히 바람직한 화합물은
a. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
b. Y가 n-프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
c. Y가 tert-부틸이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,

R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
d. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 에틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
e. Y가 에틸이고,
R^2 가 메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
f. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 카바모일이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
g. Y가 에틸이고,
R^2 가 에틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
h. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 메톡시메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
i. Y가 n-프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
j. Y가 에틸이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
k. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 에틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
l. Y가 에틸이고,
R^2 가 메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
m. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,

R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
n. Y가 에틸이고,
R^2 가 에틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
o. Y가 에틸이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
p. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
q. Y가 이소프로필이고,
R^2 가 메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물, 또는 상기 화합물들의 제약상 허용되는 염이다.
화합물의 바람직한 군 (D 군으로 표시됨)은
C^2 치환기가 베타이고,
C^4 질소가 베타이고,
R^1 이 W-Y이고,
W가 카르보닐, 티오카르보닐 또는 술포닐이고,
Y가 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알킬은 1 내지 9 개의 불소를 가질 수 있거나, Z로 일-치환될 수 있고,
여기서 Z는 독립적으로 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,
Z 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소, 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,
R^2 는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 (C_1-C_4) 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소 원자는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소 또는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있으며, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있거나, 또는 상기 R^2 는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 5원 고리일 수 있고,
R^3 은 Q-V이고, 여기서 Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 또는 6원 고리이고,
상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,
R^4 는 카르보닐 또는 카바모일이고, 상기 카르보닐 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일-치환될 수 있고, 상기 카바모일 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 각 경우 상기 (C_1-C_2)알킬은 독립적으로 V^1 으로 일-치환될 수 있거나, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,
V^1 은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,
상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, 니트로 또는 (C_1-C_2)알킬로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬 치환기는 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,
R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로, T, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 T로 일-치환될 수 있고,
T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리이고,

상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 여기서 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 또는

R^6 및 R^7 은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고, R^5 및 R^8 은 H인 상기 도시된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

화합물의 바람직한 군 (E 군으로 표시됨)은

C^2 치환기는 베타이고,

C^4 질소는 베타이고,

R^1 은 W-Z이고,

W는 카르보닐, 티오카르보닐 또는 술포닐이고,

Z는 독립적으로 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,

상기 Z 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소, 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐로 일-, 이- 또는 삼-치 환될 수 있고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

R^2 는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 (C_1-C_4) 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소 원자는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소 또는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있으며, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있거나, 또는 상기 R^2 는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 5원 고리일 수 있고,

R^3 은 Q-V이고, 여기서 Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 또는 6원 고리이고,

상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^4 는 카르보닐 또는 카바모일이고, 상기 카르보닐 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알 킬로 일-치환될 수 있고, 상기 카바모일 잔기는 독립적으로 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 각 경우 상기 (C_1-C_2)알킬은 V^1 으로 일-치환될 수 있거나, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

V^1 은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,

상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_2)알킬 또는 니트로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬 치환기는 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로, T, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 T로 일-치환될 수 있고,

T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리이고,

상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 여기서 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 또는

R^6 및 R^7 은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고, R^5 및 R^8 은 H인 상기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

화합물의 바람직한 군 (F 군으로 표시됨)은

C^2 치환기는 베타이고,

C^4 질소는 베타이고,

R^1 은 Y이고,

Y는 (C_1-C_8)알킬이고, 상기 (C_1-C_8)알킬은 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_8)알킬은 Z로 일-치환될 수 있고,

Z는 독립적으로 산소, 황 및 질소로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,

상기 Z 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소, 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐로 일-, 이- 또는 삼-치 환될 수 있고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

R^2 는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 (C_1-C_4) 선형 또는 분지형 탄소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소 원자는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소 또는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있으며, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있거나, 또는

상기 R^2는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 5원 고리일 수 있고,
R^3은 Q-V이고, 여기서 Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 또는 6원 고리이고,
상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,
R^4는 카르보닐 또는 카바모일이고, 상기 카르보닐 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알 킬로 일-치환될 수 있고, 상기 카바모일 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 각 경우 상기 (C_1-C_2)알킬은 V^1으로 일-치환될 수 있거나, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,
V^1은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,
상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_2)알킬 또는 니트로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬 치환기는 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,
R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 할로, T, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 T로 일-치환될 수 있고,
T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리이고,
상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 또는
R^6 및 R^7은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고, R^5 및 R^8은 H인 상기 도시된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.
화합물의 바람직한 군 (G 군으로 표시됨)은
C^2 치환기는 베타이고,
C^4 질소는 베타이고,
R^1은 Y이고,
Z는 독립적으로 산소, 황 및 질소로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,
상기 Z 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 니트로, 시아노, 옥소, 또는 (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,
R^2는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 (C_1-C_4) 선형 또는 분지형 탄 소쇄이고, 여기서 연결 탄소 이외의 탄소는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, 상기 탄소 원자는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소 또는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 황은 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있으며, 상기 질소는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있거나, 또는 상기 R^2는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 5원 고리일 수 있고,
R^3은 Q-V이고, 여기서 Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 또는 6원 고리이고,
상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이-, 삼- 또는 사-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 독립적으로 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_4)알킬티오로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알킬은 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,
R^4는 카르보닐 또는 카바모일이고, 상기 카르보닐 잔기는 독립적으로 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일-치환될 수 있고, 상기 카바모일 잔기는 V^1 또는 (C_1-C_2)알킬로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 각 경우 상기 (C_1-C_2)알킬은 V^1으로 일-치환될 수 있거나, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,
V^1은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,
상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_2)알킬 또는 니트로로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,
R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 할로, T, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 T로 일-치환될 수 있고,
T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리이고,
상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 또는

R^6 및 R^7 은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고, R^5 및 R^8 은 H인 상기 도시된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

화합물의 바람직한 군 (H 군으로 표시됨)은

W는 카르보닐이고,

X는 O-Y이고, 여기서 Y는 (C_1-C_5)알킬이고, 상기 (C_1-C_5)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소로 치환될 수 있고,

R^2 는 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_5)시클로알킬이고,

R^3 은 수소이고,

R^4 는 (C_1-C_4)알킬렌V^1 이고,

V^1 은 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 3 내지 6원 고리이고,

상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, 니트로 또는 (C_1-C_2)알킬로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로, T, (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 상기 (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬 치환기는 T로 일-치환될 수 있고,

T는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리이고,

상기 T 치환기는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, 아미노, 옥소, 카르복시, (C_1-C_6)알킬옥시카르보닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있거나, 또는

R^6 및 R^7 은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고,

여기서 R^6 및 R^7 로 형성된 상기 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시 또는 옥소로 일- 또는 이-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^5 및 R^8 은 H인 상기 도시된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

H 군 화합물 중에서 바람직한 군 (I 군으로 표시됨)은

X는 O-Y이고, 여기서 Y는 (C_1-C_3)알킬이고, 상기 (C_1-C_3)알킬 치환기는 1 내지 7개의 불소를 갖고,

R^2 는 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_5)시클로알킬이고,

R^4 는 메틸렌V^1 이고,

V^1 은 1 내지 2개의 질소를 가질 수 있는 완전 불포화인 6원 고리이고,

상기 V^1 치환기는 독립적으로 할로, 니트로 또는 (C_1-C_2)알킬로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있고,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_3)알콕시 또는 (C_1-C_3)알킬이고, 상기 (C_1-C_3)알콕시 또는 (C_1-C_3)알킬 치환기는 1 내지 7개의 불소를 갖거나, 또는

R^6 및 R^7 은 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 헤테로원자 1 내지 2 개를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 6원 고리를 형성하고,

R^5 및 R^8 은 H인 상기 도시된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

화학식 I의 특히 바람직한 또다른 화합물은

[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,

[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,

[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,

[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,

[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,

[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,

[2S,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,

[2S,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르, 또는

[2S,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르인 화합 물, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이다.

또한 청구된 화합물은

[2R,4S] 4-아미노-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-아미노-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-아미노-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-아미노-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 화합물,
또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 아테롬성 경화증, 말초혈관질환, 이상지혈증, 과베타지단백혈증, 저알파지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 과트리글리세리드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 장애, 협심증, 허혈증, 심허혈증, 뇌졸증, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관형성 재협착증, 고혈압, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만증 또는 내독혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (남성 또는 여성인 사람 포함)에게 제1항에 따른 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 아테롬성 경화증, 말초혈관질환, 이상지혈증, 과베타지단백혈증, 저알파지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 과트리글리세리드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 장애, 협심증, 허혈증, 심허혈증, 뇌졸증, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관형성 재협착증, 고혈압, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만증 또는 내독혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 아테롬성 경화증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 아테롬성 경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 말초혈관질환의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 말초혈관질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 이상지혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 이상지혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 과베타지단백혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 과베타지단백혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 과알파지단백혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 과알파지단백혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 고콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 고콜레스테롤혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 과트리글리세리드혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 과트리글리세리드혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 가족성 고콜레스테롤혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 가족성 고콜레스테롤혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 심혈관 장애의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 심혈관 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 협심증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 협심증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 허혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 허혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 심허혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 심허혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 뇌졸증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 뇌졸증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

그러나 본 발명의 또다른 면은 심근경색증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 심근경색증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은 재관류 손상의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 재관류 손상을 치료하는 방법에 관한 것이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은 혈관형성 재협착증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 혈관형성 재협착증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은 고혈압의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은 당뇨병의 혈관 합병증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 당뇨병의 혈관 합병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은 비만증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 비만증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은 내독혈증의 치료를 필요로 하는 포유류 (사람 포함)에게 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염의 치료량을 투여함으로써 포유류의 내독혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
바람직한 투여량은 약 0.001 내지 100 mg/kg/일의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염이다. 특히 바람직한 투여량은 약 0.01 내지 10 mg/kg/일의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러 한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 아테롬성 경화증, 말초혈관질환, 이상지혈증, 과베타지단백혈증, 저알파지단백혈증, 고콜레스테롤혈증, 과트리글리세리드혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 심혈관 장애, 협심증, 허혈증, 심허혈증, 뇌졸증, 심근경색증, 재관류 손상, 혈관형성 재협착증, 고혈압, 당뇨병의 혈관 합병증, 비만증 또는 내독혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 아테롬성 경화증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 말초혈관질환 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 이상지혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 과베타지단백혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 저알파지단백혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 고콜레스테롤혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 과트리글리세리드혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 가족성 고콜레스테롤혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 협심증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러 한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 허혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이

다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 심허혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 뇌졸증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 심근경색증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 재관류 손상 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 혈관형성 재협착증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 고혈압 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 당뇨병의 혈관 합병증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 비만증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 포유류 (사람 포함)의 내독혈증 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.
본 발명은 또한,
화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염인 제1 화합물, HMG CoA 환원효소 억제제, MTP/Apo B 분비 억제제, PPAR 활성제, 담즙산 재흡수 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 콜레스테롤 합성 억제제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 항산화제, ACAT 억제제 또는 담즙산 격리제인 제2 화합물, 및
제약상 비히클, 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물을 치료 유효량 포함하는, 제약 제제 조성물에 관한 것이다.
제2 화합물 중 바람직한 것은 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 MTP/Apo B 분비 억제제이다.
특히 바람직한 HMG-CoA 환원효소 억제제는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 또는 리바스타틴이다.
본 발명의 또다른 면은 아테롬성 경화증을 앓고 있는 포유류에게
화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염인 제1 화합물, 및 HMG CoA 환원효소 억제제, MTP/Apo B 분비 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 콜레스테롤 합성 억제제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 항산화제, ACAT 억제제 또는 담즙산 격리제인 제2 화합물 (여기서, 제1 및 제2 화합물의 양은 치료 효과를 야기하는 양임)을
투여하는 것을 포함하는 포유류의 아테롬성 경화증의 치료 방법에 관한 것이다.
상기 방법의 바람직한 면에서는 제2 화합물이 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 MTP/Apo B 분비 억제제이다.
상기 방법의 특히 바람직한 면에서는 HMG-CoA 환원효소 억제제가 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 또는 리바스타틴이다.
그러나 본 발명의 또다른 면은
a. 제1 단위 투여 형태의 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염인 제1 화합물 및 제약상 허용되 는 담체,
b. 제2 단위 투여 형태의 HMG CoA 환원효소 억제제, MTP/Apo B 분비 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 콜레스테롤 합성 억제제, 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 항산화제, ACAT 억제제 또는 담즙산 격리제인 제2 화합물 및 제약상 허용되는 담체 (여기서, 제1 및 제2 화합물의 양은 치료 효과를 야기하는 양임) 및
c. 상기 제1 및 제2 투여 형태를 함유하는 수단
을 포함하는 키트에 관한 것이다.
바람직한 제2 화합물은 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 MTP/Apo B 분비 억제제이다.
특히 바람직한 HMG-CoA 환원효소 억제제는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 또는 리바스타틴이다.
본원에 사용된 바와 같이 용어 "포유류"는 그의 혈장에 CETP를 함유하는 모든 포유류, 예를 들어 토끼, 및 원숭이 및 사람과 같은 영장류를 의미한다. 특정한 다른 포유류, 예를 들어 개, 고양이, 소, 염소, 양 및 말은 그들의 혈장에 CETP를 함유하지 않으므로 본원에 포함되지 않는다.
본원에 사용된 바와 같이 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 예방 (예, 예방법) 및 완화 치료를 포함한다.

"제약상 허용되는"이라 함은 담체, 희석제, 부형제 및(또는) 염이 제제의 다른 성분과 상용가능하고 그의 수용자에게 유독하지 않아야 함을 의미한다.
표현 "전구약물"은 투여 후 약물 전구체가 어떠한 화학적 또는 생리학적 공 정을 통해 생체내에서 약물을 방출하는 화합물 (생리학적 pH에 도달하거나 효소 작용을 통해 전구약물이 목적 약물 형태로 전환됨)을 나타낸다. 대표적인 전구약물은 분할될 때 상응하는 유리 산을 방출하는데, 이러한 화학식 I 화합물의 가수분해가능한 에스테르-형성 잔기는 이에 제한되지는 않지만, 유리 수소가 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_7)알카노일옥시메틸, 탄소수가 4 내지 9인 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수가 5 내지 10인 메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소수가 3 내지 6인 알콕시카르보닐옥시메틸, 탄소수가 4 내지 7인 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 탄소수가 5 내지 8인 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 탄소수가 3 내지 9인 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 탄소수가 4 내지 10인 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토놀아크토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬 (예를 들어 b-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C_1-C_2)-알킬, N,N-디(C_1-C_2)알킬카바모일-(C_1-C_2)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C_2-C_3)알킬로 치환되는 카르복실 잔기를 갖는 것이다.
하기 단락에는 본원에 기재되어 있는 일반적인 고리에 대한 대표적인 고리(들)이 기재되어 있다.
독립적으로 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 가질 수 있는 대표적인 5 내지 6원 방향족 고리는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피 리디아지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다.
독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 대표적인 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 8원 고리는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 및 페닐을 포함한다. 또다른 대표적인 5원 고리는 2H-피롤릴, 3H-피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-디티올릴, 1,3-디티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3,4-옥사트리아졸릴, 1,2,3,5-옥사트리아졸릴, 3H-1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 1,3,4-디옥사졸릴, 5H-1,2,5-옥사티아졸릴 및 1,3-옥사티올릴을 포함한다.
또다른 대표적인 6원 고리는 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,2-디옥시닐, 1,3-디옥시닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 4H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,4-옥사지닐, o-이속사지닐, p-이속사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,2,6-옥사티아지닐, 1,4,2-옥사디아지닐 및 1,3,5,2-옥사디아지닐을 포함한다.
또다른 대표적인 7원 고리는 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다.
또다른 대표적인 8원 고리는 시클로옥틸, 시클로옥테닐 및 시클로옥타디에닐을 포함한다.
독립적으로 선택되고, 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 가질 수 있는 2 개의 융합된 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 또는 6원 고리로 구성된 대표적인 비시클릭 고리는 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-이소인돌릴, 인돌리닐, 시클로펜타(b)피리디닐, 피라노(3,4-b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(c)티에닐, 1H-인다졸릴, 인독사지닐, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 인데닐, 이소인데닐, 나프틸, 테트랄리닐, 데칼리닐, 2H-1-벤조피라닐, 피리도(3,4-b)-피리디닐, 피리도(3,2-b)-피리디닐, 피리도(4,3-b)-피리디닐, 2H-1,3-벤족사지닐, 2H-1,4-벤족사지닐, 1H-2,3-벤족사지닐, 4H-3,1-벤족사지닐, 2H-1,2-벤족사지닐 및 4H-1,4-벤족사지닐을 포함한다.
알킬렌은 수소 원자가 각 말단 기로부터 제거되는 포화 탄화수소 (직쇄 또는 분지쇄)를 의미한다. 대표적인 이러한 기는 (표시된 길이는 특정 예를 포함한다고 가정) 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌이다.
할로는 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로를 의미한다.
알킬은 포화 탄화수소 직쇄 또는 포화 탄화수소 분지쇄를 의미한다. 대표적인 이러한 알킬기는 (표시된 길이는 특정 예를 포함한다고 가정) 메틸, 에틸, 프로 필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸 및 옥틸이다.
알콕시는 옥시를 통해 결합된 포화 알킬 직쇄 또는 포화 알킬 분지쇄를 의미한다. 대표적인 이러한 알콕시기는 (표시된 길이는 특정 예를 포함한다고 가정) 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, tert-펜톡시, 헥속시, 이소헥속시, 헵톡시 및 옥톡시이다.
본원에 사용된 바와 같이 용어 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_x)알킬...은 디-N,N-(C_1-C_x)알킬... (x는 정수임)일 경우 독립적으로 선택된 (C_1-C_x)알킬 잔기를 의미한다.
구 "상기 탄소는 독립적으로 할로로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, 상기 탄소는 히드록시로 일-치환될 수 있고, 상기 탄소는 옥소로 일-치환될 수 있고" (예, 청구항 1)에서 "상기 탄소"는 탄소쇄중 연결 탄소를 포함한 각 탄소를 의미한다. 본원의 "질소...옥소로 이-치환되고" (예, 청구항 1)는 니트로 관능기를 구성하는 말단 질소를 의미한다.
카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 잔기가 부착되는 특정 점을 표시하지 않고 상이한 고리 원자를 통해 표시된 기재에 결합될 수 있거나 달리 부착될 경우, 탄소 원자를 통해서 또는 예를 들어 3가 질소 원자를 통하든지에 상관없이 모든 가능한 점들은 의도한다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어 용어 "피리딜"은 2-, 3- 또는 4-피리딜을, 용어 "티에닐"은 2- 또는 3-티에닐 등을 의미한다.

표현 "제약상 허용되는 염"은 (이에 제한되지는 않지만) 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 메탄술포네이트 및 4-톨루엔-술포네이트와 같은 음이온을 함유하는 비독성 음이온성 염을 의미한다. 이러한 표현은 또한 (이에 제한되지는 않지만) 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 양자화 벤즈아틴 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글라민 (N-메틸-글루카민), 베네타민 (N-벤질페네틸아민), 피페라진 또는 트로메타민 (2-아미노-2-히드록시메틸-1,3-프로판디올)과 같은 비독성 양이온 염을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같이, 표현 "반응-불활성 용매" 또는 "불활성 용매"는 목적 생성물의 수율에 불리하게 영향을 미치는 식으로 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 상호작용하지 않는 용매 또는 그의 혼합물을 의미한다.

용어 "시스"는 서로 및 고리의 평면과 관련된 2 개의 치환기의 배향 (둘다 "상향 (up)"이거나 둘다 "하향 (down)"임)을 의미한다. 유사하게, 용어 "트랜스"는 서로 및 고리의 평면과 관련된 2 개의 치환기의 배향 (치환기가 고리의 반대면에 있음)을 의미한다.

알파 및 베타는 고리의 평면 (즉, 면 (page))과 관련된 2 개의 치환기의 배향을 의미한다. 베타는 고리의 평면 (즉, 면) 위에 있고 알파는 고리의 평면 (즉, 면) 아래에 있다.

일반적인 기술의 화학자는 본 발명의 특정 화합물이 특히 입체화학적 또는 기하학적 배열로 존재할 수 있는 1 개 이상의 원자를 함유하여 입체이성질체 및 배열이성질체를 야기할 것이라는 것을 인식할 것이다. 이러한 모든 이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명에 포함된다. 본 발명 화합물의 수화물 및 용매 화합물도 또한 포함된다.

본 발명의 화합물은 방사선 표지된 형태로 존재할 수 있다는 것, 즉 상기 화합물은 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 함유하는 1개 이상의 원자를 함유할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 수소, 탄소, 인, 불소 및 염소의 방사성 동위 원소는 각각 ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 포함한다. 이러한 방사성 동위 원소를 함유하고(하거나) 다른 원자의 방사성 동위 원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 그의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 이러한 전구약물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범위내에 있다. 삼중 수소, 즉 ^{3}H, 및 탄소-14, 즉 ^{14}C, 방사성 동위 원소는 제조 및 검출 용이성으로 인해 특히 바람직하다. 본 발명의 화학식 I의 방사선 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 일반적으로 제조될 수 있다. 편리하게, 이러한 방사선 표지된 화합물은 방사선 표지되지 않은 시약 대신에 쉽게 입수할 수 있는 방사선 표지된 시약을 사용하여 하기 반응식 및(또는) 실시예 및 제법에 개시된 공정을 수행함으로써 제조할 수 있다.

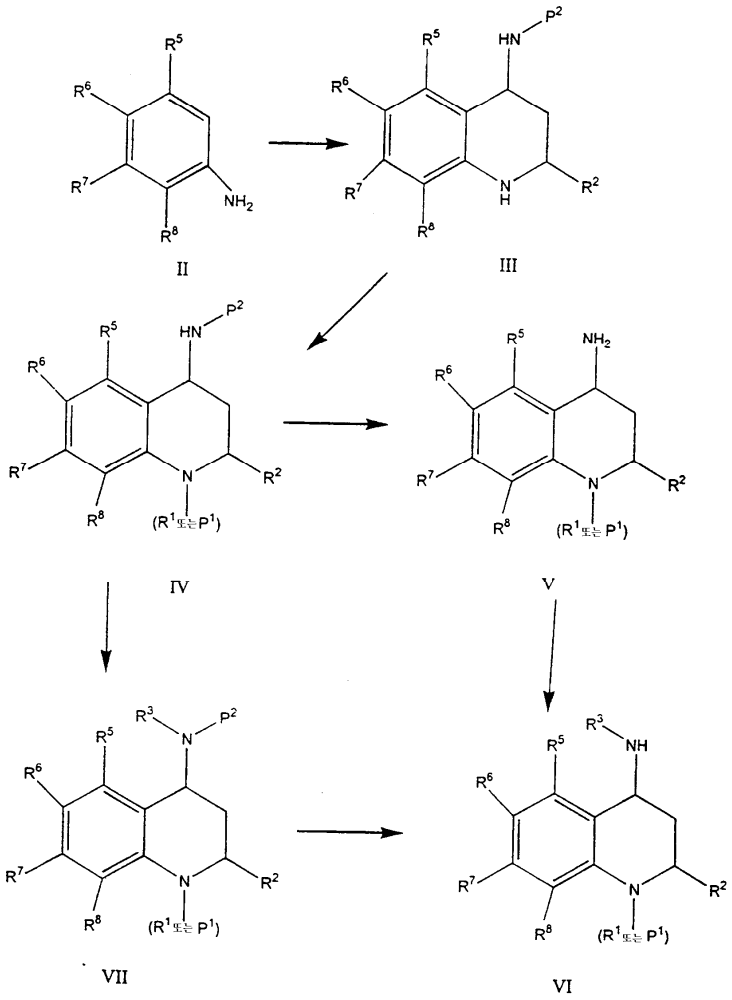
DTT는 디티오트레이톨을 의미한다. DMSO는 디메틸 술폭시드를 의미한다. EDTA는 에틸렌디아민 테트라아세트산을 의미한다.

본 발명의 다른 면 및 장점은 본 발명을 설명하고 있는 본 명세서 및 첨부된 청구항으로부터 명백할 것이다.

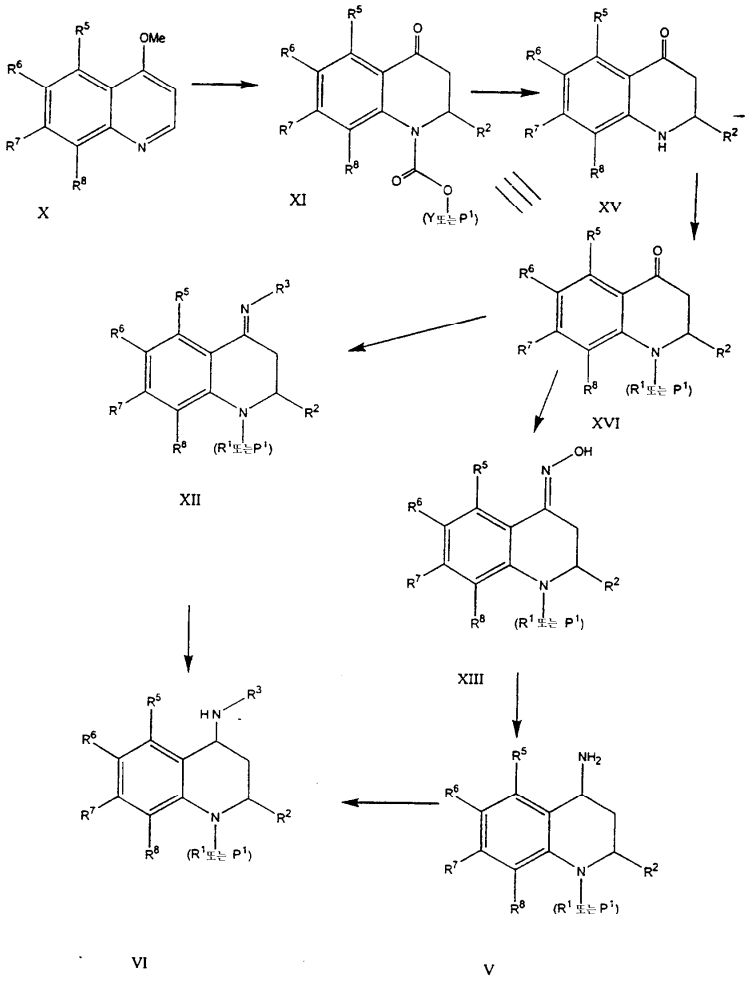
발명의 상세한 설명

일반적으로 본 발명의 화합물은 화학 업계에 공지된 공정과 유사한 공정을 포함하는 공정, 특히 본원에 함유된 설명에 의해 제조될 수 있다. 본 발명 화합물의 제조를 위한 특정 공정은 본 발명의 또다른 면으로서 제공되고 하기 반응식에 의해 설명된다. 다른 공정은 실험 부분에 기재될 수 있다.

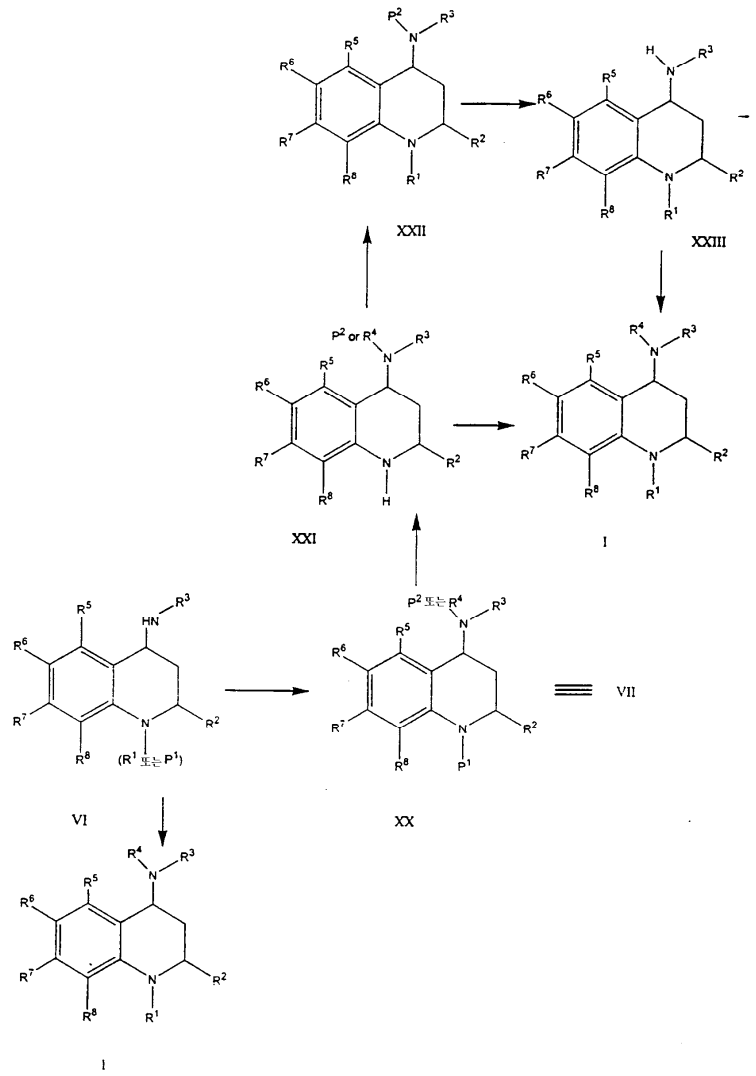
반응식 I



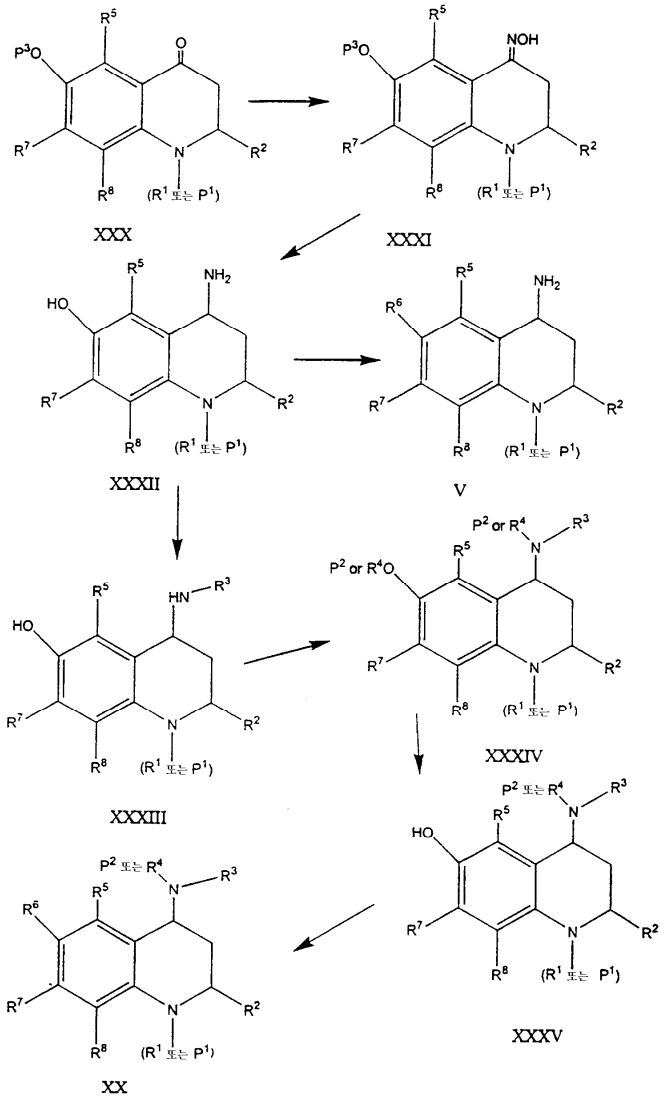
반응식 II



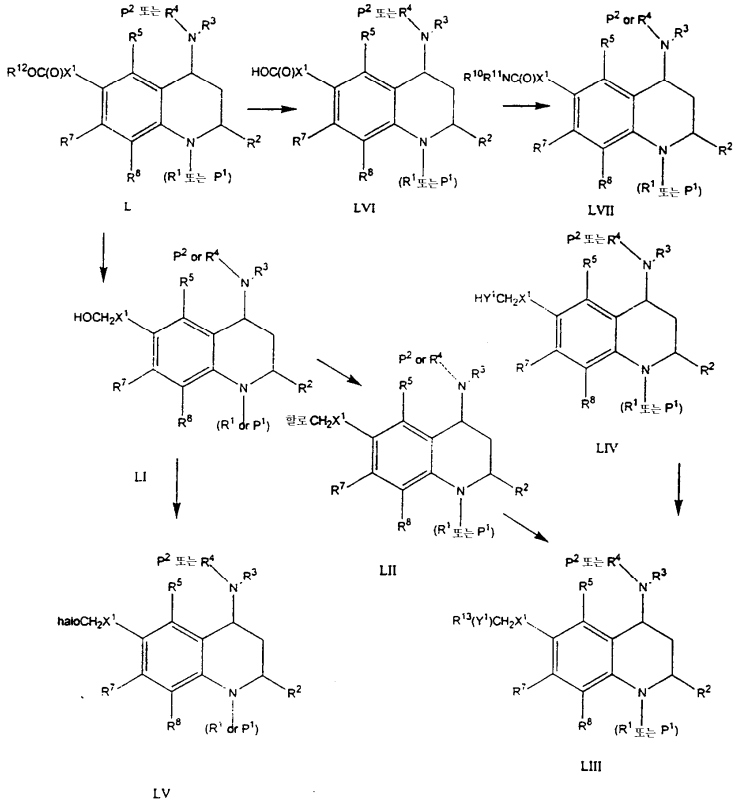
반응식 III



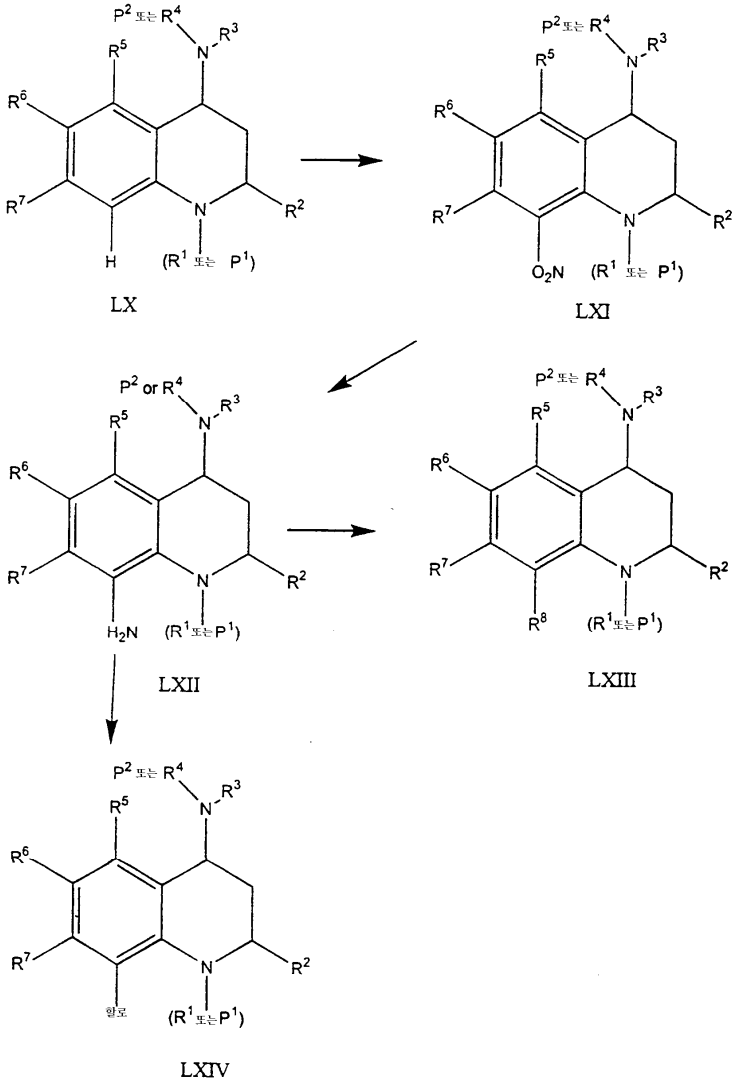
반응식 IV



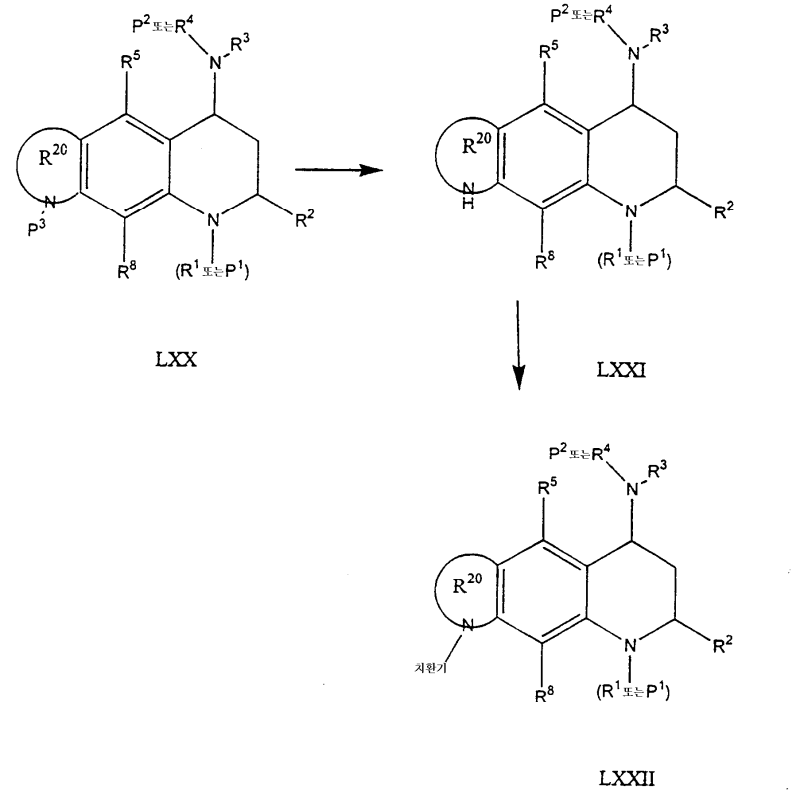
반응식 V



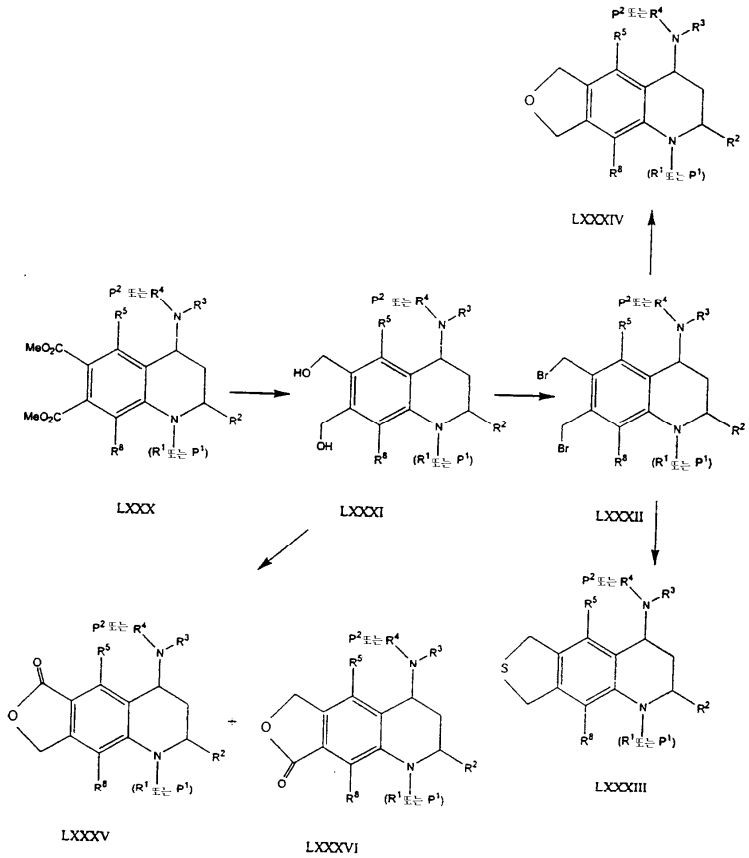
반응식 VI



반응식 VII



반응식 VIII



우선, 화학식 I의 화합물의 제조에서 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 몇몇 제조 방법은 멀리 떨어진 관능기 (예, 화학식 I의 전구체에서 1차 아민, 2차 아민, 카르복실)의 보호를 필요로 할 수 있다는 것에 주의하여야 한다. 이러한 보호의 필요성은 멀리 떨어진 관능기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라 변화될 것이다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 이러한 보호/탈보호 방법의 사용도 또한 당업자의 범위 내에 있다. 보호기 및 그의 용도의 일반적 인 기재에 대해서는 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons, New York, 1991]을 참조한다.

예를 들어, 반응식 I 및 II에서 특정 화학식 I 화합물은 탈보호된 상태로 남는다면 분자의 다른 부분에서 반응을 방해할 수 있는 1차 아민 또는 카르복실산 관능기를 함유한다. 따라서, 이러한 관능기는 다음 단계에서 제거될 수 있는 적절한 보호기에 의해 보호될 수 있다. 아민 및 카르복실산 보호에 적합한 보호기는 펩티드 합성에서 일반적으로 사용되는 보호기 (예를 들어, 아민 및 저급 알킬에 대해 N-t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 또는 카르복실산에 대해 벤질 에스테르)를 포함하는데, 이는 기재된 반응 조건하에서 일반적으로 화학적으로 반응성이 아니고 화학식 I 화합물에서 다른 관능기를 화학적으로 전환하지 않고 전형적으로 제거될 수 있다.

반응식 I에 따라, 화학식 III 화합물 (여기서, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^2는 적절한 보호기임)은 적절한 화학식 II 방향족 아민 (여기서, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같음)으로부터 제조될 수 있다.

화학식 III 테트라히드로퀴놀린은 적절한 화학식 II 방향족 아민을 필요한 카르복스알데히드로 탈수제 (예, 황산나트륨 또는 황산마그네슘)가 있는 불활성 용매, 예를 들어 탄화수소 (예, 헥산, 펜탄 또는 시클로헥산), 방향족 탄화수소 (예, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌), 할로카본 (예, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 또는 디클로로에탄), 에테르 (예, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히 드로푸란, 테트라히드로피란, 디옥산, 디메톡시에탄, 메틸 tert-부틸 에테르 등), 니트릴 (예, 아세토니트릴 또는 프로피오니트릴), 니트로알칸 (예, 니트로메탄 또는 니트로벤젠), 바람직하게 디클로로메탄 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간)동안 처리함으로써 제조된다. 얻어진 용액을 적합하게 치환된 (예, 벤질옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 포르밀-, 아세틸-, 디알릴- 또는 디벤질-), 바람직하게 카르복시벤질옥시-, N-비닐 종 및 루이스산 (예, 보론 트리플루오라이드, 보론 트리플루오라이드 에테레이트, 염화아연, 사염화티타늄, 삼염화철, 삼염화알루미늄, 알킬 알루미늄 디클로라이드, 디알킬 알루미늄 클로라이드 또는 이테르븀 (III) 트리플레이트, 바람직하게 보론 트리플루오라이드 에테레이트) 또는 양자성산, 예를 들어 히드로할로겐산 (예, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 알킬 술폰산 (예, p-톨루엔, 메탄 또는 트리플루오로메탄) 또는 카르복실산 (예, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 벤조산)으로 약 -78 ℃ 내지 약 50 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 처리한다.

다르게는, 화학식 II 아민 및 적절한 카르복스알데히드는 극성 비양자성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중 아민 및 알킬 아민 염기 (바람직하게 트리에틸아민)의 용액을 극성 비양자성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중 사염화티타늄으로 약 -78 ℃ 내지 약 40 ℃ 사이의 온도 (바람직하게 0 ℃)에서 처리한 후, 카르복스알데히드로 약 -78 ℃ 내지 약 40 ℃ 사이의 온도 (바람직하게 0 ℃)에서 처리함으로써 응축시킬 수 있다. 반응을 약 0.1 내지 약 10 시간 (바람직하게 1 시간) 동 안 약 0 ℃ 내지 약 40 ℃ 사이의 온도 (바람직하게 실온)에서 진행시켜 이민을 얻고, 이를 상기와 같이 N-비닐 종과 반응시킨다.

화학식 IV의 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2는 보호기임)은 당업자에게 공지된 다양한 아민 반응 경로에 의해 상응하는 화학식 III 아민으로부터 제조될 수 있다.

따라서, 화학식 IV 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2는 아민 잔기에 대해 적절하게 변화시킨 보호기임)은 아민을 상기 R^1에 대해 기재된 관능기로 유도하는 표준 방법을 사용하여 상응하는 화학식 III 테트라히드로퀴놀린으로부터 제조된다 (문헌 [Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, 1989 및 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley Sons, New York, 1985] 참조). 예를 들어 화학식 III 화합물을 극성 비양자성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중 적절한 염화카르보닐, 염화술포닐 또는 염화술피닐, 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트로 염기 (바람직하게 피리딘)의 존재하에서 약 -78 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 0 ℃에서 출발하여 실온으로 가온되도록 함)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리된다.

화학식 IV 카바메이트 및 요소 화합물 (여기서, R^1은 W=C(O), X=O-Y, S-Y, N(H)-Y 또는 NY_2)는 화학식 III 아민을 포스겐 용액으로 탄화수소 용매 (바람직하게 톨루엔) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 200 ℃ (바람직하게 환류 온도)의 온도에서 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 2 시간) 동안 처리함으로써 상응하는 염화카바모일을 거쳐 화학식 III 아민으로부터 제조될 수 있다.

상응하는 요소는 염화카바모일의 용액 (상기 기재된 바와 같이 제조됨)을 적절한 아민으로 극성 용매 (바람직하게 디클로로메탄)중에서 약 -78 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리함으로써 제조될 수 있다.

상응하는 카바메이트는 염화카바모일의 용액 (상기 기재된 바와 같이 제조됨)을 적절한 알코올 및 적합한 염기 (바람직하게 수소화나트륨)로 극성 용매 (바람직하게 디옥산)중에서 약 -78 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리함으로써 제조될 수 있다.

다르게는, 상응하는 카바메이트는 염화카바모일의 용액을 약 0 ℃ 내지 약 200 ℃의 온도에서 적절한 알코올 중에서 1 내지 240 시간 (바람직하게 24 시간) 동안 처리함으로써 제조될 수 있다.

R^1이 Y인 화학식 IV 화합물은 알킬 또는 알킬 연결된 치환기와 같은 Y 치환기를 도입하는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이 방법은 예를 들어 화학식 III의 아민 및 활성화된 카르복실산으로부터 아미드를 형성한 후, 테트라히드로푸란과 같은 에테르성 용매 중에서 보란을 사용하여 아미드를 환원시 키는 것을 포함한다. 다르게는, 알킬 또는 알킬 연결된 치환기는 화학식 III의 아민을 필요한 카르보닐 함유 반응물과 응축시킨 후 환원시켜 첨가할 수 있다. 또한, 화학식 III의 아민을 당업자에게 공지된 방법에 따른 적절한 알킬 또는 아릴 할라이드와 반응시킬 수 있다.

따라서, 화학식 III 아민 및 산 (예, 할로겐산, 황산, 술폰산 또는 카르복실산, 바람직하게 아세트산)을 적절한 카르보닐 함유 반응물로 극성 용매 (바람직하게 에탄올) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 약 0.1 내지 24 시간 (바람직하세 1 시간) 동안 처리한 후, 수소화물원 (예, 나트륨 보노히드리드, 나트륨 시아노보로히드리드, 바람직하게 나트륨 트리아세톡시보로히드리드)으로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 0.1 내지 100 시간 (바람직하게 5 시간) 동안 처리한다.

화학식 V 아민 (여기서, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1은 보호기임)은 당업자에게 공지된 방법을 사용한 (P^2) 탈보호화 [수소 첨가 분해 반응, 산 (예, 트리플루오로아세트산, 브롬화수소산), 염기 (수산화나트륨)으로의 처리, 또는 친핵체 (예, 나트륨 메틸티올리에이트, 나트륨 시아니드 등)와의 반응을 포함]에 의해 상응하는 화학식 IV 화합물로부터 제조될 수 있고, 트리알킬실릴에톡시 카르보닐기에 대해서는 플루오라이드 (예, 테트라부틸 암모늄 플루오라이드)가 사용된다. 벤질옥시카르보닐기의 제조를 위해, 화학식 IV 화합물을 수소화물원 (1 내지 10 기압의 수소 가스, 시클로헥센 또는 암모늄 포르메이트)으로 적합 한 촉매 (예, 5 내지 20 % 탄소상 팔라듐, 수산화팔라듐, 바람직하게 10 % 탄소상 팔라듐)의 존재하 극성 용매 (예, 메탄올, 에탄올 또는 에틸 아세테이트, 바람직하게 에탄올)중에서 약 -78 ℃ 내지 약 100 ℃, 바람직하게 주위 온도에서 0.1 내지 24 시간, 바람직하게 1 시간 동안 처리함으로써 수소 첨가 분해 반응을 수행한다.

화학식 VI의 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1은 상기 기재된 바와 같은 보호기임)은 상응하는 화학식 V 아민으로부터 당업자에게 공지된 다양한 아민 반응 경로를 통해 제조될 수 있다.

R^3이 상기 기재된 바와 같은 화학식 VI의 화합물은, 예를 들어 화학식 III의 화합물의 화학식 IV의 화합물로의 전환에서 R^1 치환기의 도입에 대해 기재된 방법을 포함하여, R^3 치환기를 도입하는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이 방법은 예를 들어 화학식 V의 아민 및 활성화된 카르복실산으로부터 아미드를 형성한 후, 테트라히드로푸란과 같은 에테르성 용매중에서 보란으로 아미드를 환원시키는 것을 포함한다. 다르게는, 알킬 또는 알킬 연결된 치환기는 화학식 V의 아민을 필요한 카르보닐 함유 반응물과 응축시켜 형성된 이민을 환원시켜 추가될 수 있다. 또한, 화학식 V의 아민을 당업자에게 공지된 방법에 따라 적절한 알킬 할라이드와 반응시킬 수 있다.

따라서, 화학식 V 아민 및 산 (예, 할로겐산, 황산, 술폰산 또는 카르복실산, 바람직하게 염산)을 적절한 카르보닐 함유 시약으로 극성 용매 (바람직하게 디 클로로메탄) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 약 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 처리한 후, 수소화물원 (예, 나트륨 보노히드리드, 나트륨 시아노보로히드리드, 바람직하게 나트륨 트리아세톡시보로히드리드)로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 0.1 내지 100 시간 (바람직하게 5 시간) 동안 처리한다.

화학식 VII 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2는 보호기임)은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 화학식 V 화합물의 화학식 VI 화합물로의 전환에서 상기 R^3 치환기의 도입에 대해 기재된 방법에 의해 상응하는 화학식 IV 화합물로부터 제조될 수 있다. 그후, 상응하는 화학식 VI 화합물은 적절한 탈보호화 반응, 예를 들어 화학식 IV 화합물의 화학식 V 화합물로의 전환에 대해 상기 기재된 바와 같은 방법에 의해 화학식 VII 화합물로부터 제조될 수 있다.

R^3이 H이고 R^4가 상기 기재된 바와 같은 경우, R^4는 반응식 I의 화학식 VI 및 VII에서 R^3에 의해 표시될 수 있으므로, 이러한 화합물에 대한 합성 반응식이 제공된 것이다.

반응식 II에 따라, 화학식 XI 디히드로퀴놀론 화합물 (여기서, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 및 Y는 상기 기재된 바와 같고, P^1은 보호기임)은 유기금속 종 및 클로로포름 으로 처리한 후 가수분해함으로써 상응하는 화학식 X 퀴놀린으로부터 제조될 수 있다.

따라서, 극성 비양자성 용매 (예, 디에틸 에테르 또는 디클로로메탄, 바람직하게 테트라히드로푸란) 중 화학식 X 퀴놀린 및 과량 (바람직하게 1.5 당량)의 유기마그네슘 종 (그리나드 시약)의 혼합물을 과량 (바람직하게 1.5 당량)의 Y- 또는 P^1-클로로포르메이트로 약 -100 ℃ 내지 약 70 ℃ (바람직하게 -78 ℃)에서 처리한 후, 약 0 ℃ 내지 약 70 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)로 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 가온시킨다. 얻어진 혼합물을 과량 (바람직하게 2 당량)의 수성산 (바람직하게 1 몰 염산)과 합하고 0.1 내지 24 시간 동안 (바람직하게 1 시간, 또는 중간체 에놀 에테르의 가수분해가 완결될 때까지) 격렬하게 혼합한다.

물론, 화학식 XI 화합물은 더 전환되지 않고도, R^1이 -C(O)OY이거나 P^1이 $-C(O)OP^1$인 화학식 XVI 화합물이다.

화학식 XV 화합물 (여기서, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같음)은 상응하는 화학식 XI 디히드로퀴놀론 (여기서, 화학식 XI의 화합물은 P^1을 함유함)으로부터 화학식 IV 화합물의 화학식 V 화합물의 전환에 대해 기재된 바와 같이 적절한 탈보호화 (자발적인 탈카르복시화 포함)에 의해 제조될 수 있다.

화학식 XVI 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같 고, P^1은 보호기임)은 상응하는 화학식 XV 디히드로퀴놀론으로부터 화학식 III 화합물의 화학식 IV 화합물의 전환에 대해 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 시약이 또한 4-위치 카르보닐 산소에서 반응을 하는 특정 경우에, 치환기는 산 (예, 수성 HCl) 또는 염기 (예, 수성 수산화나트륨)으로 처리하여 편리하게 제거할 수 있다.

또한, R^1 또는 P^1 이 화학식 XI 화합물에 대한 것과 동일한 화학식 XVI 화합물에서는 상기 기재된 바와 같은 전환은 필요하지 않다.

화학식 VI 아민 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 은 보호기임)은 상응하는 화학식 XVI 디히드로퀴놀론으로부터 환원성 아미노화 순서에 따라 제조될 수 있다. 극성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중 화학식 XVI 디히드로퀴놀론, 과량 (바람직하게 1.1 당량)의 R^3-아민 및 과량 (바람직하게 7 당량)의 아민 염기 (바람직하게 트리에틸아민)를 극성 용매 (바람직하게 디클로로메탄)중 0.5 내지 1.0 당량 (바람직하게 0.55 당량)의 사염화티타늄 (용액)으로 약 0 ℃ 내지 약 40 ℃ (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리한다. 얻어진 화학식 XII 이민을 환원제 (바람직하게 나트륨 보노히드리드)를 사용하여 적절한 극성 용매 (바람직하게 에탄올)중에서 약 0 ℃ 내지 약 80 ℃ (바람직하게 실온)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리함으로써 환원시켜, 일반적으로 트랜스 이성질체가 풍부한 화학식 VI 아민의 부분입체이성질성 혼합물을 얻는다. 다르게는 화학식 XII 이민을 에테르 중 용액 (바람직하게 0.2 M)으로서 과량 (바람직하게 5 당량)의 아연 보로히드리드로 약 0 ℃ 내지 약 40 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 직접 처리함으로써 환원시켜, 일반적으로 시스 이성질체가 풍부한 화학식 VI, 아민의 부분입체이성질성 혼합물을 얻을 수 있다.

다르게는, 화학식 VI 아민 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 은 보호기임)은 상응하는 화학식 XVI 디히드로퀴놀론으로부터 옥심의 형성, 아민의 환원 및 치환에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 XVI 디히드로퀴놀론, 과량 (바람직하게 3 당량)의 히드록실아민 히드로클로라이드 및 과량 (바람직하게 2.5 당량)의 염기 (바람직하게 아세트산나트륨)을 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 2 시간) 동안 극성 용매 (바람직하게 에탄올) 중에서 반응시킨다. 얻어진 화학식 XIII 옥심을 과량의 (바람직하게 6 당량) 수성 염기 (바람직하게 2 N 수산화칼륨)으로 극성 용매 (바람직하게 에탄올) 중에서 처리하고, 과량의 (바람직하게 4 당량)의 니켈-알루미늄 합금 (바람직하게 중량비 1:1)를 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃ (바람직하게 주위 온도)의 온도에서 0.25 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 처리한다. 얻어진 화학식 V 아민을 부분입체이성질성 혼합물로서 얻는다 (일반적으로 시스 이성질체가 풍부함).

화학식 VI 이차 아민 (여기서, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 은 보호기임)은 화학식 V 화합물의 화학식 VI 화합물로의 전환에 대해 반응식 I에 기재된 바와 같이 적절한 화학식 V 아민으로부터 제조될 수 있다.

반응식 III에 따라서, 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 화합물은, 예를 들어 화학식 III의 화합물의 화학식 IV의 화합물로의 전환에서 R^1 치환기의 도입에 대해 기재된 방법을 포함하는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 적절한 화학식 VI 화합물로부터 제조될 수 있다.

다르게는, 반응식 III에 따라 적절한 경우, R^1 에서 관능기가 화학식 I 화합물을 형성하는 반응과 양립할 수 없다면, P^1 보호된 화학식 VI 화합물을 목적 치환기의 보호/탈보호 순서 및 도입을 통해 화학식 I 화합물로 전환시킬 수 있다.

따라서, 화학식 VI 아민을 과량의 아민 염기 (바람직하게 피리딘) 존재하 극성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중 적절한 시약 (예, 보호기 전구체, 활성화 카르보네이트, 예를 들어 디카르보네이트 또는 카르보닐 이미다졸)으로 약 -20 ℃ 내지 약 40 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간)동안 처리하여 화학식 XX 화합물을 얻는다.

또한, P^2 가 존재하는 화학식 XX 화합물을 화학식 VII 화합물 (P^1 를 가짐)에 대해 반응식 I에 도시된 바와 같이 얻을 수 있다.

화학식 XXI 아민 (여기서, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^4 는 상기 기재된 바와 같고, P^2 은 보호기임)은 P^1 을 선택적으로 탈보호함으로써 화학식 XX 화합물로부터 제조될 수 있다.

예를 들어, P^1 이 t-부톡시카르보닐일 경우, 화학식 XXI 화합물은 산 (바람직하게 트리플루오로아세트산)으로 약 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 처리함으로써 편리하게 제조된다.

화학식 I의 화합물 또는 화학식 XXII의 화합물 (여기서 R^1 은 상기 기재된 바와 같음)은 상응하는 화학식 XXI 아민 (여기서, R^4 또는 P^2 가 각각 존재함)으로부터 당업자에게 공지된 다양한 아민 반응 경로, 예를 들어 화학식 III 화합물의 화학식 IV 화합물로의 전환에 대해 반응식 I에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 XXIII 아민은 화학식 XXII 화합물로부터 적합한 탈보호에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어 P^2 가 벤질옥시카르보닐일 경우, 화학식 XXIII 화합물은 0.01 내지 2 당량 (바람직하게 0.1 당량)의 적합한 촉매 (바람직하게 10 % 탄소상 팔라듐)의 존재하 극성 용매 (바람직하게 에탄올)중에서 과량의 수소화물원 (예, 시클로헥산, 수소 가스 또는 바람직하게 암모늄 포르메이트)로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 처리함으로써 제조된다.

R^4 가 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 화합물은 상기 반응식 III에서 화학식 VI 화합물의 화학식 I 화합물로의 전환에 대해 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

반응식 IV에 따라, 화학식 V 화합물 (여기서, R^1, R^2, R^5, R^7 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, R^6 는 에테르 연결 잔기임)을 R^6 위치에 OP^3 잔기 (여기서, P^3 은 보호기)를 갖는 화학식 XXX 퀴놀론으로부터 하기 방법을 사용하여 얻을 수 있다. 또한, 유사한 방식으로 이러한 공정을 이용하여 R^5, R^7 또는 R^8 위치 중 하나에 OP^3 잔기를 갖는 상응하는 화학식 XXX 화합물로부터 출발하여 R^5, R^7 또는 R^8 이 에테르 연결 잔기인 상응하는 화합물을 제조할 수 있다.

따라서, 화학식 XXX 퀴놀론을 극성 용매 (바람직하게 에탄올) 중 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 환류 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 2 시간) 동안 히드록실아민 히드로클로라이드 및 무기질 염기 (바람직하게 아세

트산나트륨)과 배합하여 화학식 XXXI 옥심을 얻는다.
화학식 XXXI 옥심을 극성 용매 (바람직하게 에탄올)중에서 과량 (바람직하게 6 당량)의 수성 염기 (바람직하게 2 N 수산화칼륨) 및 과량 (바람직하게 4 당량)의 니켈-알루미늄 합금 (바람직하게 1:1 중량비)으로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 0.25 내지 24 시간 (바람직하게 2 시간) 동안 처리하여 상응하는 화학식 XXXII 아민을 제조한다. 필요하다면, 옥심 전환이 P^3 보호기의 제거를 야기하지 않을 경우, 표준 방법을 사용하여 이를 제거할 수 있다.
다르게는 화학식 XXX 화합물을 당업자에서 공지된 방법에 의해 탈보호화 (P^3의 제거)하고, P^3이 H인 화학식 XXXI 옥심을 형성한 후 화학식 XXXII 아민을 형성할 수 있다.
R^6이 옥시 연결 잔기인 화학식 V 화합물은 예를 들어 미쯔노부 (Mitsunobu) 조건하에서 화학식 XXXII 알코올로 처리함으로써 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 XXXII 페놀을 극성 용매 (바람직하게 벤젠) 중의 포스핀 (바람직하게 트리페닐포스핀) 및 아조디카르복실레이트 (바람직하게 비스-(N-메틸피페라지닐)-아조디카르복스아미드) 및 필요한 알코올로 처리한다.
물론, 반응식 I 및 II를 통해 얻어진 화학식 V 화합물을 본 발명의 화학식 I 화합물에 대한 화학식 VI 또는 화학식 VIII 전구체로 전환시킬 수 있다.
다르게는, R^6이 에테르 연결 잔기이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2가 보호기인 화학식 XX 화합물은 화학식 XXXII 알코올로부터 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 또한, 유사한 조건에서 이러한 공정은 R^5, R^7 또는 R^8 위치 중 하나에 OP^3 잔기를 갖는 상응하는 화학식 XXXII 화합물로부터 출발하여 R^5, R^7 또는 R^8이 에테르 연결 잔기인 상응하는 화합물을 제조하고 결국에는 화학식 XXX 화합물 (즉, R^5, R^7 또는 R^8 위치 중 하나에 P^3O-를 갖는 화학식 XXX 화합물)을 제조하는데 사용될 수 있다.
R^3이 상기 기재된 바와 같은 화학식 XXXIII 이차 아민은 화학식 V 화합물의 화학식 VI 화합물로의 전환에 대해 상기 기재된 반응식 I의 방법에 따라 상응하는 화학식 XXXII 화합물로부터 제조될 수 있다.
R^4가 상기 기재된 바와 같은 화학식 XXXIV 화합물은 화학식 XX 또는 화학식 I 화합물의 전환에 대한 반응식 III에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 화학식 XXXIII 아민으로부터 제조될 수 있다.
화학식 XXXV 페놀은, 예를 들어 특정 카르보닐-연결 R^4 기가 존재할 경우 극성 용매 (바람직하게 메탄올) 중에서 화학식 XXXIV 카르보네이트를 탄산칼륨으로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 주위 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리함으로써 선택적으로 탈보호화될 수 있다.
상응하는 XX 에테르는 화학식 XXXV 페놀로부터 예를 들어 화학식 XXXII 화합물의 화학식 V 화합물로의 전환에 대해 상기에 기재된 바와 같은 미쯔노부 조건을 사용하여 제조될 수 있다.
물론, 당업자는 페놀이 다양한 관능기로부터 표준 방법, 예를 들어 마치 (March) 또는 라록 (Larock)에 기재되어 있는 바와 같은 방법을 사용하거나, 또는 전이 금속 촉매가 관여하는 다양한 반응에서 사용하기 위한 상응하는 트리플레이트로의 전환에 의해 유도될 수 있다는 것을 인식할 것이다.
반응식 V에 대한 하기 기재는 R^6 위치 (상기 화학식 I에 기재된 R^6 위치)의 전환에 관한 것이지만, 당업자는 유사한 방법을 R^5, R^7 및 R^8 위치에 적용할 수 있다는 것을 인식할 것이다.
반응식 V에 따라, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2은 보호기이고, X^1은 연결기이고, 여기에서 탄소 (예, 메틸렌)는 카르보닐 잔기에 직접 연결되어 있는 화학식 LI 알코올은 상응하는 에스테르 (여기서 R^{12}는 편리한 알킬 잔기임)로부터 환원에 의해 제조될 수 있다.
따라서 화학식 L 에스테르를 극성 용매 (바람직하게 테트라히드로푸란) 중에서 나트륨 보로히드리드/메탄올 또는 보란-디메틸술피드 착물로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 환류 온도)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 3 시간) 동안 처리한다.
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2은 보호기이고, 여기서 R^6 위치는 알킬 할라이드 관능기를 포함하는 화학식 LII 화합물은 상응하는 화학식 LI 알코올로부터 극성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃ (바람직하게 0 ℃)의 온도에서 0.1 내지 10 시간 (바람직하게 0.5 시간) 동안 트리알킬포스핀 (바람직하게 트리페닐포스핀) 및 디할로겐 (예, 브롬)으로 처리한 후 0.1 내지 10 시간 (바람직하게 3 시간) 동안 실온으로 가온함으로써 제조될 수 있다.
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2은 보호기이고, 여기서 R^6 위치는 에테르 및 티오에테르 잔기 (즉, Y^1은 S 또는 O임)를 포함하고, R^{13}은 탄소 연결 치환기인 화학식 LII 화합물은 화학식 LII 알킬 할라이드를 극성 용매 (바람직하게 N,N-디메틸포름아미드)중에서 필요한 알콕시드 또는 티오알콕시드로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 1 내지 24 시간 (바람직하게 6 시간) 동안 처리함으로써 제조될 수 있다.
다르게는, 화학식 LIII 에테르 및 티오에테르는, X^1이 직접 탄소를 통해 메틸렌 잔기에 연결되어 있는 상응하는 화학식 LIV 알코올 및 티올 (즉, Y^1은 S 또는 O임)을 염기 (바람직하게 수산화나트륨) 및 필요한 알킬화제로 극성 용매 (바람직하게 N,N-디메틸포름아미드) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 1 내지 50 시간 (바람직하게 18 시간) 동안 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2은 보호기이고, R^6 위치는 알킬 할라이드 (예, 플루오라이드)를 포함하고, X^1은 메틸렌 잔기에 직접 연결된 탄소인 치환기인 화학식 LV 화합물은 상응하는 화학식 LI 알코올을 할로겐화제로 처리함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 알코올을 플루오르화제 (바람직하게 디에틸아미노술퍼 트리플루오라이드)로 극성 용매 (바람직하게 1,2-디클 로로에탄)중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃ (바람직하게 80 ℃)의 온도에서 0.1 내지 10 시간 (바람직하게 0.75 시간) 동안 처리한다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기이고, 여기서 R^6 은 아미드 관능기 (X는 카르보닐 잔기에 직접 연결된 탄소이고, R^{10} 및 R^{11} 은 선택되어 상기 정의된 바람직한 R^6 치환기를 얻는 치환체임)를 포함하는 화학식 LVII 아미드 화합물은, 상응하는 화학식 L 카르복실산 에스테르로부터 제조될 수 있는 상응하는 화학식 LVI 카르복실산으로부터 제조될 수 있다.

따라서, 화학식 L 에스테르는 수성 히드록시드 (바람직하게 리튬, 나트륨 및 칼륨)로 극성 용매 (바람직하게 테트라히드로푸란 및(또는) 메탄올)를 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 0.1 내지 100 시간 (바람직하게 1 시간)동안 처리한다.

화학식 LVII 아미드는 상응하는 화학식 LVI 산으로부터 표준 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 티오닐 클로라이드 중에 산을 용해하고 용액을 약 0 ℃ 내지 약 80 ℃의 온도 (바람직하게 환류 온도)에서 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 유지한 후 과량의 티오닐 클로라이드를 증발시킴으로써 카르복실산을 산 클로라이드로 전환시키는 것이다. 이러한 단계 후, 얻어진 산 클로라이드 잔류물을 극성 용매 (바람직하게 디클로로메탄)중에서 아미드 관능기를 얻기위 해 선택된 적절한 아민, 임의로 아민 염기 (바람직하게 트리에틸아민)로 -78 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 0.1 내지 100 시간 (바람직하게 1 시 간)동안 처리한다.

반응식 VI에 대한 하기 기재가 R^8 위치의 전환에 관한 것이지만, 당업자는 유사한 방법을 R^5, R^6 및 R^7 위치에 적용할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

반응식 VI에 따라, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기인 화학식 LXI 화합물을 상응하는 화학식 LX 화합물로부터 질소화 반응에 의해 처리한다. 화학식 LX 화합물을 니트로실트리플레이트로 할로겐화 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 -78 ℃ 내지 약 0 ℃의 온도에서 약 0.5 내지 약 3 시간 동안 처리한 후, 주위 온도로 가온시킨다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기인 화학식 LXII 화합물을 상응하는 화학식 LXI 화합물로부터 환원 반응에 의해 제조할 수 있다. 화학식 LXI 화합물을 수소 가스로 귀금속 촉매 (탄소상 팔라듐)의 존재하 에탄올과 같은 극성 용매중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도에서 약 1 내지 24 시간 동안 승압 (예, 1 내지 3 기압)에서 처리함으로써 할로겐화한다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기이고, R^8 은 관능기에 연결된 아민인 화학식 LXIII 화합물을 상응하는 화학식 LXII로부터 제조할 수 있다. 화학식 III 화합물의 화학식 IV 화합물로의 전환에 대한 반응식 I에 기재된 공정에 유사한 하기 공정을 따라 화학식 LXII 아민을 유도한다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 및 R^7 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기인 화학식 LXIV 화합물을 상응하는 화학식 LXII 화합물로부터 제조할 수 있다. 화학식 LXII 아민을 t-부틸 니트레이트 및 무수 구리(II) 할라이드로 극성 용매 중에서 약 30 ℃ 내지 약 100 ℃에서 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 처리한다.

물론, 당업자는 예를 들어 라록 또는 마치에 기재된 바와 같은 표준 방법을 사용하여 할라이드를 다양한 관능기로 유도할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

반응식 VII에 따라, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기이고, R^{20} 은 퀴놀린 고리 구조에 융합된 헤테로고리를 함유하는 질소인 화학식 LXXI 헤테로고리를 P^3 이 보호기인 화학식 LXX 화합물로부터 선택적 탈보호화에 의해 제조할 수 있다.

예를 들어 P^3 이 벤질옥시카르보닐일 경우, 화학식 LXX 화합물은 편리하게 제거되어 화학식 LXXI 화합물을 수소원 (바람직하게 3 기압의 수소 가스)으로 적합한 촉매 (바람직하게 10 % 탄소상 팔라듐)의 존재하 극성 용매 (바람직하게 에탄올) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 0.1 내지 24 시간 (바람직하게 1 시간) 동안 처리함으로써 얻는다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8 은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2 은 보호기이고, R^{20} 은 퀴놀린 고리 구조에 융합된 헤테로고리를 함유하는 질소이고, "치환기"는 상 기 기재된 목적 화합물을 얻기 위해 선택되는 화학식 LXXI의 화합물을 상응하는 화학식 LXXI 아민으로부터 당업계에 공지된 다양한 아민 반응 경로, 예를 들어 화학식 III 화합물의 화학식 IV 화합물로의 전환에 대해 반응식 I에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조할 수 있다.

반응식 I, II 및 III에 기재된 방법에 따라 화학식 LXX 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들어 반응식 II에서, 화학식 X의 퀴놀린을 R^5 와 R^6, R^6 와 R^7 또는 R^7 과 R^8 이 상기 기재된 고리를 포함하는 화학식 II의 아릴아민으로부터 당업자에게 공지된 방법에 의해 형성한다. 이러한 비시클릭 아릴아민을 또한 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 합성한다. 이러한 비시클릭 아릴아민을 반응식 I 및 III에 도시된 바와 같은 전환의 순서에서 목적 화합물을 제조하는데 사용한다.

화학식 LXX의 화합물을 또한 R^5 와 R^6, R^6 과 R^7 또는 R^7 과 R^8 이 고리화될 수 있는 관능기를 함유하여 (예, 반응식 VIII) 목적 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물로부터 이러한 치환기를 고리화할 수 있는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 얻을 수 있다.

예를 들어, 반응식 VIII의 화학식 LXXXII 화합물을 P^3NH_2 와 반응시켜 이소인돌린이 보호된 P^3 을 얻는다.

반응식 VIII를 따라, 화학식 LXXX 디에스테르를 화학식 L 화합물의 화학식 LI 화합물로의 전환에 대해 반응식 V에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 환원시 켜 상응하는 화학식 LXXXI 디알콜을 얻는다. 친전자체 공격을 위한 이러한 알코올의 활성화는 많은 표준 방법, 예를 들어 할라이드 또는 술포네이트로의 전환 (바람직하게 2 당량의 디브로모트리페닐포스포란으로 처리하여 화학식 LXXXII 비스-브로마이드로의 전환)과 같은 방법에 의해 달성될 수 있다.

화학식 LXXXIII 티아고리는 비스-브로마이드를 술피드 (바람직하게 나트륨 술피드)를 사용하여 적합한 상 전이 촉매 (바람직하게 트리에틸헥실암모늄 브로마이드)를 함유하는 수성/유기 불혼화성 용매계 (바람직하게 물과 톨루엔 혼합물) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 실온)에서 1 내지 100 시간 (바람직하게 12 시간) 동안 처리함으로써 달성될 수 있다.

화학식 LXXXIV 산소 헤테로고리를 친핵체 치환 반응을 포함하는 표준 에테르화 방법을 사용하여 적절한 비스-친전자체를 사용하여 상응하는 화학식 LXXXII 화합물로부터 형성할 수 있다. 예를 들어, 비스-브로마이드를 수성 불혼화성 용매 (바람직하게 벤젠) 중에서 적합한 상 전이 촉매 (바람직하게 벤질 트리-n-부틸암모늄 클로라이드)를 함유하는 수성 히드록시드 용액 (바람직하게 30 % 수산화나트륨)으로 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (바람직하게 80 ℃)에서 1 내지 100 시간 (바람직하게 4 시간) 동안 처리함으로써 옥사고리를 형성할 수 있다.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8은 상기 기재된 바와 같고, P^1 및 P^2은 보호기인 화학식 LXXXV 및 LXXXVI 락톤을 상응하는 화학식 LXXXI 디알콜의 산화성 고리화 반응을 포함하는 표준 락톤화 방법을 사용하여 형성할 수 있다. 따라서, 적합한 비스-알 코올을 산화제 (바람직하게 피리디늄 클로로크로메이트)로 극성 비양자성 용매 (바람직하게 디클로로메탄) 중에서 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도 (편리하게 실온)에서 1 내지 100 시간 (바람직하게 24 시간) 동안 처리하여 화학식 LXXXV와 화학식 LXXXVI 락톤의 혼합물을 제조하여 표준 방법에 의해 분리할 수 있다.

화학식 I 화합물의 전구약물을 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 대표적인 방법을 하기에 기재하였다.

카르복실산을 적절한 알킬 할라이드와 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매중에서 약 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 배합함으로써 화학식 I의 카르복실산중 카르복실기가 에스테르로 치환된 본 발명의 전구약물을 제조할 수 있다. 다르게는 산을 용매로서 적절한 알코올과 촉매량의 진한 황산과 같은 산의 존재하에 약 20 내지 100 ℃, 바람직하게 환류 온도에서 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 배합한다. 또다른 방법은 산과 화학량론적 양의 알코올을 촉매량의 산 존재하에서 톨루엔 또는 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 반응시키고, 동시에 생성되는 물을 물리적 방법 (예, 딘-스타크 트랩 (Dean-Stark trap)) 또는 화학적 방법 (예, 분자 체)에 의해 제거하는 것이다.

알코올을 적절한 알킬 브로마이드 또는 요오다이드와 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매 중에서 약 0 내지 100 ℃의 온도에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 배합함으로써 알코올 관능기가 에테르로서 유도된 본 발명의 전구약물을 제조할 수 있다. US 제4,997,984호에 기재된 방법에 따라, 알코올을 비스-(알카노일아미노)메탄과 촉매량의 산 존재하 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매의 존재하에서 반응시킴으로써 알카노일아미노메틸 에테르를 얻을 수 있다. 다르게는, 문헌 [Hoffman et al. in J. Org. Chem. 1994, 59, 3530]에 기재된 방법에 의해 이러한 화합물을 제조할 수 있다.

알코올과 카르보히드레이트를 산 존재하 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 글리코시드를 제조한다. 전형적으로 이러한 반응 중에서 생성된 물을 상기 기재된 바와 같이 제거한다. 또다른 공정은 알코올을 적합하게 보호된 글리코실 할라이드와 염기의 존재하에서 반응시킨 후 탈보호하는 것이다.

모 아미드를 적절한 알데히드와 중성 또는 염기성 조건하 (예, 에탄올 중 나트륨 에톡시드) 25 내지 70 ℃의 온도에서 반응시킴으로써 N-(1-히드록시알킬) 아미드, N-(1-히드록시-1-(알콕시카르보닐)메틸)아미드를 제조할 수 있다. N-비치환된 화합물을 필요한 알킬 할라이드와 염기 존재하 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 N-알콕시메틸 또는 N-1-(알콕시)알킬 유도체를 얻을 수 있다.

본 발명의 화합물을 또한 다른 제약 약품 (예, LDL-콜레스테롤 저하제, 트리글리세리드 저하제)과 함께 본원에 기재된 질병/상태의 치료용으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 이들을 콜레스테롤 합성 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, MTP/Apo B 분비 억제제, 및 다른 콜레스테롤 저하제, 예를 들어 피브레이트, 니아신, 이온-교환 수지, 항산화제, ACAT 억제제 및 담즙산 격리제와 조합하여 사용할 수 있다. 조합 요법 치료에서, 본 발명의 화합물 요법 및 다른 약물 요법 모두를 통상적인 방법에 의해 포유류 (예, 사람, 남성 또는 여성)에게 적용한다.

본 발명의 조합 면에서 임의의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 제2 화합물로서 사용할 수 있다. 용어 HMG-CoA 환원효소 억제제는 히드록시메틸글루타릴-공효소 A가 효소 HMG-CoA 환원효소에 의해 촉매화된 메발론산으로 생전환되는 것을 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 억제는 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509] 및 그에 인용된 문헌)을 따라 쉽게 결정한다. 다양한 이러한 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제는 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 미국 특허 제4,231,938호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 로바스타틴과 같은 아스페르길러스 (*Aspergillus*) 종에 속하는 미생물을 배양한 후 단리한 특정 화합물이 개시되어 있다. 또한, 미국 특허 제4,444,784호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 심바스타틴과 같은 상기 언급된 화합물의 합성 유도체가 개시되어 있다. 또한, 미국 특허 제4,739,073호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 플루바스타틴과 같은 특정 치환된 인돌이 개시되어 있다. 또한, 미국 특허 제4,346,227호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 프라바스타틴과 같은 ML-236B 유도체가 개시되어 있다. 또한, EP 제491226A호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 리바스타틴과 같은 특정 피리딜디히드록시헵텐산이 개시되어 있다. 또한, 미국 특허 제5,273,995호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 아토르바스타틴과 같은 특정 6-[2-(치환-피롤-1-일)알킬]피란-2-온이 개시되어 있다.

본 발명의 조합 면에서, 임의의 MTP/Apo B 분비 (미소체 트리글리세리드 전달 단백질 및 아포지단백질 B) 억제제를 제2 화합물로서 사용할 수 있다. 용어 MTP/Apo B 분비 억제제는 트리글리세리드, 콜레스테릴 에스테르 및 인지질의 분비를 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 억제는 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999])을 따라 쉽게 결정한다. 다양한 이러한 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 MTP/Apo B 분비 억제제는 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

WO 제96/40640호 및 WO 제98/23593호는 두개의 대표적인 문헌이다.

예를 들어, 하기 MTP/Apo B 분비 억제제가 특히 유용하다.

4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 [2-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드;

4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 [2-(2-아세틸아미노-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드;
(2-{6-[(4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르보닐)-아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-에틸)카르바민산 메틸 에스테르;
4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 [2-(1H-이미다졸-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드;
4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 [2-(2,2-디페닐-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드;
4'-트리플루오로메틸-비페닐-2-카르복실산 [2-(2-에톡시-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일]-아미드.

본 발명의 조합 면에서, 임의의 HMG-CoA 신타제 억제제를 제2 화합물로서 사 용할 수 있다. 용어 HMG-CoA 신타제 억제제는 히드록시메틸글루타릴-공효소 A가 효소 HMG-CoA 신타제로 촉매화된 아세틸-공효소 A 및 아세토아세틸-공효소 A로부터 생합성되는 것을 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 억제는 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [Meth Enzymol. 1975; 35:155-160: Meth Enzymol.1985; 110: 19-26] 및 그에 인용된 문헌)을 따라 쉽게 결정한다. 다양한 이러한 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 HMG-CoA 신타제 억제제는 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 미국 특허 제5,120,729호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 베타-락탐 유도체가 개시되어 있다. 미국 특허 제5,064,856호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 미생물 (MF5253)을 배양함으로써 제조된 특정 스피로-락톤 유도체가 개시되어 있다. 미국 특허 제4,847,271호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 1 1-(3-히드록시메틸-4-옥소-2-옥세타일)-3,5,7-트리메틸-2,4-운데카-디에논산 유도체와 같은 특정 옥세탄 화합물이 개시되어 있다.

본 발명의 조합 면에서, HMG-CoA 환원효소 유전자 발현을 감소시키는 임의의 화합물을 제2 화합물로서 사용할 수 있다. 이러한 악품은 DNA의 전사를 차단하는 전사 억제제, 또는 HNG-CoA 환원효소를 단백질로 코딩 (coding)하는 mRNA의 해독을 방지하는 해독 억제제일 수 있다. 이러한 화합물은 전사 및 해독에 직접적으로 영향을 미칠 수 있거나, 상기 언급될 활성을 갖는 화합물로 콜레스테롤 생합성 캐스캐이드 중에서 1 종 이상의 효소에 의해 생전환될 수 있거나, 상기 언급된 활성을 갖는 이소프렌 대사산물의 축적을 야기할 수 있다. 이러한 조절은 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19])에 따라 쉽게 결정한다. 몇몇 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 HMG-CoA 환원효소 유전자 발현은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 미국 특허 제5,041,432호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 15-치환된 라노스테롤 유도체가 개시되어 있다. HMG-CoA 환원효소의 합성을 억제하는 다른 산소화 스테롤은 문헌 [E. I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993; 32:357-416)]에 논의되어 있다.

임의의 스쿠알렌 신타제 억제제를 본 발명의 제2 화합물로서 사용할 수 있다. 용어 스쿠알렌 신타제 억제제는 효소 스쿠알렌 신타제에 의해 촉매화된 2 몰의 파메실피로포스페이트가 응축되어 스쿠알렌을 형성하는 것을 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 억제는 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [Meth. Enzymol. 1969; 15:393-454 and Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373] 및 그에 인용된 문헌)에 따라 쉽게 결정한다. 다양한 이러한 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 스쿠알렌 신타제 억제제는 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 미국 특허 제5,026,554호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 제라고진산을 포함하는 미생물 MF5465 (ATCC 74011)의 발효 생성물이 개시되어 있다. 다른 특허된 스쿠알렌 신타제 억제제의 요약이 편집되었다 (문헌 [Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4]).

본 발명의 조합의 면에서, 임의의 스쿠알렌 에폭시다제 억제제를 제2 화합물로서 사용할 수 있다. 용어 스쿠알렌 에톡시다제 억제제는 스쿠알렌 및 분자성 산소가 효소 스쿠알렌 에폭시다제로 촉매화되어 스쿠알렌-2,3-에폭시드로 생전환되는 것을 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 억제는 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471)에 따라 쉽게 결정한다. 다양한 이러한 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 스쿠알렌 신타제 억제제는 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 미국 특허 제5,011,859호 및 제5,064,864호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 스쿠알렌의 특정 플루오로 유사체가 개시되어 있다. EP 공개 제395,768 A호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 치환된 알릴아민 유도체가 개시되어 있다. PCT 공개 WO 제9312069 A호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 아미노 알코올 유도체가 개시되어 있다. 미국 특허 제5,051,534호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 시클로프로필옥시-스쿠알렌 유도체가 개시되어 있다.

본 발명의 조합 면에서, 임의의 스쿠알렌 시클라제 억제제를 제2 성분으로서 사용할 수 있다. 용어 스쿠알렌 시클라제 억제제는 스쿠알렌-2,3-에폭시드가 효소 스쿠알렌 시클라제에 의해 촉매화되어 라노스테롤로 생전환되는 것을 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 억제는 당업자가 표준 분석 (예, 문헌 [FEBS Lett. 1989; 244:347-350])에 따라 쉽게 결정한다. 또한, 스쿠알렌 시클라제 억제제의 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 스쿠알렌 시클라제 억제제도 또한 당업자에게 공지되어 있을 것이다. PCT 공개 WO 제9410150호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 1,2,3,5,6,7,8,8α-옥타히드로-5,5,8α(베타)-트리메틸-6-이소퀴놀린아민 유도체, 예를 들어 N-트리플루오로아세틸-1,2,3,5,6,7,8,8α-옥타히드로-2-알릴-5,5,8α(베타)-트리메틸-6(베타)-이소퀴놀린아민이 개시되어 있다. 프랑스 특허 공개 제2697250호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특 정 베타,베타-디메틸-4-피페리딘 에탄올 유도체, 예를 들어 1-(1,5,9-트리메틸데실)-베타,베타-디메틸-4-피페리딘에탄올이 개시되어 있다.

본 발명의 조합의 면에서, 임의의 조합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제를 제2 성분으로서 사용할 수 있다. 용어 조합된 스쿠알렌 에폭시다제/스쿠알렌 시클라제 억제제는 스쿠알렌이 스쿠알렌-2,3-에폭시드 중간체를 거쳐 라노스테롤로 생전환되는 것을 억제하는 화합물을 의미한다. 몇몇 분석에서는 스쿠알렌 에폭시다제 억제제와 스쿠알렌 시클라제 억제제를 구별할 수 없지만, 이러한 분석은 당업자가 인식할 수 있다. 따라서, 조합된 스쿠알렌 에

폭시다아제/스쿠알렌 시클라제 억제제에 의한 억제는 당업자가 스쿠알렌 시클라제 또는 스쿠알렌 에폭시다제 억제제에 대한 상기 언급된 표준 분석을 따라 쉽게 결정할 수 있다. 다양한 이러한 화합물은 하기에 기재되어 참조되고 있지만, 다른 조합된 스쿠알렌 에폭시다아제/스쿠알렌 시클라제 억제제는 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 미국 특허 제5,084,461호 및 제5,278,171호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 아자데칼린 유도체가 개시되어 있다. EP 공개 제468,434호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 피페리딜 에테르 및 티오-에테르 유도체, 예를 들어 2-(1-피페리딜)펜틸 이소펜틸 술폭시드 및 2-(1-피페리딜)에틸 에틸 술피드가 개시되어 있다. PCT 공개 WO 제9401404호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 아실-피페리딘, 예를 들어 1-(1-옥소펜틸-5-페닐티오)-4-(2-히드록시-1-메틸)-에틸)피페리딘이 개시되어 있다. 미국 특허 제5,102,915호 (그의 내용이 본원에 참고로 인용됨)에는 특정 시클로프로필옥시-스쿠알렌 유도체가 개시되어 있다.

상기 기재된 화학식 I 화합물에 대한 출발 물질 및 시약도 또한 쉽게 입수할 수 있고, 유기 합성의 통상적인 방법을 사용하여 당업자가 쉽게 합성할 수 있다. 예를 들어, 본원에 사용된 많은 화합물은 과학적으로 중요하고 상업적으로 필요한 화합물과 관련되어 있거나, 또는 이로부터 유도되고, 따라서 이러한 많은 화합물들은 시판되거나, 문헌에 보고되었거나, 다른 통상적으로 시판되는 물질로부터 문헌에 보고된 방법에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

본 발명의 화학식 I 화합물 또는 그의 합성에서의 중간체 중 일부는 비대칭 탄소 원자를 갖기 때문에 이들은 에난티오머 또는 부분입체이성질체이다. 부분입체이성질성 혼합물은 그들의 물리적 화학적 차이점을 기준으로 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 및(또는) 분별 결정화 방법에 의해 이들 각각의 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 에난티오머는 예를 들어 키랄 HPLC 방법 또는 에난티오머성 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예, 알코올)과의 반응에 의해 부분입체이성질성 혼합물로 전환시키고 부분입체 이성질체를 분리하고 각 부분입체 이성질체를 상응하는 순수한 에난티오머로 전환 (예, 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 또한, 화학식 I 화합물의 에난티오머성 혼합물 또는 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 그의 합성에서의 중간체는 상응하는 순수한 에난티오머로 광학상 순수한 키랄 염기 또는 산 (예, 1-페닐-에틸 아민 또는 타흐타르산)으로 부분입체이성질성 염을 형성하고 분별 결정화하여 부분입체이성질체를 분리하고 중화하여 염으로 파쇄하여 상응하는 순수한 에난티오머를 제공함으로써 분리될 수 있다. 부분입체이성질체, 에난티오머 및 그의 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 또한 본 발명 화합물의 일부는 회전장애 이성질체 (예, 치환된 비아릴)이고, 본 발명의 일부인 것으로 간주된다.

더욱 상세하게는, 본 발명의 화학식 I 화합물을 에난티오머적으로 풍부한 형태로 얻을 수 있다. 최종 화합물 또는 그의 합성에서의 중간체 (바람직하게 최종 화합물)의 라세미체를 용해하고, 비대칭 수지 (바람직하게 키랄셀 ™ AD 또는 OD [펜실바니아주 엑스톤 소재의 키랄 테크놀로지 (Chiral Technologies) 제품]를 0 내지 50 % 이소프로판올 (바람직하게 2 내지 20 %) 및 0 내지 5 % 알킬 아민 (바람직하게 0.1 %의 디에틸아민)을 함유하는 탄화수소 (바람직하게 헵탄 또는 헥산)으로 구성된 이동상을 사용하여 크로마토그래피 (바람직하게 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC))하여 얻을 수 있다. 분획물을 함유하는 생성물을 농축하여 목적 물질을 제공한다.

본 발명의 화학식 I의 화합물 중 일부는 산성이고, 이들은 제약상 허용되는 양이온을 사용하여 염을 형성한다. 본 발명의 화학식 I의 화합물 중 일부는 염기성이고, 이들은 제약상 허용되는 음이온을 사용하여 염을 형성한다. 이러한 모든 염들은 본 발명의 범위내에 있고, 이들은 적절하다면 수성, 비수성 또는 부분적으로 수성 매질중에서 산성 및 염기성 실재물을 보통 화학량론적 비로 조합하는 방법과 같은 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 염을 비-용매로 여과 또는 침전시킨 후 여과하고 용매를 증발시키거나, 또한 수용액의 경우, 적절하다면 동결건조에 의해 회수한다. 에탄올, 헥산 또는 물/에탄올 혼합물과 같은 적절한 용매(들) 중 에 용해함으로써 결정질 형태로 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 본 발명의 화학식 I 화합물이 수화물 또는 용매 화합물을 형성하는 경우 이들은 또한 본 발명의 범위이다.

본 발명의 화학식 I 화합물, 그의 전구약물, 및 이러한 화합물 및 이러한 전구약물의 염은 모두 포유류, 특히 사람에서 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 활성을 억제하는 약품으로서 치료상 용도에 적합하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 이들에 의해 포유류, 특히 사람에서 혈장 HDL 콜레스테롤, 그와 관련된 성분 및 기능을 상승시킨다. 이들의 활성에 의해, 이러한 약품들은 또한 포유류, 특히 사람에서 트리글리세리드, VLDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 이들과 관련된 성분의 혈장 수준을 감소시킨다. 따라서, 이러한 화합물들은 아테롬성 경화증 및 심혈관 질병 (저알파지방단백혈증, 고베타지방단백혈증, 과트리글리세리드혈증 및 가족성 고콜레스테롤혈증 포함)의 발달 및 발병률과 관련된 다양한 이상지혈증 치료 및 수정에 유용하다.

또한, 기능적 CETP 유전자의 동물 부족 CETP (생쥐)로의 도입은 감소된 HDL 수준 (문헌 [Agellon, L. B., et al: J. Biol. Chem. (1991) 266: 10796-10801]) 및 아테롬성 경화증에 대한 증가된 감수성 (문헌 [Marotti, K. R., et al: Nature (1993) 364:73-75])를 야기한다. 또한, 억제성 항체로 CETP 활성을 억제하는 것은 햄스터 (문헌 [Evans, G. F. , et al: J. of Lipid Research (1994) 35:1634-1645]) 및 토끼 (문헌 [Whitlock, M. E., et al: J. Clin. Invest. (1989) 84: 129-137])의 HDL-콜레스테롤을 증가시킨다. CETP mRNA에 대한 안티센스 (antisense) 올리고데옥시뉴클레오티드를 정맥내 주입하여 증가된 혈장 CETP의 억제는 콜레스테롤-공급 토끼 (문헌 [Sugano, M., et al: J. of Biol. Chem. (1998) 273: 5033-5036])의 아테롬성 경화증을 감소시킨다. 중요하게는, 유전상 돌연변이에 의해 혈장 CETP에 결함이 있는 사람 환자는 현저하게 상승된 혈장 HDL-콜레스테롤 및 HDL의 주된 아포단백질 성분인 아포지단백질 A-1 수준을 갖는다. 또한, 대부분은 현저하게 감소된 혈장 LDL 콜레스테롤 및 아포지단백질 B (LDL의 주된 아포지단백질 성분)를 증명한다 (문헌 [Inazu, A., Brown. M. L., Hesler, C. B., et al: N. Engl. J. Med. (1990) 323:1234-1238)].

HDL 콜레스테롤 및 HDL 관련된 지단백질의 수준간의 음성 상호 관계 및 트리글리세리드과 LDL 콜레스테롤 양성 상호 관계, 및 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 질병과 관련된 혈액내 이들의 아포지단백질, 본 발명의 화학식 I 화합물, 이들의 전구약물 및 이러한 화합물 및 전구약물의 염은 그들의 약물학 활성으로 인해 아테롬성 경화증의 예방, 억류 및(

또는) 퇴화 및 그와 관련된 질병 상태에서 유용하다. 이들은 심혈관 장애 (예, 협심증, 심허혈증 및 심근경색증), 심혈관 질병 치료법의 합병증 (예, 재관류 손상 및 혈관형성 재협착증), 고혈압, 뇌졸증 및 장기 이식과 관련된 아테롬성 경화증을 포함한다.

상승된 HDL 수준과 관련된 이로운 효과 때문에, 사람에서 CETP 활성을 억제하는 약품은 그의 HDL 증가 능력 때문에 또한 수많은 다른 질병 영역에서 치료법에서도 유익한 방법을 제공한다.

따라서, 본 발명의 화학식 I 화합물, 이들의 전구약물 및 이러한 화합물 및 전구약물의 염의, 지단백질 조성물을 콜레스테롤 에스테르 전달의 억제를 통해 지단백질 조성을 변형하는 능력이 제공되고, 이들은 당뇨병과 관련된 맥관 합병증의 치료에 사용된다. 과지혈증은 당뇨병이 있는 대부분의 환자에 존재한다 (문헌 [Howard, B. V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613]). 정상적인 지질 수준일지라도, 당뇨병 환자 병력은 심혈관 질병에 매우 큰 위험이다 (문헌 [Kannel, W. B. and McGee, D. L. 1979. Diabetes Care 2, 120]). CETP-매개 콜레스테릴 에스테르 전달이 인슐린 의존 (문헌 [Bagdade, J. D., Subbaiah, P. V. and Ritter, M. C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161]) 및 인슐린 비의존 당뇨병 (문헌 [Bagdade, J. D., Ritter, M. C., Lane, J. and Subbaiah. 1993. Atherosclerosis 104, 69]) 모두에서 비정상적으로 증가하는 것으로 공지되어 있다. 콜레스테롤 전달에서 비정상적인 증가는 지단백질 조성물, 특히 VLDL 및 LDL에서 변화 (더욱 아테롬생성성임)를 야기한다고 제안되었다 (문헌 [Bagdade, J. D., Wagner, J. D., Rudel, L. L., and Clarkson, T. B. 1995. J. Lipid Res. 36. 759]). 이러한 변화는 통상의 지질 스크리닝 동안에 반드시 관찰되는 것은 아니다. 따라서 본 발명은 당뇨병 상태의 결과로서 맥관 합병증의 위험 감소에 유용할 것이다.

상기 기재된 약품은 비만증의 치료에 유용하다. 사람 (문헌 [Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G. and McPherson, R., 1995. Journal of Lipid Research. 36 (12):2552-61])및 사람이 아닌 영장류 (문헌 [Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. and Rudel, L., 1991. Journal of Clinical Investigation. 87(5):1559-66]) 모두에서, CETP에 대한 mRNA가 고수준의 지방 조직에서 발현된다. 지방 메시지는 지방 공급과 함께 증가하고 (문헌 [Martin, L. J., Connelly, P. W., Nancoo, D,. Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A. R., Marcel, Y. L. and McPheson, R., 1993. Journal of Lipid Research. 34 (3):437-46]), 관능기 전달 단백질로 해독되고 분비를 통해 유의하게 혈장 CETP 수준에 기여한다. 사람 지방세포에서 콜레스테롤의 덩어리는 혈장 LDL 및 HDL에 의해 제공된다 (문헌 [Fong, B. S., and Angel, A., 1989. Biochimica et Biophysica Acta. 1004 (1):53-60]). HDL 콜레스테릴 에스테르의 흡수는 대부분의 CETP에 의존한다 (문헌 [Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. and McPherson, R., 1997. Journal of Biological Chemistry. 272 (38):23572-7]). 비만증 환자에서 HDL이 지방세포에 강화되어 결합된 것과 짝지어지는 이러한 CETP의 HDL 콜레스테릴 흡수를 자극하는 능력은 (문헌 [Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rostein, L., and Angel, A., 1989. International Journal of Obesity. 13(5):699-709]) CETP의 역할이 이러한 환자에서 낮은 HDL 표현형을 생성하는 것 뿐만 아니라 비만증 그 자체의 발달이 콜레스테롤 축적에 의한 것이라 제안한다. CETP 활성의 억제제는 이러한 공정을 차단하여 체중 감소를 야기하는 식이 요법에서 유용한 보조제로서 역할을 한다.

CETP 억제제는 그램-음성 패혈증 및 패혈증 쇽으로 인한 염증 치료에 유용하다. 예를 들어, 그램-음성 패혈증의 전신 유독성은 대부분 박테리아의 외부 표면으로부터 분비되어 광대한 염증 반응을 야기하는 내독소, 리포폴리사카라이드 (LPS) 때문이다. 리포폴리사카라이드는 지단백질과 착물을 형성할 수 있다 (문헌 [Ulevitch, R. J., Johhston, A. R., and Weinstein, D. B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37]). 시험관내 연구는 LPS의 DHL에의 결합이 염증 매개체의 생성 및 분비를 실질적으로 감소시킨다는 것을 증명한다 (문헌 [Ulevitch, R. J., Johhston, A. R., 1978. J. Clin. Invest. 62, 1313-24]). 생체내 연구는 사람 apo-Al 및 증가된 HDL 수준을 발현하는 트랜스제닉 (transgenic) 쥐가 패혈성 쇽으로부터 보호된다는 것을 보여준다 (문헌 [Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M., and Rubin, A. L. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44]). 중요하게, 재구성된 HDL을 내독소가 가해진 사람으로 투여하는 것은 감소된 염증 반응을 야기한다 (문헌 [Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Amet, B., van der Poll. T., ten Cate, J. W., and van Deventer, S. J. H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08]). CETP 억제제는 이들이 HDL 수준을 증가시킨다는 사실에 의해 염증 및 패혈성 쇽의 발달을 약화시킨다.

본 발명의 화학식 I 화합물, 그의 전구약물 및 이러한 화합물 및 전구약물의 염의 포유류 (예, 사람 남성 또는 여성)의 상기 기재된 질병/상태의 치료에서 약제로서의 유용성은 본 발명 화합물의 활성에 의해 통상적인 분석 및 하기 기재된 생체내 분석에 의해 증명되어 있다. (당업계의 기술 내에서 적절히 변형되는) 생체내 분석을 본 발명 화합물 뿐만 아니라 다른 지질 또는 트리글리세리드 조절제의 활성을 결정하는데 사용할 수 있다. 하기 기재된 조합 프로토콜은 본원에 기재된 지질 및 트리글리세리드 약품의 조합물 (예, 본 발명의 화합물)의 유용성을 설명하 는데 유용하다. 이러한 분석은 또한 본 발명의 화학식 I 화합물, 그의 전구약물, 이러한 화합물 및 전구약물의 염 (또는 본원에 기재된 다른 약품)의 활성에 의한 방법을 제공하여, 서로 또는 다른 공지된 화합물의 활성과 비교할 수 있다. 이러한 비교의 결과는 사람을 포함하는 포유류에서 이러한 질병을 치료하기 위한 투여량 수준을 결정하는데 유용한다.

하기 프로토콜은 물론 당업자에 의해 변화될 수 있다.

화학식 I 화합물의 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질의 작용에 대한 효과를 방사선 표지된 지질의 지단백질 부분간의 상대 전달비를 측정하여 평가함으로써 화학식 I 화합물의 고알파지질혈성 활성을 결정할 수 있다 (본질적으로 문헌 [Morton in J. Biol. Chem. 256, 11992, 1981 and Dias In Clin. Chem. 34, 2322, 1988]에 이미 기재된 바와 같음).

<u>CETP 시험관내 분석</u>

하기는 사람 혈장 (시험관내) 및 동물 혈장 (생체외)에서 콜레스테릴 에스테르 전달의 분석에 대한 간단한 설명이다. 사람 혈장에서 ^{3}H-표지된 콜레스테릴 올리에이트 (CO)의 외인성 추적자 (tracer) HDL로부터 비 HDL 지단백질 부분으로의 전달, 또는 트랜스제닉 쥐에서 ^{3}H-표지된 LDL로부터 HDL 부분으로의 전달을 결정함으로써 약물의 존재 또는 부재하에서의 CETP 활성을 분석한다. 표지된 사람 지단백질 기질은 인지질 리포좀으로부터 혈장중 모든 지단

백질 부분에 ^{3}H-CO를 전달하는데 혈장 중 외인성 CETP 활성이 사용 되는 모르톤 (Morton)에 의해 기재된 방법과 유사하게 제조된다. ^{3}H-표지된 LDL 및 HDL은 각각 1.019-1.063 및 1.10-1.21 g/ml의 밀도 컷에서 연속하는 초원심 분리에 의해 연속적으로 단리된다. 활성 분석에서, ^{3}H-표지된 지단백질을 혈장에 10 내지 25 nmole CO/ml로 첨가하고, 샘플을 37 ℃에서 2.5-3 시간 동안 배양한다. 비-HDL 지단백질을 이어서 동등한 부피의 20 % (중량/부피) 폴리에틸렌 글리콜 8000 (Dias)를 첨가하여 침전시킨다. 샘플을 750 g x 20 분 원심 분리하고, HDL을 함유하는 상청액에 함유된 방사활성을 액체 섬광에 의해 결정한다. 본 발명의 화합물의 양을 변화시켜 디메틸술폭시드 중의 용액으로서 사람 혈장으로 도입한 후, 방사성 표지된 콜레스테릴 올리에이트를 첨가하고, 전달된 방사성 표지의 상대량을 비교하여 상대 콜레스테릴 에스테르 전달 억제 활성을 결정하도록 한다.

CETP 생체내 분석

본 화합물의 생체내 활성을 생체외 다양한 시간 점에서 콜레스테릴 에스테르 전달 활성을 50 % 억제하고, CETP-함유 동물종에서 HDL 콜레스테롤을 소정 백분율로 상승시키기 위하여 투여에 필요한 약품의 양을 대조군과 비교하여 결정할 수 있다. 사람 CETP 및 사람 아포지단백질 AI을 발현하는 트랜스제닉 쥐 (메사추세츠주 보스톤 소재의 챨스 리버 (Charles River))를 생체내 화합물을 평가하는데 사용할 수 있다. 시험하고자 하는 화합물을 올리브 오일 및 나트륨 타우로콜레이트를 함유하는 에멀션 비히클중에서 구강 섭식에 의해 투여한다. 투여전, 쥐로부터 혈액을 역궤도적으로 체취한다. 투여후 4 내지 24 시간 범위의 다양한 시간에서 동물 을 희생시키고 심장 천자 (puncture)로부터 혈액을 얻고, 총 콜레스테롤, HDL 및 LDL 콜레스테롤, 및 트리글리세리드을 포함한 지질 파라미터를 측정한다. LDL을 함유하는 ^{3}H-콜레스테릴 올리에이트를 HDL에 반대인 헌혈원으로 사용하는 것을 제외하고는, 상기 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 CETP 활성을 결정한다. 지질에 대해 얻어진 값 및 전달 활성을 투여전 및(또는) 비히클만을 단독으로 공급받은 쥐로부터 얻어진 값과 비교한다.

혈장 지질 분석

본 화합물의 활성은 또한 사람과 유사한 CETP 활성 및 혈장 지단백질 프로파일을 갖는 명주 원숭이와 같은 특정 포유류의 혈장에서 혈장 지질, 예를 들어 HDL 콜레스테롤 수준, LDL 콜레스테롤 수준, VLDL 콜레스테롤 수준 또는 트리글리세리드의 수준을 변경하는데 필요한 약품의 양을 결정함으로써 증명될 수 있다 (문헌 [Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990]). 각 군에서 전체, HDL, 및(또는) LDL 혈장 콜레스테롤 농도가 유사한 평균 ±SD를 갖도록 성체 명주 원숭이를 치료군으로 지정한다. 군 지정 후, 명주 원숭이에게 화합물을 음식 혼합물로서 또는 위내부 삽관법에 의해 1 내지 8일 동안 매일 투여한다. 대조군 명주 원숭이에게는 비히클만을 투여한다. 전주 정맥으로부터의 혈액을 얻고 혈장 지단백질을 밀도 구배 원심분리에 의해 각 하위 분류로 분리하고, 상기 기재된 바와 같이 콜레스테롤 농도를 측정함으로써 연구 동안의 임의의 점에서 혈장 전체, LDL, VLDL 및 HDL 콜레스테롤 값을 결정할 수 있다 (문헌 [Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990]).

생체내 아테롬성경화증 분석

토끼 대동맥에서 지질 침전물을 감소시키는데 필요한 화합물의 양에 의해 화합물의 항-아테롬성경화증 효과를 결정할 수 있다. 수컷 뉴질랜드 백색 토끼에게 0.2 % 콜레스테롤 및 10 % 코코넛 오일을 함유하는 규정식을 4 일 동안 먹이로 준다 (1일 1끼). 토끼의 귀 가장자리 정맥으로부터 체혈하고, 총 혈장 콜레스테롤 값을 이 샘플로부터 결정한다. 이어서 각 군에서 전체 콜레스테롤 농도, HDL 콜레스테롤 농도, 트리글리세리드 농도 및(또는) 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 활성이 유사한 평균 ±SD를 갖도록 성체 명주 원숭이를 치료군으로 지정한다. 군 지정 후, 토끼에게 화합물을 음식 혼합물 또는 작은 조각의 젤라틴을 기재로 한 당제로서 매일 투여한다. 대조군 토끼에게는 음식물 또는 젤라틴 당제인 비히클만을 투여한다. 연구 동안 화합물 투여와 함께 콜레스테롤/코코넛 오일 규정식을 계속한다. 귀 가장자리 정맥으로부터 혈액을 얻음으로써 연구 동안의 임의의 점에서 혈장 콜레스테롤 값 및 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 활성을 결정할 수 있다. 3 내지 5 개월 후, 토끼를 희생시키고, 대동맥을 흉부궁으로부터 장골동맥의 가지까지 제거한다. (문헌 [Holman et al. Lab. Invest. 1958, 7, 42-47]에 기재된 바와 같이) 대동맥의 외막을 깨끗하게 하고 종방향으로 연 후, 수단 IV로 염색한다. 옵티마스 이미지 아날리징 시스템 (Optimas Image Analyzing System) (이미지 프로세싱 시스템 (Image Processing System))을 사용한 농도계에 의해 염색된 표면적의 백분율을 정량한다. 지질 침전물의 감소는 대조군 토끼에 비해 화합물-수용군에서 염색된 표면적 백분율의 감소에 의해 나타난다.

항비만증 프로토콜

체중 감소를 야기하는 CETP 억제제의 능력을 비만 사람 환자에서 체질량 지수 (BMI) ≥30 kg/m ^{2} 으로 평가할 수 있다. HDL 콜레스테롤 수준에서 ≥25 %의 증가를 야기하는데 충분한 투여량의 억제제를 투여한다. BMI 및 허리 (W) 대 히프 (H) 비율 (WHR)로 정의되는 체지방 분포를 3 내지 6 시간 연구 동안에 모니터링하고, 치료군의 결과를 위약을 투여한 환자군과 비교한다.

생체내 패혈증 분석

생체내 연구는 사람 apo-AI 및 상승된 HDL 수준을 발현하는 트랜스제닉 쥐가 패혈증 쇽으로부터 보호된다는 것을 보여준다. 따라서 패혈증 쇽으로부터 보호하는 CETP 억제제의 능력은 사람 apo-AI 및 사람 CETP 트랜스유전자 모두를 발현하는 트랜스제닉 쥐에서 설명할 수 있다 (문헌 [Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. and Rubin, A. L., 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44]). HDL의 상승을 야기하는 적절한 투여량의 CETP 억제제가 투여된 동물에게 대장균으로부터 유도된 LPS를 30 mg/kg으로 복강내 투여한다. LPS 주입후 48 시간까지 살아남은 쥐의 수를 결정하고, (CETP 억제제를 뺀) 비히클을 단독으로 투여한 쥐의 수와 비교한다.

본 발명 화합물의 투여는 본 발명의 화합물을 전신으로 및(또는) 국소적으로 전달하는 임의의 방법에 의할 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 비경구, 십이지 장내 경로 등을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 경구적으로 투여되지만, 예를 들어 경구 투여가 표적에 부적절하거나 환자가 약물을 섭취할 수 없는 경우에는 비경구 투여 (예, 정맥내, 근육내, 피하 또는 골수내)를 사용할 수 있다.

일반적으로, 사용된 본 발명의 화합물의 양은 목적하는 치료 효과 (예, HDL 상승)를 달성하는데 충분한 양이다.
일반적으로, 본 발명의 화학식 I 화합물, 이들의 전구약물, 및 이러한 화합물 및 전구약물의 염에 대한 유효한 투여량은 0.01 내지 10 mg/kg/일, 바람직하게 0.1 내지 5 mg/kg/일이다.
CETP 억제제와 함께 사용되는 조합 제약 약품의 투여량은 치료할 징후에 효과적이도록 사용된다.
예를 들어, HMG-CoA 환원효소 억제제의 전형적으로 효과적인 투여량은 0.01 내지 100 mg/kg/일이다. 일반적으로, MTP/Apo B 분비 억제제의 효과적인 투여량은 0.01 내지 100 mg/kg/일이다.
본 발명의 화합물은 일반적으로 1 종 이상의 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 비히클, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 경구, 비경구, 직장 또는 경피 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다.
경구 투여를 위해, 제약 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐, 분말 등의 형태를 취할 수 있다. 시트르산나트륨, 탄산 칼슘 및 인산칼슘과 같은 다양한 부형제를 포함하는 정제가 전분 및 바람직하게 감자 또는 타피오카 전분 및 특정 착물 실리케이트와 같은 다양한 붕괴제 및 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아라비아 고무와 같은 결합제와 함께 사용된다. 또한, 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석과 같은 윤활제는 종종 정제화 목적에 매우 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용되고, 이와 관련하여 바람직한 물질은 또한 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 뿐만 아니라 락토오스 또는 유당을 포함한다. 바람직한 제제는 연질 젤라틴 캡슐 중의 오일, 예를 들어 올리브 오일, 미글리올 ™ (Miglyol) 또는 캡뮬 ™ (Capmul) 중 용액 또는 현탁액이다. 적절한 경우 항산화제가 장기간의 분해를 방지하기 위해 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위해 수성 현탁액 및(또는) 엘릭시르 (elixir)가 요구되는 경우, 본 발명의 화합물을 다양한 감미제, 풍미제, 착색제, 유화제 및(또는) 현탁제 뿐만 아니라 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 다양한 조합물과 조합할 수 있다.
비경구 투여 목적을 위해, 상응하는 수용성 염의 살균 수용액 뿐만 아니라 참기름 또는 땅콩 오일 또는 수성 프로필렌 글리콜중 용액을 사용할 수 있다. 이러한 수용액은 적합하게 완충될 수 있고, 필요한 경우, 액체 희석제를 우선 충분한 염수 또는 글루코오스로 등장성으로 만들 수 있다. 이러한 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복막내 주입 목적에 적합하다. 이러한 면에서, 사용된 멸균 수용성 매질은 모두 당업계에 잘 공지된 표준 기술에 의해 쉽게 얻을 수 있다.
경피 (예, 국소) 투여 목적을 위해, 희석 멸균 수성 또는 부분적으로 수성인 용액 (보통 약 0.1 내지 5 % 농도), 다르게는 상기 비경구 용액과 유사한 용액이 제조된다.
특정량의 활성 성분이 있는 다양한 제약 조성물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 본원의 개시에 의해 명백할 것이다. 예를 들어, 제약 조성물의 제조 방법은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15 th Edition (1975)]을 참조한다.
본 발명에 따른 제약 조성물은 0.1 % 내지 95 %, 바람직하게 1 % 내지 70 %의 본 발명의 화합물(들)을 함유할 수 있다. 임의의 경우에, 투여하고자 하는 조성물 또는 제제는 치료하고자 하는 환자의 아테롬성 경화증과 같은 질병/상태를 치료하는데 효과적인 양으로 본 발명에 따른 화합물(들)의 양을 함유할 것이다.
본 발명은 개별적으로 투여될 수 있는 활성 성분의 조합물을 사용하여 본원에 기재된 질병/상태를 치료하는 면을 갖고, 본 발명은 또한 개별적인 제약 조성물을 키트 형태로 조합하는 것에 관한 것이다. 이러한 키트는 두 개의 개별적인 제약 조성물 (화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 이러한 화합물 및 전구약물의 염, 및 상기 기재된 바와 같은 제2 화합물)을 포함한다. 이러한 키트는 개별적인 조성물을 함유하는 콘테이너, 분리된 병 또는 분리된 호일 패킷과 같은 수단을 포함한다. 전형적으로, 키트는 개별 성분의 투여에 대한 사용법을 함유한다. 키트 형태는 개별 성분이 바람직하게 상이한 투여 형태 (예, 경구 및 비경구)로 투여되고 상이한 투여량 간격으로 투여될 경우, 또는 조합물의 개별 성분의 적정이 의사 의 처방에 의해 바람직할 경우 특히 유리하다.
이러한 키트의 예는 소위 블리스터 포장이 있다. 블리스터 포장은 포장 산업에 잘 공지되어 있고, 제약 단위 투여 형태 (정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용되고 있다. 블리스터 포장은 일반적으로 바람직하게 투명 플라스틱 물질의 호일로 덮여진 비교적 뻣뻣한 시트 물질로 구성된다. 포장 공정 동안에, 오목한 곳이 플라스틱 호일에 형성된다. 오목한 곳은 포장하고자 하는 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 갖는다. 다음으로, 정제 또는 캡슐을 오목한 곳에 배치하고, 비교적 뻣뻣한 시트 물질을 플라스틱 호일에 대해 오목한 곳이 형성된 방향과 반대의 호일면으로 향하도록 밀봉한다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 오목한 곳에 밀봉된다. 바람직하게 시트의 강도는 블리스터 포장으로부터 손으로 오목한 곳에 압력을 가하여 오목한 곳의 위치의 시트중에 구멍이 형성되도록 하여 정제 및 캡슐을 꺼낼 수 있는 정도이다. 정제 및 캡슐을 이러한 구멍에 의해 꺼낼 수 있다.
특정한 정제 또는 캡슐을 섭취해야 하는 양생법의 일수에 상응하는 수를 정제 및 캡슐 옆에 예를 들면 숫자 형태의 기억 장치를 키트에 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 기억 장치의 또다른 예는 카드에 예를 들어 "제1주, 월요일, 화요일,...등...제2주, 월요일, 화요일,...등..."과 같이 달력을 인쇄한 것이다. 기억 장치의 다른 변화물들은 쉽게 알 것이다. "1일 투여량"은 정해진 날에 투여해야 하는 1개의 정제 또는 캡슐 또는 몇 개의 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 화학식 I 화합물의 1일 투여량은 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있는 반면, 제2 화합 물의 1일 투여량은 몇몇 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있고, 그 반대일 수 있다. 기억 장치는 이를 반영해야 한다.
본 발명의 또다른 특정 실시태양에서, 사용하고자 하는 순서대로 1회에 1회분 매일 투약량을 분배하기 위해 고안된 디스펜서가 제공된다. 바람직하게 디스펜서는 기억-장치가 장착되어 양생법에 따라 더욱 용이하게 한다. 이러한 기억-장치의 예에는 분배된 1일 투여량의 수를 표시하는 기계적인 카운터가 있다. 이러한 기억-장치의 또다른 예에는 액정 판독기 또는 청각적인 신호기 (예를 들어 마지막 1일 투여량을 투여한 날짜를 판독하고(하거나) 투여해야 하는 다음 투여량을 신호해줌)와 짝지어진 배터리-동력 마이크로칩 기억 장치이다.
단독 또는 각각 다른 것 또는 다른 화합물과 조합된 본 발명의 화합물은 일반적으로 통상의 제제로 투여된다. 하기 제제 실시예들은 단지 예시적이고 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

하기 제제에서, "활성 성분"은 본 발명의 화합물을 의미한다.
제제 1: 젤라틴 캡슐
경질 젤라틴 캡슐을 하기를 사용하여 제조한다.

성분	양 (mg/캡슐)
활성 성분	0.25-100
전분, NF	0-650
전분 유동성 분말	0-50
실리콘 유체 350 센티스토크	0-15

정제 제제를 하기 성분을 사용하여 제조한다.
제제 2: 정제

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	0.25-100
셀룰로오스, 미소결정질	200-650
이산화규소, 열분해법	10-650
스테아르산	5-15

성분을 블렌딩하고 압축하여 정제를 형성한다.
다르게는 각각 0.25 내지 100 mg의 활성 성분을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조한다.
제제 3: 정제

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	0.25-100
전분	45
셀룰로오스, 미소결정질	35
폴리비닐피롤리돈 (물 중 10 % 용액)	4
나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스	4.5
스테아르산 마그네슘	0.5
활석	1

활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 No. 45 메시 U.S. 체를 통해 통과시키고 완전히 혼합한다. 얻어진 분말과 폴리비닐피롤리돈의 용액을 혼합하고 이를 No. 14 메시 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 이렇게 제조된 과립을 50 내지 60 °C에서 건조시키고 No. 18 메시 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 이어서 No. 60 메시 U.S. 체를 통해 미리 통과시킨 나트륨 카르복시메틸 전분, 스테아르산 마그네슘 및 활석을 과립에 첨가하여 혼합한 후 이를 타정기에서 압축하여 정제를 얻는다.
5 ml 투여량 당 각각 0.25 내지 100 mg의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 하기와 같이 제조한다.
제제 4: 현탁액

성분	양 (mg/5 ml)
활성 성분	0.25-100 mg
나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스	50 mg
시럽	1.25 mg
벤조산 용액	0.10 mg
향미료	q.v.
색소	q.v.
정제수	5 ml

활성 성분을 No. 45 메시 U.S. 체를 통해 통과시키고 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 및 시럽과 혼합하여 매끄러운 페이스트를 형성한다. 벤조산 용액, 향미료 및 색소를 약간의 물로 희석하고 교반하면서 첨가한다. 이어서 충분한 물을 첨가하여 필요한 부피로 제조한다.
하기 성분을 함유하는 에어로졸 용액을 제조한다.
제제 5: 에어로졸

성분	양 (중량%)
활성 성분	0.25
에탄올	25.75
프로펠란트 22 (클로로플루오로메탄)	70.00

활성 성분을 에탄올과 혼합하고 혼합물을 프로펠란트 22의 일부에 첨가하고 30 ℃로 냉각하여 충전 장치로 옮긴다. 이어서 필요량을 강철 용기에 공급하고 잔류하는 프로펠란트로 희석한다. 이어서 밸브 장치를 용기에 장치한다.
좌약을 하기와 같이 제조한다.
제제 6: 좌약

성분	양 (mg/좌약)
활성 성분	250
포화 지방산 글리세리드	2,000

활성 성분을 No. 60 메시 U.S. 체를 통해 통과시키고 최소 필요한 열을 사용하여 미리 용융된 포화 지방산 글리세리드에 현탁시킨다. 이어서 혼합물을 명목상 2 g 용량의 좌약 주형에 붓고 냉각시킨다.
정맥내 제제를 하기와 같이 제조한다.
제제 7: 정맥내 용액

성분	양
1 % 에탄올 중 활성 성분	20 mg
인트라리피드 ™ (Intralipid) 에멀션	1,000 ml

상기 성분의 용액을 환자의 정맥내로 약 1 ml/분의 속도로 투여한다.
연질 젤라틴 캡슐을 하기를 사용하여 제조한다.
제제 8: 오일 제제가 있는 연질 젤라틴 캡슐

성분	양 (mg/캡슐)
활성 성분	10-500
올리브 오일 또는 미글리올 ™ (Miglyol) 오일	500-1000

상기 활성 성분은 또한 약품의 배합물일 수 있다.
일반적인 실험 과정
NMR 스펙트럼을 배리안 (Varian) XL-300 (캘리포니아주 팔로 알토에 소재하는 배리안 코. (Varian Co.)), 브루커 (Bruker) AM-300 분광계 (메사추세츠주 빌레리카 소재의 부루커 코. (Bruker Co.)) 또는 배리안 유니티 (Varian Unity) 400상에서 약 23 ℃하에 양자에 대해 300 MHz 및 탄소 핵에 대해 75.4 mHz에서 기록하였다. 화학적 이동을 테트라메틸실란으로부터 아래쪽으로의 ppm으로 표현하였다. 피크 형태를 하기와 같이 표시하였다: s, 단일피크; d, 이중피크; t, 삼중피크; q, 사중피크; m, 다중피크; bs=넓은 단일피크. 교환될 수 있다고 명시된 공명은 샘플을 몇 방울의 D_2O와 동일한 용매 중에서 진탕시킨 별도의 NMR 시험에서 나타나지 않았다. 대기압 화학적 이온화 (APCI) 질량 스펙트럼을 피손즈 플랫폼 (Fisons Platform) II 분광계에서 얻었다. 화학적 이온화 질량 스펙트럼을 휴렛 팩커드 (Hewlett-Packard) 5989 장치 (캘리포니아주 팔로 알토 소재의 휴렛팩커드 코.)에서 얻었다 (암모니아 이온화, PBMS). 염소 또는 브롬-함유 이온의 강도가 기재되는 경우, 예상 강도비 ($^{35}Cl/^{37}Cl$-함유 이온에 대해 약 3:1 및 $^{79}Br/^{81}Br$-함유 이온에 대해 1:1)를 얻었고 단지 저질량 이온의 강도가 제공된다.
컬럼 크로마토그래피는 베이커 실리카 겔 (40 ㎛) (뉴저지주 필립스버그 소재의 J. T. 베이커) 또는 실리카겔 60 (뉴저지주 깁스타운 소재의 EM 사이언시즈 (Sciences))을 사용하여 수행하였다. 방사성 크로마토그래피를 크로마트론

(Chromatron) (모델 7924T, 해리슨 리서치 (Harrison Research))을 사용하여 수행하였다. 달리 명기되지 않는한, 상업원으로부터 얻은 시약을 사용하였다. 반응 용매로서 사용된 디메틸 포름아미드, 2-프로판올, 테트라히드로푸란 및 디클로로메탄은 알드리치 케미칼 캄파니 (Aldrich Chemical Company) (위스콘신주 밀워키 소재)로부터 공급된 무수 등급이었다. 미량 분석을 뉴욕주 우드사이드 소재의 슈와르쯔코프 마이크로애널리티칼 래보래토리 (Schwarzkopf Microanalytical Laboratory)에 의해 수행하였다. 용어 "농축" 및 "증발"은 물 흡인 압력하 45 ℃ 미만의 조 온도의 회전식 증발기 중에서의 용매의 제거를 의미한다. "0 내지 20 ℃" 또는 "0 내지 25 ℃"에서 수행되는 반응은 절연 빙조 중에서 용기를 초기 냉각하여 몇 시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하여 수행하였다. 약어 "min"및 "h"는 각각 "분" 및 "시간"을 나타낸다.

실시예

<실시예 1A 및 실시예 1B>

시스-(2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-시클로펜타[g]퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 및 시스-(2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-시클로펜타[f]퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르

인단-5-일아민 (1.5 g, 11.3 mmol)을 무수 디클로로메탄 (50 mL)중에 용해하였다. 황산나트륨 (1.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 -25 ℃로 냉각하였다. 아세트알데히드 (0.63 mL, 11.3 mmol)을 첨가하고 반응물을 -25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체 황산나트륨 여과하고 여액에 -25 ℃에서 0-벤질-N-비닐 카바메이트 (2.0 g, 1 1.3 mmol)에 이어 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (0.14 mL, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -25 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 30 분에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축하고 조생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 800 mg의 시스-(2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-시클로펜타[g]퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.5 (q, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.4 (m, 5H); 및 260 mg의 시스-(2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-시클로펜타[f]퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.5 (q, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.4 (m, 5H)를 얻었다.

<실시예 1C>

시스-4-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르

무수 디클로로메탄 (50 mL)중 시스-(2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-lH-시클로펜타[g]퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 (실시예 1A) (2.0 g, 4.9 mmol)의 용액에 피리딘 (1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 에틸 클로로포르메이트 (1.0 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30 분 동안에 이어 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25 mL의 2N HCl로 2회 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘상에 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 15% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물 (500 mg)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.1 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 4.2 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (m, 5H).

<실시예 1D>

시스-4-아미노-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르

시스-4-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로시클로펜타[g]퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 1C) (500 mg), 10% 탄소상 팔라듐 (150 mg), 및 에탄올-시클로헥센 (1:1, 50 mL)의 혼합물을 환류하에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 셀라이트 (R) 을 통해 여과하고 진공에 서 농축하였다. 5% 메탄올/에틸 아세테이트를 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물 (350 mg)을 얻었다. MS m/z 258 (M^{+}-16); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (dd, 1H), 7.2 (s, 2H).

<실시예 1E>

시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르

무수 1,2-디클로로에탄 (50 mL) 중 시스-4-아미노-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 1D) (0.35 g, 1.28 mmol)의 용액에 아세트산 (0.073 mL, 1.28 mmol)에 이어 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (0.21 mL, 1.28 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (0.406 g, 1.92 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고 1N NaOH로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘상에 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 10% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로서 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (약 300 mg)을 얻었다. ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.6 (m, 1H), 3.6 (dd, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, 2H).

<실시예 2>

4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르

디클로로메탄 (2.5 mL) 중 시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 1E) (50 mg, 0.1 mmol) 및 피리딘 (0.15 mL, 1.85 mmol)의 용액에 염화아세틸 (0.2 mL, 2.8 mmol)를 시린지에 의해 첨가하면서 빙수조중에서 냉각하였다. 실온에서 밤새 교

반한 후, 혼합물을 2N HCl로 세척하고 황산 마그네슘상에 건조하고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 20 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS m/z 542.5 (M^+); ^{1}H NMR δ 1.1 (d, 3H), 2.3 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.3 (s, 1H).

<실시예 3A>

프로필리덴-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아민

얼음/물 조 중에서 냉각된 100 mL의 디클로로메탄중 4-트리플루오로메틸아닐린 (3.3 g, 20.5 mmol) 및 트리에틸아민 (8.3 g, 83 mmol)의 용액에 사염화티타늄 (디클로메탄중 1.OM 용액 11.4 mL, 11.4 mmol)을 천천히 첨가하였다. 25 분 후, 프로피온알데히드 (1.8 g, 25.6 mmol)을 디클로로메탄중에 용액으로서 천천히 첨가하였다. 얼음/물 조 중에서 1 시간 동안 더 교반한 후, 탄산칼륨 수용액을 첨가하였다 (약 100 mL의 1M 용액). 유기상을 분리하고, 황산 마그네슘상에 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 조 표제 생성물을 얻었고, 이를 더 정제하지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H), 2.5 (dq, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.84 (t, 1H, J = 4.4 Hz).

<실시예 3B>

시스-(2-에틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르

실시예 3A로부터의 조 프로필리덴-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아민 및 0-벤질-N-비닐 카바메이트 (3.1 g, 17.4 mmol)을 200 mL의 디클로로메탄중에서 합하고, 혼합물에 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트 (0.25 g, 1.7 mmol)을 첨가하면서 얼음/물 조 중에서 냉각하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 약 50 mL로 농축하고, 용리액으로서 50% 디클로로메탄/헥산을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 직접 정제하여 2.5 g의 표제 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDC1_3$) δ 0.96 (t, 3H), 1.42 (q, 1H), 1.53 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.05 (s, 1H). 4.88 (d, 1H), 5.00, (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.38 (m, 6H).

<실시예 3C>

시스-4-벤질옥시카르보닐아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르

디클로로메탄 (1 L) 중 시스-(2-에틸-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 (실시예 3B) (37.0 g, 97.9 mmol) 및 피리딘 (23.2 g, 293.7 mmol)의 용액에 에틸 클로로포르메이트 (37.2 g, 342.6 mmol)을 천천히 첨가하면서 얼음/물 조 중에서 냉각하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물에 1 M 수산화칼륨 용액을 첨가하여 반응을 켄칭하면서 얼음/물 조 중에서 냉각하였다. 유기상을 2M 염산 용액으로 2회 세척하고, 황산 마그네슘상에 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 조생성물을 얻었고, 10-15% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로서 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 이를 정제하여 40 g의 표제 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDC1_3$) δ 0.83 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.4-1.6 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 8H).

<실시예 3D>

시스-4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르

시클로헥산 및 에탄올 각각 150 ml 중 시스-4-벤질옥시카르보닐아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 3C) (18.0 g, 40 mmol)의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 (10.0 g, 50 중량% 물)으로 처리하였다. 환류하에서 1 시간 동안 가열한 후, 냉각된 혼합물을 셀라이트 (R) 을 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 조생성물을 얻었고, 이를 25-50% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로서 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 8.8 g의 표제 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDC1_3$) δ 0.83 (t, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.69 (s, 1H).

<실시예 3E>

시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르

시스-4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 3D) (8.8 g, 27.8 mmol)의 용액을 아세트산 (5.0 g, 83.5 mmol), 3,5-비스-트리플루오로메틸-벤즈알데히드 (6.74 g, 27.8 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (29.5 g, 139.2 mmol)로 연속하여 처리하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 500 mL의 1 M 수산화칼륨과 합하고, 수성층을 디클로로메탄 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산 마그네슘상에 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 조생성물을 얻었고, 이를 용리액으로서 5-10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 13.8 g의 표제 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.85 (t, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (s, 2H).

<실시예 3F>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르

20 mL의 포름산중 시스-4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 3E) (2.0 g, 3.65 mmol)의 용액을 아세트산 무수물 (11.29 g, 111 mmol) 및 포름산나트륨 (1.25 g, 18.5 mmol)로 처리하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기상을 황산 마그네슘상에 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 조생성물을 얻었고, 이를 10-15% 에틸 아세테이트/헥산을 용리액으로서 사용한 실라카겔 크로마토그래피로 정제하여 1.8 g의 표제 생성물을 얻었다. MS m/z 571.2 (M^+ +1); ^{1}H NMR (포름아미드 회전 이성질체의 약 5:1 혼합물,

CDCl $_3$) δ 0.75 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.6-1.75 (M, 2H), 2.3 (bm, 1H), 4.15-4.3 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.5-4.7 (bm, 1H), 4.8-5.8 (bm, 2H), 7.14 및 7.08 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.80 및 7.86 (s, 1H), 8.47 및 8.62 (s, 1H).

적절하다면, 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 1A-2 또는 3A-3F에 대해 기재된 반응 순서와 유사한 조건으로 실시예 4-49D를 제조하였다.

<실시예 4>

시스-4-(벤질-포르밀-아미노)-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 413 (M $^+$ +1), 430 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDCl $_3$) δ 8.40 (포르밀-H, s, 1H), 1.18 (C2-Me, d, 3H, J = 6.2 Hz).

<실시예 5>

시스-4-(벤질-트리플루오로메탄술포닐-아미노)-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 518 (M $^+$ +2); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 6.81 (C5, s, 1H), 4.61 (m, 1H).

<실시예 6>

시스-4-(l-벤질-3-메틸-티오우레이도)-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 458 (M $^+$ +1), 475 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 7.08 (C8, s, 1H), 6.35 (C5, s, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H).

<실시예 7>

시스-4-{벤질-[(4-클로로-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 555 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 6.33 (C5, s, 1H), 5.32 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.42 (s, 2H).

<실시예 8>

시스-4-{벤질-[(3-클로로-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드 로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 555 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 6.39 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, J = 15.7 Hz).

<실시예 9>

시스-4-{벤질-[(3-브로모-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 581 (M $^+$ +1), ^{1}H NMR (CDCl $_3$) δ6.32 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.43 (s, 2H).

<실시예 10>

시스-4-{벤질-[(3-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 571 (M $^+$ +1), 588 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDCl $_3$) δ 6.33 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.42 (s, 2H).

<실시예 11>

시스-4-{벤질-[(3-니트로-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 548 (M $^+$ +1), 565 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 6.35 (C5, s, 1H), 5.32 (d, 1H, J = 15.7 Hz).

<실시예 12>

시스-4-{벤질-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시- 2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 657 (M $^+$ +19); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ6.35 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 3.42 (s, 2H).

<실시예 13>

시스-4-{벤질-[(2-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 571 (M $^+$ +1), 588 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDCl $_3$) δ 6.48 (C5, s, 1H), 5.35 (d, 1H, J = 15.7 Hz).

<실시예 14>

시스-4-{벤질-[(2-클로로-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 537 (M $^+$ +1), 554 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ6.43 (C5, s, 1H), 3.65 (s, 2H).

<실시예 15>

시스-4-{벤질-[(4-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 571 (M $^+$ +1), 588 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDCl $_3$) δ 6.30 (C5, s, IH), 5.33 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.30 (s, 2H).

<실시예 16>

시스-4-{벤질-[(4-니트로-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 548 (M $^+$ +1), 565 (M $^+$ +18); ^{1}H NMR (CDC1 $_3$) δ 6.34 (C5, s, 1H), 5.34 (d, 1H, J = 15.5 Hz).

<실시예 17>

시스-4-{[(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-메틸-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 563 (M $^+$ +1); ^{1}H NMR (CDCl $_3$) δ 2.84 (s, 3H), 7.0 (s, 1H).

<실시예 18>
시스-4-{벤질-[(2,3,6-트리클로로-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 605 (M^+), 624 (M^++19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.46-7.21 (m, 1 OH), 5.39 (d, I H, J = 15.7 Hz).
<실시예 19>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메탄술포닐-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸- 3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 617 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.07 (CS, s, 1H), 6.61 (C5, s, 1H), 3.02 (s, 3H).
<실시예 20>
시스-4-{(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-아미노}-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 793 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.23 (C5, s, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H).
<실시예 21>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸- 3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 549 (M^++1), 566 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.42 (포르밀, s, 1H), 6.38 (C5, s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
<실시예 22>
시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 610 (M^+), 628 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 5.52 (d, 1H, J = 16.3 Hz).
<실시예 23>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-트리플루오로아세틸-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스 테르. MS m/z 666 (M^++ 2), 683 (M^++19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.13 (s, 1H), 5.36 (d, 1H, J = 15.9 Hz).
<실시예 24>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카르보닐아세틸-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 620 (M^+), 638 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.41 (C5, s, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 16.5 Hz).
<실시예 25>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-트리플루오로아세틸-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 617 (M^++1), 634 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.13 (C8, s, 3H), 6.34 (C6, d, 1H).
<실시예 26>
시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 563 (M^++ 1), 580 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12 (C8, s, 1H), 6.38 (C8, s, 1H), 2.30 (C4-아세틸, s, 3H).
<실시예 27>
시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 560 (M^++NH4); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).
<실시예 28>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-시아노-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 563 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.08 (C8, s, 1H), 6.78 (C5, s, 1H).
<실시예 29>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 597 (M^++1), 614 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.51 (s, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 6H).
<실시예 30>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메탄술포닐-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 648 (M^++2), 665 (M^++19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.01 (s, 3H), 4.43 (d, 1H, J = 16.8 Hz).
<실시예 31>
시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 610.9 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.24-2.32 (m, 4H), 3.99 (d. 1H, J = 16.0 Hz), 5.52 (d, 1H, J = 16.0 Hz).
<실시예 32>
시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.7 (s, 1H).
<실시예 33>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.7 (s, 2H).

<실시예 34>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르. MS M/z 624.9 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

<실시예 35>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 624.9 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (dd, 6H), 2.2 (s, 3H), 4.4 (q, 1H), 7.1 (s, 1H).

<실시예 36>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.2 (s, 3H). 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

<실시예 37>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 611.2 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.2 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 7.1 (s, 1H).

<실시예 38>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 585.3 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.6 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

<실시예 39>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 558 (M^+ +2), 575 (M^+ +19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 아미드 회전 이성질체 A 및 B의 4:1 혼합물. 회전 이성질체 A δ 7.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). 회전 이성질체 B δ 7.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

<실시예 40>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르. MS m/z 598 (M^+ +2), 615 (M^+ +19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 아미드 회전 이성질체 A 및 B의 5:1 혼합물. 회전 이성질체 A δ 8.46 (s, 1H). 회전 이성질체 B δ8.61 (s, 1H).

<실시예 41>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르. MS m/z 612 (M^+ +2), 629 (M^+ +19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 5,51 (d, 1H, J = 16.1Hz), 7.14 (s, 1H).

<실시예 42>

시스-4-(벤질-메탄술포닐-아미노)-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 462 (M^+), 480 (M^+ +18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.70 (C5, s, 1H), 2.87 (술포닐-Me, s, 3H).

<실시예 43>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르. MS m/z 569.1 (M^+ -t-Bu); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3 (s, 9H), 2.3 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).

<실시예 44>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 598 (M^+ +2), 614 (M^+ +18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.00 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 5.52 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.14 (s, 1H).

<실시예 45>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 583 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 아미드 회전 이성질체 A 및 B의 5.5: 1 혼합물. 회전 이성 질체 A δ 8.47 (s, 1H). 회전 이성질체 B δ 8.61 (s, 1H).

<실시예 46>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 599.1 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.7 (t, 3H), 1.3 (dd, 6H), 2.3 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.7 (s, 2H).

<실시예 47>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 585.1 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.7 (t, 3H), 1.3 (dd, 6H), 7.1 (s, 1H), 8.5 (,s, 1H).

<실시예 48>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 571.1 (M^++1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3 (m, 9H), 5.0 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

<실시예 49A>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 tert-부틸 에스테르. MS m/z 511 (M^+-CO2t-Bu); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.5 (m, 9H), 1.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 8.5 (s, 1H).

<실시예 49B>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 571 (M+1 $^+$); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 회전 이성질체의 약 1:3 혼합물, δ2.22 및 2.26 (s, 3H), 6.99 및 7.10 (s, 1H).

<실시예 49C>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 571 (M+1 $^+$); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 회전 이성질체의 약 1:6 혼합물. δ 1.17 및 1.22 (d, 3H), 7.05 및 7.14 (s, 1H), 8.61 및 8.47 (s, 1H).

<실시예 49D>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 571 (M+1 $^+$); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 회전 이성질체의 약 1:4 혼합물. δ 1.16 및 1.20 (d, 3H), 2.24 및 2.30 (s, 3H), 7.05 및7.12 (s, 1H).

<실시예 50A>

시스-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-클로로카르보닐-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르.

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 3A-3E 과정과 유사한 방법으로 제조됨)(146 mg, 0.28 mmol)을 톨루엔 (3.9 mmol) 중 1.93 M 포스겐 용액 2 mL에 용해하였다. 1.5 시간 동안 환류하에서 가열한 후, 샘플을 진공에서 농축하여 표제 생성물 (125 mg, 76%)을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2-1.6 (m, 7H), 2.2-2.4 (m, IH), 4.2-4.6 (m, 4H), 5.2-5.15 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.5-7.9 (m, 5H).

<실시예 50B>

시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르.

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-클로로카르보닐-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 50A) (125 mg)을 디클로로메탄 (4 mL)에 용해하고, 기체 암모니아를 용액에 농축하면서 빙수조에서 냉각하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 10 mL 의 1 N HCl로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 10 mL의 포화 중탄산나트륨, 10 mL의 염수로 세척하고, 황산나트륨상에 건조하 고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 용리액으로서 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물 (0.091 g, 76%)을 얻었다. MS m/z 563 (M^++1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.18 (Me, d, 3H, J = 5.9 Hz), 1.2-1.4 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 3H), 4.3-4,5 (m, 1H), 4.9 (bs, 2H), 5.0-5.3 (m, 3H), 7.20 (C5, s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).

실시예 50A 및 50B에서 사용된 반응 순서와 유사한 방법으로 적절한 출발 물질로부터 실시예 51-76을 얻었다.

<실시예 51>

시스-4-(1-벤질-3,3-디메틸-우레이도)-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 456 (M^++1), 473 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05 (C8, s, 1H), 2.81 (요소-Me, S, 6H).

<실시예 52>

시스-4-(벤질-메틸술파닐카르보닐-아미노)-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 459 (M^++1), 476 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.05 (C8, s, 1H), 2.41 (Me-술포닐 카르보닐, s, 3H).

<실시예 53>

시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4- 디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 564 (M^++1), 581 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.46 (C5, s, 1H), 5.18 (d, 1H, J = 16.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

<실시예 54>

시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-메틸-7-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 572 (M^++1), 589 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (s, 2H), 1.31-1.27 (m, 3H).

<실시예 55>

시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸술파닐카르보닐-아미노]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 574 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.4 (s, 3H), 6.8 (br, 1H), 7.3 (s, l H), 7.7 (s, 2H).

<실시예 56>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 543 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 6.9 (s, 1H), 7.4 (s, 1H).
<실시예 57>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(2-옥소-피롤리딘-1-카르보닐)-아미노]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 629 (M^++NH4); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 51.3(t, 3H),2.1(m, 1H),6.9(br, 1H),7.3(s, 1H), 7.9 (br, 2H).
<실시예 58>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-우레이도]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 557.1 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1-1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).
<실시예 59>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3,3-디메틸-우레이도]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 2H), 1.3 (t, 3H), 2.4 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.8 (d, 3H).
<실시예 60>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(4,5-디히드로-티아졸-2-일)-우레이도]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에 스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, 2H).
<실시예 61>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-티아졸-2-일-우레이도]-2-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.3 (s, 1H).
<실시예 62>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-6-클로로-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 537 (M^+), 554 (M^++17); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.96 (C5, s, 1H), 1.13 (Me, d, 3H, J = 6.0 Hz).
<실시예 63>
시스-9-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-7-메틸-1,2,3,7,8,9-헥사히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 543.2 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.2 (m, 1H), 7.15 (q, 2H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).
<실시예 64>
시스-9-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-우레이도]-7-메틸- 1,2,3,7,8,9-헥사히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 557.3 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 2.0 (m, 2H), 7.2 (q, 2H), 7.7 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).
<실시예 65>
시스-9-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸술파닐카르보닐-아미노]-7-메틸-1,2,3,7,8,9-헥사히드로-6-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-6-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 592 (M^++NH4); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 7.1 (d. 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (s, 2H).
<실시예 66>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.4 (m, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 6.9 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).
<실시예 67>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-메틸-우레이도]-2-시클로프로필-2,3,4,6,7,8-헥사히드로-시클로펜타[g]퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.4 (m, 3H), 2.8 (d, 3H), 6.9 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).
<실시예 68>
시스-6-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-8-메틸-1,2,3,6,7,8-헥사히드로-9-아자-시클로펜타[a]나프탈렌-9-카르복실산 에틸 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1 (d, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.8 (s, 1H).
<실시예 69>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메톡시-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르. MS m/z 614.3 (M^++1), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.85 (s, 1H).
<실시예 70>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 612 (M^++1), 629 (M^++18); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41-1.33 (m, 6H), 4.18 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.55-4.65 (bs, 2H, -CONH2). 5.18 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 7.85 (s,

3H).
<실시예 71>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸술파닐카르보닐-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스 테르. MS m/z 642 (M^+), 659 (M^+ +17); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.43 (s, 3H), 7.12 (s, 1H).
<실시예 72>
시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(O-메틸)-히드록사밀카르보닐-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르. MS m/z 643 (M^+ +2), 660 (M^+ +19); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H), 7.17 (s, 1H).
<실시예 73>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.1 (dd, 6H), 3.1 (s, 3H), 7.1 (s, 1H).
<실시예 74>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에스테르. MS m/z 602.2 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).
<실시예 75>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르. MS m/z 616.2 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.8 (s, 3H).
<실시예 76>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로부틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르. MS m/z 626.1 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (m, 3H), 4.1 tm, 4H), 7.5 (s, 2H), 7.8 (s, 3H).
<실시예 77>
시스-4-[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르.
1.5 ml 무수 디클로로메탄 중 시스-4-아미노-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르 (150 mg, 0.50 mmol) 및 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐아세트산 (138 mg, 0.51 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (192 mg, 0.66 mmol)을 첨가하고, 얻은 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 50 ml 에틸 아세테이트로 희석하고 0.1 N HCl (2 x 10 mL), 0.1 NaOH (2 x 10 mL) 및 염수 (1 x 10 mL)로 세척하였다. 유기상을 ($MgSO_4$)로 건조하고, 여과하고 농축하여 잔류물을 20:1 헥산:에틸 아세테이트를 사 용하여 크로마토그래피하였다. 표제 화합물을 합한 분획물 (129 mg, 46%)로부터 결정화하였다. mp 157-9 ℃ MS m/z 549 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ δ1.07 (d, 3H), 7.70-7.78 (m, 3H).
<실시예 78 및 실시예 79>
시스-4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-3-(2-클로로-에틸)-우레이도]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 및 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-(4,5-디히드로-옥사졸-2-일)-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르.
테트라히드로푸란 (1 mL) 중 시스-4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-6,7-디메톡시-2-메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-l-카르복실산 에틸 에스테르의 용액 (105 mg, 0.20 mmol)의 용액에 2-클로로에틸 이소시아네이트를 첨가하면서 빙수조에서 냉각하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 질소 스트림하에서 증발시켰다. 잔류물을 물 (4 mL)와 합하고 환류하에서 가열하였다. 4 시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 진한 수산화암모늄 수용액을 사용하여 염기성으로 만들고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 세척하고, 황산나트륨상에 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 얻어진 물질을 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 37 mg의 실시예 78의 표제 생성물을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.5- 3.8 (m, 5H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.8-5.2 (m, 3H), 6.45 (C5, s, 1H), 7.13 (C8, s, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H). 헥산중 30-70% 에틸 아세테이트로 계속 용리하여 7 mg의 실시예 79의 표제 생성물을 얻었다. MS m/z 591 (M^+ +1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.5 (m, 6H), 4.8-5.3 (m, 2H), 6.5 (C5, s, 1H), 7.1 (C8, s, 1H), 7.77.8 (m,3H).
본원에 기재된 방법을 사용하여 표시된 상응 라세미체 또는 그의 합성 중간체를 분할함으로써 실시예 80 내지 95를 광학적으로 풍부한 형태로 제조하였다.
<실시예 80>
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르
실시예 29.
<실시예 81>
[2S,4S] 4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르

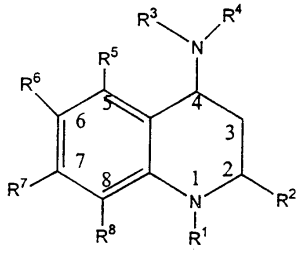
실시예 70.
<실시예 82>
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르
실시예 31.
<실시예 83>
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
실시예 38.
<실시예 84>
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르
실시예 40.
<실시예 85>
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르
실시예 41.
<실시예 86>
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
실시예 42.
<실시예 87>
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
실시예 43.
<실시예 88>
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
실시예 44.
<실시예 89>
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
실시예 45.
<실시예 90>
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르.
실시예 46.
<실시예 91>
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르
실시예 47
<실시예 92>
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르
실시예 48.
<실시예 93>
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
실시예 49B.
<실시예 94>
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르
실시예 49C.
<실시예 95>
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸ㄹ-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르
실시예 49D

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 W-Y이고,

W는 카르보닐이고,

Y는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬 치환기는 히드록시 또는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^2 는 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_2)알킬옥시메틸렌 또는 (C_3-C_5)시클로알킬이고,

R^3 는 수소 또는 Q-V이고,

Q는 (C_1-C_4)알킬이고, V는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고,

상기 V 고리는 독립적으로 할로, (C_1-C_6)알킬, 히드록시, (C_1-C_6)알콕시, 니트로, 시아노 또는 옥소로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬 치환기는 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^4 는 시아노, 포르밀, W^1Q^1 또는 V^2 이고,

W^1 은 카르보닐, 티오카르보닐, SO 또는 SO_2 이고,

Q^1 은 (C_1-C_2)알킬 또는 아미노이고,

V^2 는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화인 5 내지 7원 고리이고, 상기 V^2 치환기는 할로 또는 (C_1-C_2)알킬로 치환될 수 있고,

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_3)알콕시 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 상기 (C_1-C_3)알콕시는 1 내지 7개의 불소를 가질 수 있고, 상기 (C_1-C_6)알킬은 1 내지 9개의 불소를 가질 수 있고,

R^5 및 R^8 은 H이고,

R^5 와 R^6, 또는 R^6 과 R^7 은 또한 함께 선택되어 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있는 부분 포화 또는 완전 불포화인 1개 이상의 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제1항에 있어서,

Q가 메틸이고,

V가 페닐 또는 피리디닐이고,

상기 V 고리는 독립적으로 할로, 니트로 또는 1 내지 5개의 불소를 가질 수 있는 (C_1-C_2)알킬로 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5.

제1항에 있어서,

[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테 르,

[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,

[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르, 또는

[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르인 화합물, 또는

이러한 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 6.

제1항에 있어서,

[2S,4S] 4-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-우레이도]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,

[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S]4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메톡시메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로 필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르, 또는
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르인 화합물, 또는
이러한 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 7.

제1항에 있어서,
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-포르밀-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르, 또는
[2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르인 화합물,
또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 8.

제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9.

제4항에 있어서,
Y가 n-프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 포르밀이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10.

제4항에 있어서,
Y가 tert-부틸이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11.

제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2 가 에틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,

R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12.

제4항에 있어서,
Y가 에틸이고,
R^2 가 메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13.

제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 카바모일이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14.

제4항에 있어서,
Y가 에틸이고,
R^2 가 에틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15.

제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2 가 메톡시메틸이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16.

제4항에 있어서,
Y가 n-프로필이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17.

제4항에 있어서,
Y가 에틸이고,
R^2 가 시클로프로필이고,
R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18.
제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2가 에틸이고,
R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4가 포르밀이고,
R^6이 트리플루오로메틸이고,
R^7이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19.
제4항에 있어서,
Y가 에틸이고,
R^2가 메틸이고,
R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4가 포르밀이고,
R^6이 트리플루오로메틸이고,
R^7이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20.
제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2가 시클로프로필이고,
R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4가 아세틸이고,
R^6이 트리플루오로메틸이고,
R^7이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21.
제4항에 있어서,
Y가 에틸이고,
R^2가 에틸이고,
R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4가 포르밀이고,
R^6이 트리플루오로메틸이고,
R^7이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22.
제4항에 있어서,
Y가 에틸이고,
R^2가 시클로프로필이고,
R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4가 포르밀이고,
R^6이 트리플루오로메틸이고,
R^7이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23.
제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2가 메틸이고,
R^3이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4가 포르밀이고,
R^6이 트리플루오로메틸이고,
R^7이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24.
제4항에 있어서,
Y가 이소프로필이고,
R^2가 메틸이고,

R^3 이 3,5-비스-트리플루오로메틸페닐메틸이고,
R^4 가 아세틸이고,
R^6 이 트리플루오로메틸이고,
R^7 이 H인 화합물,
또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

제1항에 있어서,
[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-시클로프로필-6-트리 플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르, 또는
[2S,4S] 4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르인 화합물,
또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 32.

[2R,4S] 4-아미노-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-메틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2R,4S] 4-아미노-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-아미노-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르,
[2S,4S] 4-아미노-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 프로필 에스테르,
[2S,4S] 4-아미노-2-시클로프로필-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 이소프로필 에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 화합물,
또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염.

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

청구항 51.

삭제

청구항 52.

삭제

청구항 53.

삭제

청구항 54.

삭제

청구항 55.

삭제

청구항 56.

삭제

청구항 57.

삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.

삭제

청구항 60.

삭제

청구항 61.

삭제