

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 513/08

(45) 공고일자 2005년12월21일
(11) 등록번호 10-0537976
(24) 등록일자 2005년12월14일

(21) 출원번호	10-2002-7011140	(65) 공개번호	10-2003-0005209
(22) 출원일자	2002년08월24일	(43) 공개일자	2003년01월17일
번역문 제출일자	2002년08월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB2001/000153	(87) 국제공개번호	WO 2001/62736
국제출원일자	2001년02월08일	국제공개일자	2001년08월30일

(81) 지정국

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

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

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

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

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

(30) 우선권주장 09/514,002 2000년02월25일 미국(US)

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

(72) 발명자 브룩스, 페이지, 로엔, 팔머
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리써치앤드 디벨롭먼트

코예, 조탐, 와드스워쓰
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리써치앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 장수길
 김영

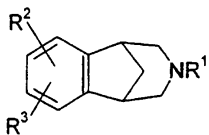
심사관 : 이현송

(54) 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염 (이 때, R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같음), 이러한 화합물의 합성에 대한 중간체, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 신경학적 및 심리학적 질병의 치료에 있어서 이러한 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



색인어

아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물, 니코틴 중독, 염증성 장질환, 우울증

명세서

기술분야

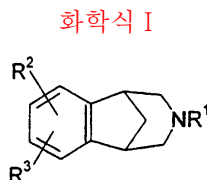
본 발명은 하기 화학식 I에 의해 더욱 구체적으로 정의한 바와 같은 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 신경 니코틴성 아세틸콜린 특이 수용체 부위에 결합하며 콜린성 기능을 조절하는 데 유용하다. 이러한 화합물은 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 궤저 농피증 및 크론병을 들 수 있지만 이에 제한되지는 않음), 과민성 대장증후군, 연축성 근긴장이상, 만성 통증, 급성 통증, 비열대성 스프루우, 맹장염, 혈관수축, 불안, 공황장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 비행시차증후군, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 대식증, 거식증, 비만, 부정맥, 위산 과다분비증, 궤양, 크롬친화세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존 및 중독 (예컨대 니코틴 및/또는) 담배 제품에 대한 의존 또는 중독), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 오피오이드 또는 코카인에 대한 의존 또는 중독, 두통, 편두통, 졸중, 외상성 뇌손상 (TBI), 강박성 장애 (OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 독서장애, 정신분열증, 다발성 경색치매, 연령 관련 인지력 쇠퇴, 소발작 결신 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머형 노인성 치매 (AD), 파킨슨병 (PD), 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD) 및 뚜렛 증후군의 치료에 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물은 AD, PD, 졸중, 헌팅톤 무도병, 외상성 뇌손상 (TBI)와 연관된 인지력 쇠퇴 및 우울증 모두를 치료하기 위해 항우울제, 예컨대 트리스클릭 항우울제 또는 세로토닌 재흡수 억제 항우울제 (SRI)와 같은 항우울제와 조합하여 사용할 수 있거나, 예컨대 ALS, 인지 장애, 연령 관련 인지력 쇠퇴, AD, PD, 졸중, 헌팅톤 무도병 및 TBI 치료를 위한 중추신경의 무스카린 및 니코틴 수용체 모두를 자극하기 위해 무스카린 작용제와 조합하여 사용할 수 있거나, 예컨대 ALS, 인지 장애, 연령 관련 인지력 쇠퇴, AD, PD, 졸중, 헌팅톤 무도병 및 TBI 치료를 위한 콜린성 증강 최대화를 위해 NGF와 같은 신경성 인자와 조합하여 사용할 수 있거나, 또는 인지력 증강제, 아밀로이드 응집 억제제, 세크리타제 억제제, 타우 키나아제 억제제, 신경성 항염증제 및 에스트로겐 유사체 치료와 같이 AD를 지연시키거나 저지시키는 약제와 조합하여 사용할 수 있다.

신경 니코틴성 수용체 부위에 결합하는 다른 화합물은 미국 특허 출원 제08/963,852호 (1997.11.4 출원)에 기재되어 있다. 상기 출원은 본 출원과 공동 소유되며, 그의 전체가 본 명세서에 포함되어 있다.

<발명의 요약>

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.



식 중, R¹은 수소, (C₁-C₆)알킬, 비공액 (C₃-C₆)알케닐, 벤질, XC(=O)R¹³ 또는 -CH₂CH₂-O-(C₁-C₄)알킬이며;

R² 및 R³은 수소, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 히드록시, 니트로, 아미노, 할로, 시아노, -SO_q(C₁-C₆)알킬 (이 때, q는 0, 1 또는 2임), (C₁-C₆)알킬아미노-, [(C₁-C₆)알킬]₂아미노-, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³, -XC(=O)R¹³, 아릴-(C₀-C₃)알킬- 또는 아릴-(C₀-C₃)알킬-O- (이 때, 상기 아릴은 페닐 및 나프틸로부터 선택됨), 헤테로아릴-(C₀-C₃)알킬- 또는 헤테로아릴-(C₀-C₃)알킬-O- (이 때, 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5 원 내지 7 원 방향족 고리로부터 선택됨), X²(C₀-C₆)알킬- 및 X²(C₁-C₆)알콕시-(C₀-C₆)알킬- (이 때, X²는 부재하거나, (C₁-C₆)알킬아미노- 또는 [(C₁-C₆)]₂아미노-임)로부터 독립적으로 선택되며, 이 때 상기 X²(C₀-C₆)알킬- 또는 X²(C₁-C₆)알콕시-(C₀-C₆)알킬-의 (C₀-C₆)알킬- 및 (C₁-C₆)알콕시-(C₀-C₆)알킬- 잔기는 1 개 이상의 탄소 원자를 함유하며, 상기 (C₀-C₆)알킬- 또는 (C₁-C₆)알콕시-(C₀-C₆)알킬- 잔기의 1 개 내지 3 개의 탄소 원자는 임의로는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 치환될 수 있되, 단 이러한 헤테로원자중 2 개는 2 개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어야 하며, 상기 (C₀-C₆)알킬- 및 (C₁-C₆)알콕시-(C₀-C₆)알킬-의 알킬 잔기는 임의로는 2 내지 7 개의 불소 원자에 의해 치환될 수 있으며, 상기 아릴(C₀-C₃)알킬- 및 상기 헤테로아릴-(C₀-C₃)알킬-의 각각의 알킬 잔기의 탄소 중 하나는 임의로는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 치환될 수 있으며, 상기 아릴 및 헤테로아릴기 각각은 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬, 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알콕시, 할로 (예컨대, 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도), (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노-, [(C₁-C₆)알킬]₂아미노-, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³ 및 -XC(=O)R¹³ 으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체, 바람직하게는 0 내지 2 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나, 또는

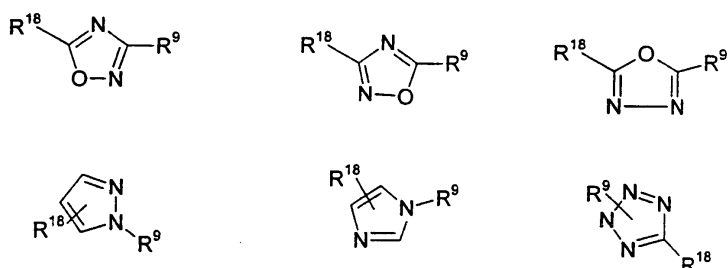
R² 및 R³은 이들이 부착된 탄소와 함께 4 원 내지 7 원 모노시클릭 또는 10 원 내지 14 원 비시클릭, 포화 또는 불포화일 수 있는 카르보시클릭 고리를 형성하며, 이 때, 상기 모노시클릭 고리의 비융합 탄소 원자 중 1 내지 3 개 및 상기 비시클릭 고리의 탄소 원자 중 화학식 I에 나타낸 벤조 고리의 일부가 아닌 1 내지 5 개의 탄소 원자는 임의로는 질소, 산소 또는 황에 의해 독립적으로 치환될 수 있으며, 상기 모노시클릭 및 비시클릭 고리는 임의로는 (C₀-C₆)알킬- 및 (C₁-C₆)알콕시-(C₀-C₆)알킬- (이 때, 탄소 원자의 총 수는 6 이하이며, 알킬 잔기는 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환될 수 있음), 니트로, 옥소, 시아노, 할로, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, 히드록시, 아미노, (C₁-C₆)알킬아미노-, [(C₁-C₆)알킬]₂아미노-, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³ 및 -XC(=O)R¹³로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체, 모노시클릭 고리의 경우에 바람직하게는 0 내지 2 개의 치환체, 비시클릭 고리의 경우에 0 내지 3 개의 치환체로 치환될 수 있으며,

이 때, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^{13} 은 각각 수소 및 (C_1-C_6) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 아제티딘, 피페라진, $-N-(C_1-C_6)$ 알킬피페라진 또는 티오 모르폴린 고리 또는 고리 황이 술폭시드 또는 술폰으로 치환된 티오모르폴린 고리를 형성하며,

각각의 X는 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬렌이되,

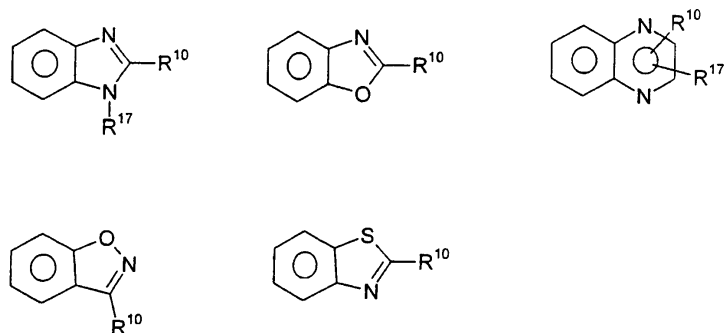
단 (a) R^1 , R^2 및 R^3 중 1 개 이상은 수소를 제외한 것이며, (b) R^2 및 R^3 이 수소인 경우에는, R^1 은 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 비공액 (C_3-C_6) 알케닐을 제외한 것이다.

R^2 및 R^3 의 정의 범위내에서 가능한 헤테로아릴기의 예로는 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 테트라졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴 및 하기의 기를 들 수 있다.



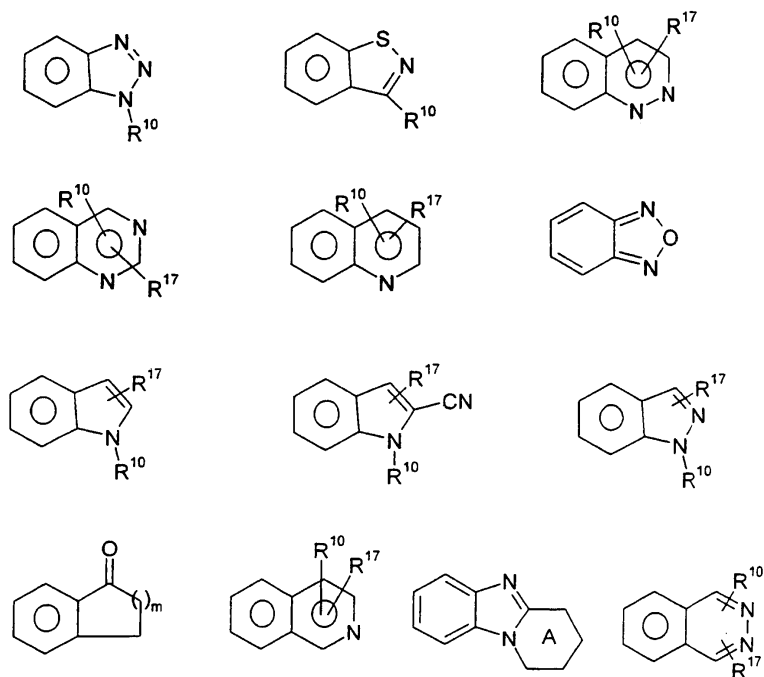
식 중, R^9 및 R^{18} 중 하나는 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이며, 다른 하나는 화학식 I 화합물의 벤조 고리와 결합한다.

본 발명의 화합물의 예는 R^2 및 R^3 이 화학식 I 화합물의 벤조 고리와 함께 하기로부터 선택된 비시클릭 고리계를 형성하는 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염이다.



식 중, R^{10} 및 R^{17} 은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 및 (C_1-C_6) 알콕시- (C_0-C_6) 알킬- (이 때, 탄소 원자의 총 수는 6 이하이며, 알킬 잔기는 임의로는 1 개 내지 7 개의 불소 원자로 치환될 수 있음), 니트로, 시아노, 할로, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노-, $[(C_1-C_6)알킬]_2$ 아미노-, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, 페닐 및 모노시클릭 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 헤테로아릴은 상기 화학식 I의 화합물의 정의에서 R^2 및 R^3 으로서 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 실시양태는 R^2 및 R^3 이 화학식 I 화합물의 벤조 고리와 함께 하기로부터 선택된 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 형성하는 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.



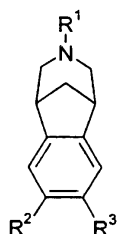
식 중, R^{10} 및 R^{17} 은 상기 정의된 바와 같으며, m 은 0, 1 또는 2이며, 이 때 고리 A의 탄소 원자 중 하나는 임의로는 $N(C_1-C_6)$ 알킬로 치환될 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태는 R^2 및 R^3 중 어느 것도 화학식 I 화합물의 벤조 고리에 산소 원자를 통해 부착되지 않는 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.

본 발명의 다른 실시양태는 R^2 및 R^3 이 화학식 I 화합물의 벤조 고리와 함께 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 형성하지 않는 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.

본 발명의 다른 실시양태는 R^2 및 R^3 중 하나 또는 양 쪽 모두가 $-C(=O)R^{13}$ (R^{13} 은 (C_1-C_6) 알킬임)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또다른 실시양태는 R^2 및 R^3 중 하나 또는 양 쪽 모두가 $-C(=O)R^{13}$ (R^{13} 은 (C_1-C_6) 알킬 또는 임의로는 1 개 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_3) 알킬임)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 다른 실시양태는 R^2 및 R^3 중 하나가 CF_3 , 플루오로, 시아노, (C_2-C_6) 알킬닐 또는 C_2F_5 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.



식 중, R^1 은 상기 정의된 바와 같으며, R^2 및 R^3 은 수소, 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, $-C(=O)(C_1-C_6)$ 알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-O(C_1-C_6)$ 알킬 또는 할로이되,

단, R¹이 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 비공액 (C₃-C₆)알케닐인 경우에 R² 및 R³은 모두 수소일 수는 없다.

화학식 I의 화합물의 구체적인 예로는 하기 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 들 수 있으며, 분자내에 비대칭 중심(들)이 존재하는 경우에는 라세미 혼합물 또는 단일 거울상 이성질체를 포함할 수 있다.

5,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),9-트리엔-6-온;

6-옥소-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

2-플루오로-N-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-5-일)-벤즈아미드;

6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

7-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

6,7-디메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

6-메틸-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

6-메틸-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

6,7-디메틸-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

14-메틸-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6, 9-테트라엔;

4-메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

N¹-[10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드;

4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4,5-디플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

3-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸;

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올;

4,5-디클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

N⁴,N⁴-디메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰아미드;

4-(1-피롤리딘술폰)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에탄논;

3-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드 ;

4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;

6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;

6-클로로-3-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔.

본 발명의 다른 실시양태는 하기의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

6-메틸-5,7-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

6-메틸-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

5,7-디메틸-6-옥소-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

5,7-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

6-옥소-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

6-메틸-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

7-디메틸아미노-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

6,7-디옥소-5,8,14-트리아자테트라시클로C10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,9-트리엔;

5,8-디메틸-6,7-디옥소-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,9-트리엔;

5-옥사-7-메틸-6-옥소-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

4-에티닐-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

5-에티닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

4-에티닐-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-클로로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

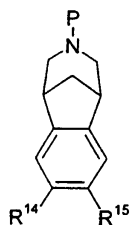
5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보닐;

4-에티닐-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4,5-비스트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔.

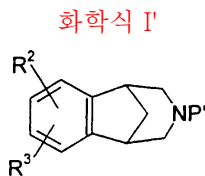
본 발명의 다른 실시양태는 상기 열거된 화합물의 염산염이다.

본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물에 관한 것이다.



식 중, P는 수소, 메틸, COOR¹⁶ (이 때, R¹⁶은 (C₁-C₆)알킬, 알릴, 2,2,2-트리클로로에틸 또는 (C₁-C₆)알킬임), -C(=O)NR⁵R⁶ (이 때, R⁵ 및 R⁶은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음), -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)알킬 (이 때, 알킬 잔기는 임의로는 1 내지 3 개의 할로 원자, 바람직하게는 1 내지 3 개의 플루오로 또는 클로로 원자로 치환될 수 있음), 벤질 또는 t-부톡시카르보닐 (t-Boc)이며, R¹⁴ 및 R¹⁵는 수소, 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬, -C(=O)(C₁-C₆)알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -O(C₁-C₆)알킬 또는 할로로부터 독립적으로 선택되는데, 단, P가 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 비공액 (C₃-C₆)알케닐인 경우에는, R¹⁴ 및 R¹⁵는 모두 수소일 수는 없다. 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물의 합성에 중간체로서 유용하다.

본 발명은 또한 하기 화학식 I'의 화합물에 관한 것이다.



식 중, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같으며, P'는 COOR¹⁶ (이 때, R¹⁶은 알릴, 2,2,2-트리클로로에틸 또는 (C₁-C₆)알킬임), -C(=O)NR⁵R⁶ (이 때, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같음), -C(=O)H, -C(=O)(C₁-C₆)알킬 (이 때, 알킬 잔기는 임의로는 1 내지 3 개의 할로 원자, 바람직하게는 1 내지 3 개의 플루오로 또는 클로로 원자로 치환될 수 있음), 벤질 또는 t-부톡시카르보닐이다.

달리 지적되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 "할로"란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

달리 지적되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 "알킬"이란 용어는 직쇄 잔기를 포함하며, 이 때 탄소 원자의 수는 분지 및 시클릭 잔기를 충족시킨다.

본 명세서에서 사용된 "알콕시"이란 용어는 "-O-알킬" 또는 "알킬-O-"을 의미하며, 이 때 "알킬"은 상기 정의된 바와 같다.

본 명세서에서 사용된 "알킬렌"이란 용어는 두 개의 이용가능한 결합 부위를 갖는 알킬 라디칼 (즉, -알킬-)을 의미하며, 이 때 "알킬"은 상기 정의된 바와 같다.

달리 지적되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 "1 개 이상의 치환체"란 용어는 이용가능한 결합 부위의 수에 기초한 1 개 내지 가능한 최대수의 치환체를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 "치료"란 용어는 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 증상, 또는 이러한 증상 또는 질병의 1 개 이상의 징후의 진행의 역전, 완화, 억제 또는 예방을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 "치료"란 용어는 치료 행위를 의미하며, "치료하는"은 바로 앞에 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 광학적 중심을 가질 수 있으므로 상이한 거울상 이성질체 배치를 발생시킬 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 뿐만 아니라 그의 라세미 및 다른 혼합물을 포함한다.

특히, 본 발명의 바람직한 거울상 이성질체로는 하기 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 들 수 있다.

(+)-5,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),9-트리엔-6-온;

(+)-6-옥소-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

(+)-2-플루오로-N-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-5-일)-벤즈아미드;

(+)-6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

(+)-6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-7-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-6,7-디메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-6-메틸-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(+)-6-메틸-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

- (+)-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (+)-6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (+)-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔;
- (+)-4-메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-N¹-[10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드;
- (+)-4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-3-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸;
- (+)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올;
- (+)-N⁴,N⁴-디메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰아미드;
- (+)-4-(1-피롤리딘일술폰)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에탄논;
- (+)-3-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-4-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드;
- (+)-4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-6-메틸-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (+)-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (+)-6-메틸-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (+)-7-디메틸아미노-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (+)-5-옥사-7-메틸-6-옥소-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;

- (+)-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (+)-4-에티닐-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-5-에티닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (+)-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (+)-4-에티닐-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-4-클로로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (+)-4-에티닐-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (+)-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-6-온;
- (+)-6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;
- (+)-6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (+)-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;
- (+)-6-클로로-3-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔.
- 또한, 본 발명의 화합물의 바람직한 거울상 이성질체로는 하기 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 들 수 있다.
- (-)-5,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),9-트리엔-6-온;
- (-)-6-옥소-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

- (-)-2-플루오로-N-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}])도데카-2(7),3,5-트리엔-5-일)벤즈아미드;
- (-)-6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6,7-디메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔;
- (-)-4-메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-N¹-[10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드;
- (-)-4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-3-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-5-메틸-1, 2, 4-옥사디아졸;
- (-)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올;
- (-)-N⁴,N⁴-디메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰아미드;

- (-)-4-(1-피롤리딘술포닐)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에타논;
- (-)-3-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-4-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드;
- (-)-4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-6-메틸-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (-)-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (-)-6-메틸-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-7-디메틸아미노-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-5-옥사-7-메틸-6-옥소-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (-)-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (-)-4-에티닐-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-5-에티닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (-)-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (-)-4-에티닐-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-4-클로로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;
- (-)-4-에티닐-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;
- (-)-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

- (-)-7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;
- (-)-6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;
- (-)-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;
- (-)-6-클로로-3-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 방사표지 형태에 관한 것이다. 바람직한 화학식 I의 방사표지 화합물은 방사표지가 ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I 및 ¹²⁵I로부터 선택된 것들이다. 이러한 방사표지 화합물은 약동학 등과 같은 물질대사 연구, 및 동물 및 인간 모두에서의 결합 분석법에 있어서 연구 및 진단 도구로서 유용하다.

본 발명은 또한, 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 인간을 비롯한 포유류에서 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

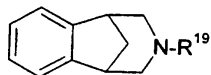
본 발명은 또한, 인간을 비롯한 포유류에게 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유류에서 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 포유류의 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 궤저 농피증 및 크론병을 들 수 있지만 이에 제한되지는 않음), 과민성 대장증후군, 연축성 근긴장이상, 만성 통증, 급성 통증, 비열대성 스프루우, 맹장염, 혈관수축, 불안, 공황장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 비행시차증후군, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 대식증, 거식증, 비만, 부정맥, 위산 과다분비증, 궤양, 크롬친화세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존 및 중독 (예컨대 니코틴 및(또는) 담배 제품에 대한 의존 또는 중독), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 오피오이드 또는 코카인에 대한 의존 또는 중독, 두통, 편두통, 졸증, 외상성 뇌손상 (TBI), 강박성 장애 (OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 독서장애, 정신분열증, 다발성 경색치매, 연령 관련 인지력 쇠퇴, 소발작 결신 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머형 노인성 치매 (AD), 파킨슨병 (PD), 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD) 및 뚜렛 증후군으로부터 선택된 질병 또는 증상의 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질병 또는 증상의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 포유류의 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 궤저 농피증 및 크론병을 들 수 있지만 이에 제한되지는 않음), 과민성 대장증후군, 연축성 근긴장이상, 만성 통증, 급성 통증, 비열대성 스프루우, 맹장염, 혈관수축, 불안, 공황장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 비행시차증후군, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 대식증, 거식증, 비만, 부정맥, 위산 과다분비증, 궤양, 크롬친화세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존 및 중독 (예컨대 니코틴 및(또는) 담배 제품에 대한 의존 또는 중독), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 오피오이드 또는 코카인에 대한 의존 또는 중독, 두통, 편두통, 졸증, 외상성 뇌손상 (TBI), 강박성 장애 (OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 독서장애, 정신분열증, 다발성 경색치매, 연령 관련 인지력 쇠퇴, 소발작 결신 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머형 노인성 치매

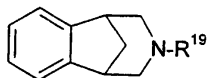
(AD), 파킨슨병 (PD), 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD) 및 뚜렛 증후군으로부터 선택된 질병 또는 증상의 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 상기 질병 또는 증상 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단 또는 줄이는 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단 또는 줄이기 위한 방법에 관한 것이다.



식 중, R¹⁹는 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 비공액 (C₃-C₆)알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

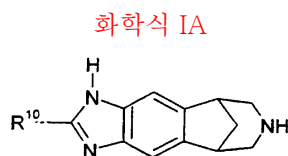
본 발명은 또한, 포유류의 염증성 장질환 (궤양성 대장염, 궤저 농피증 및 크론병을 들 수 있지만 이에 제한되지는 않음), 과민성 대장증후군, 연축성 근긴장이상, 만성 통증, 급성 통증, 비열대성 스프루우, 맹장염, 혈관수축, 불안, 공황장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 비행기차증후군, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 대식증, 거식증, 비만, 부정맥, 위산 과다분비증, 궤양, 크롬친화세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존 및 중독 (예컨대 니코틴 및(또는) 담배 제품에 대한 의존 또는 중독), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 오피오이드 또는 코카인에 대한 의존 또는 중독, 두통, 편두통, 졸증, 외상성 뇌손상 (TBI), 강박성 장애 (OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 독서장애, 정신분열증, 다발성 경색치매, 연령 관련 인지력 쇠퇴, 소발작 결신 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머형 노인성 치매 (AD), 파킨슨병 (PD), 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD) 및 뚜렛 증후군으로부터 선택된 질병 또는 증상의 치료 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질병 또는 증상의 치료 방법에 관한 것이다.



식 중, R¹⁹는 상기 정의된 바와 같다.

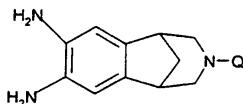
본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예로는 염산, p-톨루엔술포산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 살리실산, 옥살산, 브롬화수소산, 인산, 메탄술포산, 타르타르산, 말산, 디-p-톨루오일 타르타르산 및 만델산의 염 뿐만 아니라 당업계의 숙련자에게 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성하는 것으로 알려진 다른 산으로부터 염기성 화합물로 형성된 염을 들 수 있다. 다른 가능한 산 부가 염은 예컨대 제약학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대 히드로요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트 또는 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 및 과모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토레이트) 염)가 있다.

본 발명은 또한 신규한 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 XXIIB의 화합물과 반응시키는 단계, 및 (ii) 보호기 Q를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IA의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.



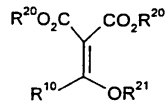
식 중, R¹⁰은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 VI



식 중, Q는 질소 보호기이다.

화학식 XXIIB



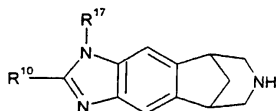
식 중, R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 (C₁-C₆)알킬이며, R¹⁰은 상기 정의된 바와 같다.

질소 보호기 Q는 당업계에서 숙련자에게 알려진 -COCF₃, -COCCl₃, -COOCH₂CCl₃, -COO(C₁-C₆)알킬 및 -COOCH₂C₆H₅를 비롯한 적합한 기로부터 선택될 수 있다. 이러한 기는 각각에 대하여 문헌 [T. W. Greene 및 G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, New York, 1991)]에 기재된 방법에 의해 첨가되거나 제거될 수 있다. 바람직하게는, 질소 보호기 Q는 트리플루오로아세틸 또는 t-부톡시카르보닐기이다.

본 발명은 또한,

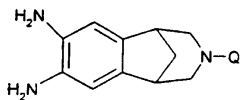
- (i) 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 XXIIB의 화합물과 반응시키는 단계,
- (ii) 단계 (i)의 생성물을 염기의 존재하에 화학식 R¹⁷Z (이 때, R¹⁷은 상기 정의된 바와 같으며, Z는 이탈기임)의 화합물과 반응시키는 단계,
- (iii) 보호기 Q를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IB의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 IB



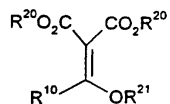
식 중, R¹⁰ 및 R¹⁷은 상기 정의된 바와 같다.

<화학식 VI>



식 중, Q는 질소 보호기이다.

<화학식 XXIIB>



식 중, R^{20} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이며, R^{10} 은 상기 정의된 바와 같다.

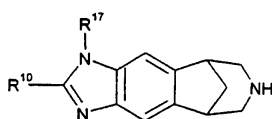
바람직하게는, 화학식 IB의 화합물을 제조하기 위한 상기 방법에서 이탈기는 할로, 할로술포네이트, 메실레이트 및 토실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되며, 염기는 알칼리 금속 히드ريد, 히드록시드 또는 카르보네이트이다. 바람직하게는, 보호기 Q는 트리플루오로아세틸 또는 t-부톡시카르보닐기이다.

본 발명은 또한,

(i) 하기 화학식 XXIVA의 화합물을 하기 화학식 XXIIB의 화합물과 반응시키는 단계,

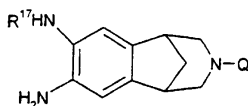
(iii) 보호기 Q를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IB의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 IB>



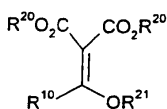
식 중, R^{10} 및 R^{17} 은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 XXIVA



식 중, Q는 질소 보호기이다.

<화학식 XXIIB>

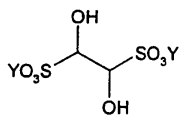


식 중, R^{20} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이며, R^{10} 은 상기 정의된 바와 같다.

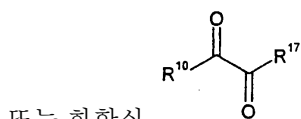
바람직하게는, 화학식 IB의 화합물을 제조하기 위한 상기 방법에서 보호기 Q는 트리플루오로아세틸 또는 t-부톡시카르보닐기이다.

본 발명은 또한,

(i) 하기 화학식 VI의 화합물을 화학식



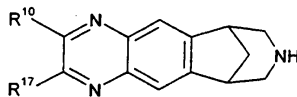
의 화합물 (식 중, Y는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 양이온임)



또는 화학식 (식 중, R^{10} 및 R^{17} 은 상기 정의된 바와 같음)의 화합물과 반응시키는 단계,

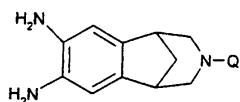
(ii) 보호기 Q를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IC의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 IC



식 중, R¹⁰ 및 R¹⁷은 상기 정의된 바와 같다.

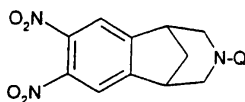
<화학식 VI>



식 중, Q는 질소 보호기이다.

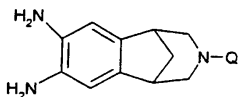
바람직하게는, 보호기 Q는 트리플루오로아세테이트기 또는 t-부톡시카르보닐기이다. 바람직하게는, 단계 (i)은 극성 용매, 더욱 바람직하게는 물, THF, DMF, DMSO, 물과 THF, DMF 또는 DMSO 중 임의의 것의 혼합물 중에서 수행된다. 또한, 각각의 화학식 IA, IB 및 IC의 화합물을 제조하는 방법은 바람직하게는 하기 화학식 IIC의 화합물의 니트로기를 환원시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 추가의 단계를 포함한다.

화학식 IIC



식 중, Q는 질소 보호기이다.

<화학식 VI>



더욱 바람직하게는, 환원은 팔라듐 촉매를 사용하여 수소 기체의 존재하에 수행한다. 바람직하게는, 보호기 Q는 트리플루오로아세틸 또는 t-부톡시카르보닐기이다.

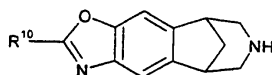
본 발명은 또한,

(i) 하기 화학식 VIIIA의 화합물의 니트로기를 환원시키는 단계,

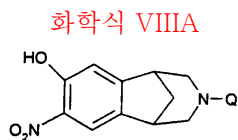
(ii) 아미노 생성물을 화학식 R¹⁰COCl의 산 클로라이드 또는 화학식 (R¹⁰CO)₂O (이 때, R¹⁰은 (C₁-C₆)알킬임)의 산 무수물 또는 화학식 R¹⁰C((C₁-C₆)알콕시)₃의 화합물과 반응시키는 단계,

(iii) 보호기 Q를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IE의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 IE



식 중, R¹⁰은 상기 정의된 바와 같다.

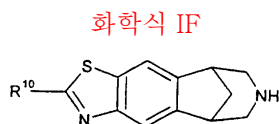


식 중, Q는 질소 보호기이다.

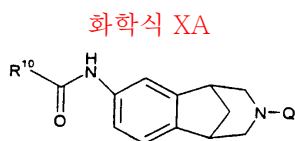
바람직하게는, 화학식 IE의 화합물을 제조하기 위한 상기 방법에서 단계 (i)의 환원은 팔라듐 또는 백금 촉매를 사용하여 수소첨가함으로써 수행한다. 바람직하게는, 보호기 Q는 트리플루오로아세틸 또는 t-부톡시카르보닐기이다.

본 발명은 또한,

- (i) 하기 화학식 XA의 화합물을 라우슨 (Lawesson) 시약과 반응시키는 단계,
- (ii) 단계 (i)의 생성물을 포타슘 페리시아나이드 및 수산화나트륨과 반응시키는 단계,
- (iii) 보호기 Q를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 IF의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.



식 중, R¹⁰은 상기 정의된 바와 같다.

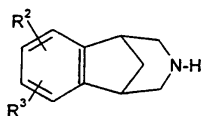


식 중, R¹⁰은 상기 정의된 바와 같으며, Q는 질소 보호기이다.

바람직하게는, 보호기 Q는 트리플루오로아세틸 또는 t-부톡시카르보닐기이다.

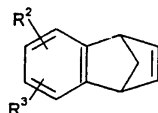
본 발명은 또한,

- (i) 하기 화학식 XIIIB의 화합물을 가오존분해 조건하에 놓는 단계,
- (ii) 단계 (i)의 생성된 오존화 생성물을 디알데히드 또는 등가의 산화 상태의 생성물로 부분 환원시키는 단계,
- (iii) 단계 (ii)의 생성물을 아릴메틸아민과 반응시키는 단계, 및
- (iv) 아릴메틸기를 제거하는 단계를 포함하는, 하기 화학식의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.



식 중, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 XIII B



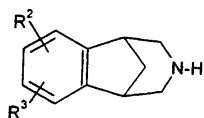
사용되는 가오존분해 조건은 당업계의 숙련자에게 알려진 임의의 것일 수 있다. 바람직하게는, 가오존분해 조건은 메탄올 또는 디클로로메탄, 바람직하게는 메탄올 중 오존이다. 단계 (ii)에서, 가오존분해 생성물 또는 오존화물의 환원은 수소첨가에 의해, 예컨대 탄소/목탄의 존재 또는 부재하에 수소 기체 및 백금 또는 팔라듐 촉매의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다. 단계 (iii)에서 사용된 아릴메틸아민은 벤질아민, 4-메톡시벤질아민 또는 3,4-디메톡시벤질아민, 바람직하게는 벤질아민이며, 이는 산 촉매, 바람직하게는 포름산의 존재하에 첨가되는 것이 바람직하다. 단계 (iv)에서 아릴메틸기의 제거는 예컨대 탄소/목탄의 존재 또는 부재하에 수소 기체 및 백금 또는 팔라듐 촉매의 존재하에 수행되는 수소첨가분해 반응이 바람직하다.

본 발명은 또한,

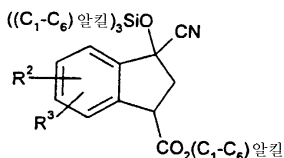
(i) 하기 화학식 XXVIII 또는 XXVIII'의 화합물을 수소첨가하는 단계,

(ii) 단계 (i)로부터 수득된 하기 화학식 XXIX의 아민-에스테르 화합물을 고리화시켜 하기 화학식 XXX의 락탐 고리 화합물을 형성하는 단계, 및

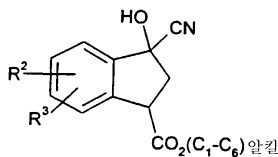
(iii) 카르보닐 잔기를 환원시키는 단계를 포함하는 하기 화학식의 화합물을 제조하는 신규한 방법에 관한 것이다.



화학식 XXVIII

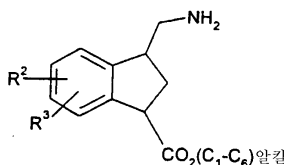


화학식 XXVIII'

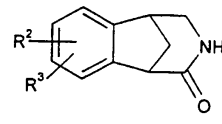


식 중, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 XXIX



화학식 XXX

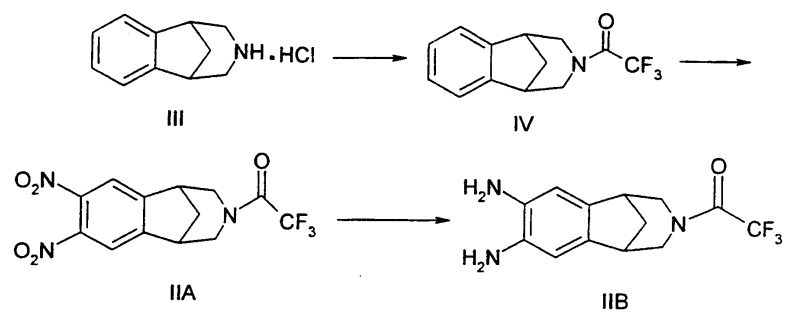


단계 (i)에서 바람직한 출발 물질은 트리메틸실옥시 화합물이다. 단계 (i)의 수소첨가는 수소 기체하에, 바람직하게는 산 촉매의 존재하에 팔라듐 또는 백금 촉매를 이용하여 수행되는 것이 바람직하다. 단계 (ii)의 락탐 형성은 염기, 바람직하게는 비수성 양성자성 용매중 알콕시알칼라이드, 더욱 바람직하게는 메탄올중 소듐 tert-부톡사이드의 존재하에 수행되는 것이 바람직하다. 단계 (iii)의 환원은 바람직하게는 보란 테트라히드로푸란 착물, 디보란, 보란 디메틸설피드 착물, 리튬 알루미늄 수소화물 또는 수소화붕소나트륨과 삼불소화붕소의 조합물, 더욱 바람직하게는 수산화붕소나트륨과 삼불소화붕소의 조합물의 존재하에 수행된다.

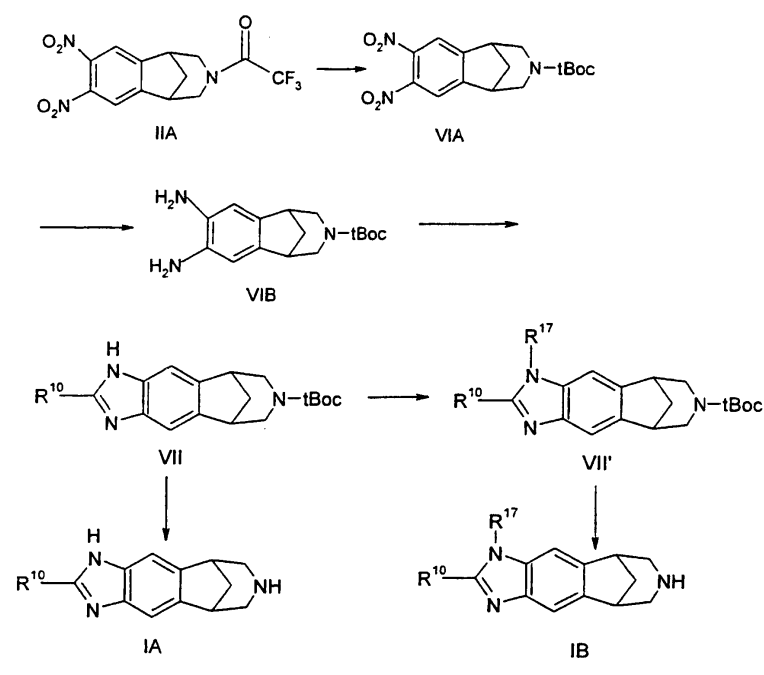
발명의 상세한 설명

달리 지시되지 않는 한, 반응식 및 하기 논의에서의 R¹ 내지 R¹⁹, m, P 및 P', 및 화학식 I은 상기 정의된 바와 같다. 하기 반응식 1 내지 10은 화학식 I의 화합물의 합성 방법을 설명하고 있다.

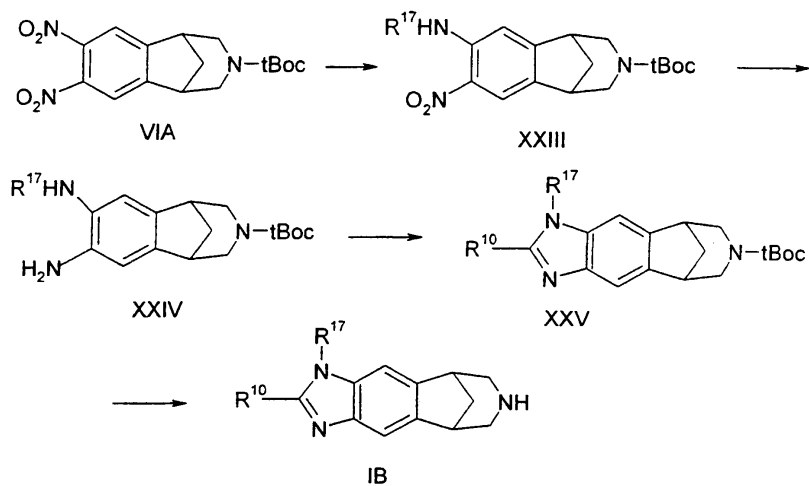
반응식 1



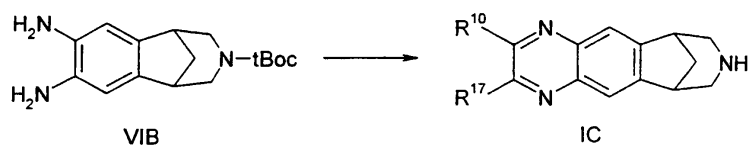
반응식 2



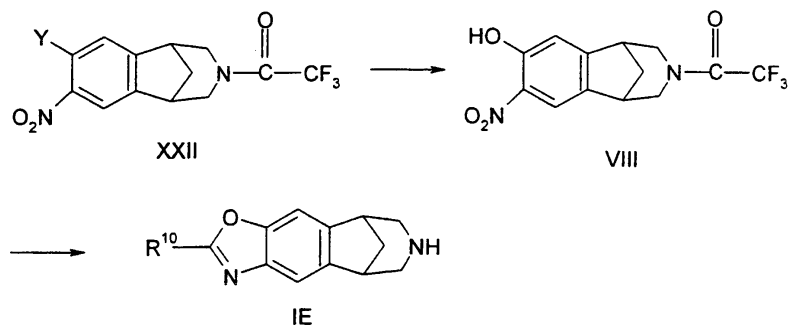
반응식 3



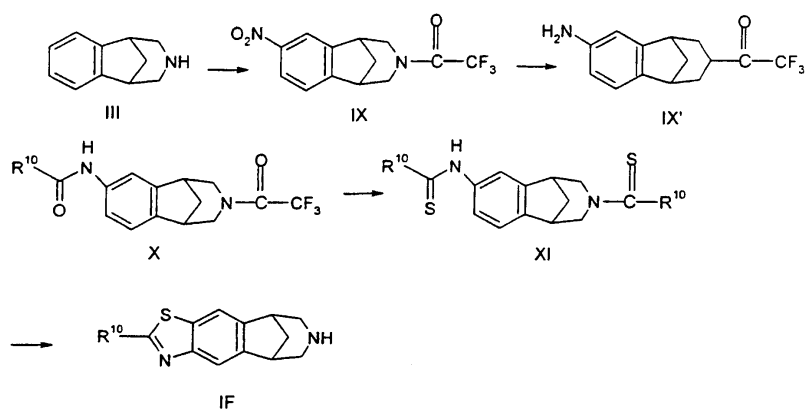
반응식 4



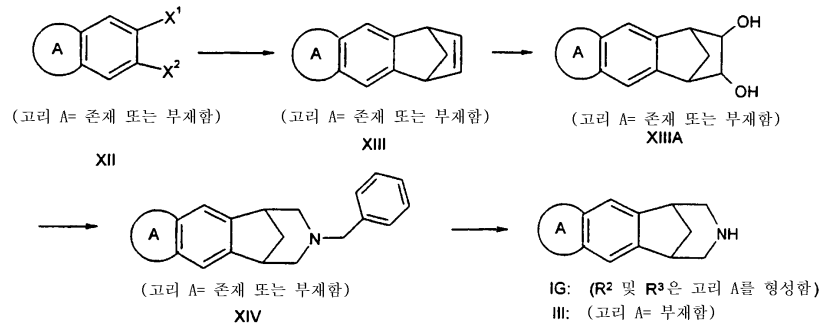
반응식 5



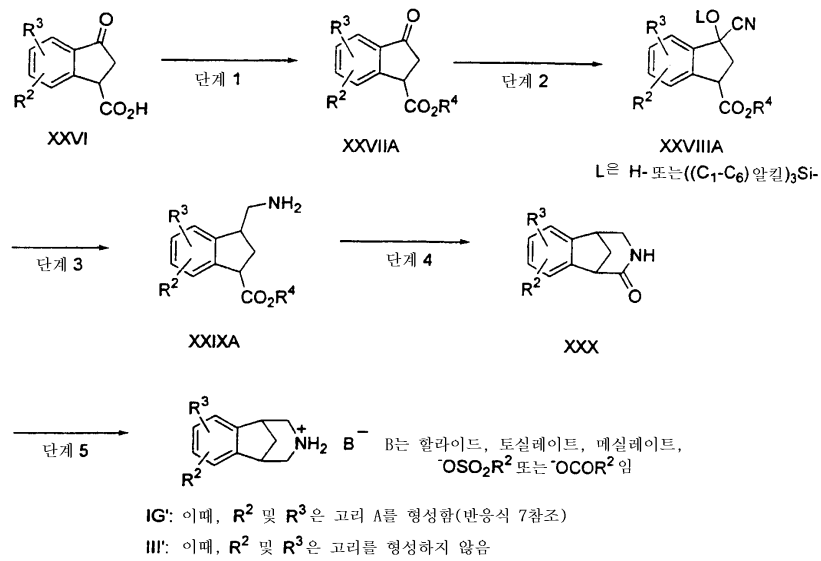
반응식 6



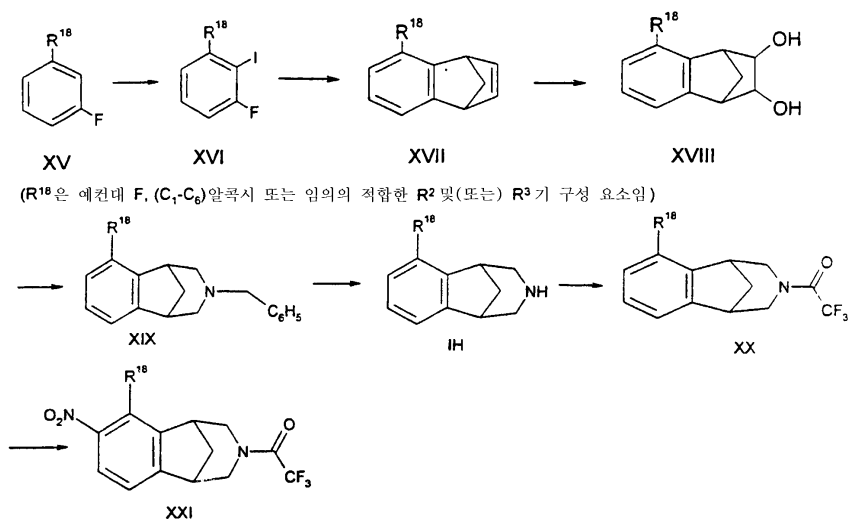
반응식 7



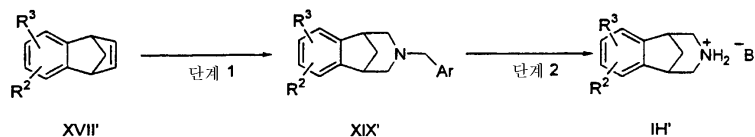
반응식 7A



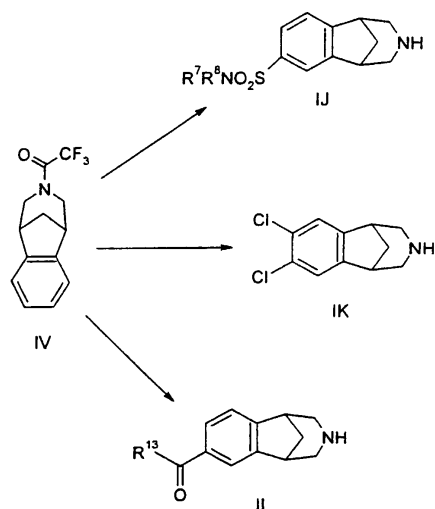
반응식 8



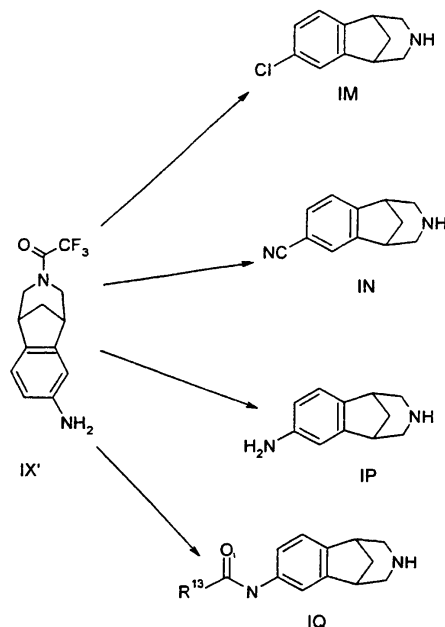
반응식 8A



반응식 9



반응식 10



반응식 1에서, 화학식 III의 출발 물질을 피리딘의 존재하에 트리플루오로아세트산 무수물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 형성한다. 이 반응은 통상적으로 약 0 °C 내지 약 실온의 온도에서 염화메틸렌 중에서 수행된다. 트리플루오로아세트이트 보호기를 생성시키기 위해 사용될 수 있는 다른 방법은 당업계의 숙련자에게 알려져 있다.

그 후, 화학식 IV의 화합물을 하기 공정에 의해 화학식 IIA의 디니트로 유도체로 전환시킨다. 화학식 IV의 화합물을 클로로포름, 디클로로에탄 (DCE) 또는 염화메틸렌과 같은 염화 탄화수소 용매중 4 당량 이상의 트리플루오로메탄술폰산 (CF₃SO₂OH) 및 2 내지 3 당량의 질산의 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 약 5 내지 24 시간 동안 반응시킨다. 상기 두 반응 모두는 일반적으로 약 -78 °C 내지 약 0 °C 범위의 온도에서 약 2 시간 동안 수행한 뒤, 남은 시간 동안 실온으로 승온되도록 방지한다.

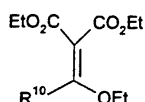
화학식 IIA의 화합물을 당업계의 숙련자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 환원시켜 화학식 IIB의 화합물을 생성한다. 환원은 예컨대 수소 및 수산화팔라듐 또는 탄소상 팔라듐과 같은 팔라듐 촉매를 이용하여 약 실온에서 메탄올 중 반응을 수행하여 수행될 수 있다. 반응식 1의 단계들은 트리플루오로아세틸기 이외에 당업계의 숙련자에게 적합하다고 사료되는 질소 보호기를 사용하여 수행될 수도 있다. 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 수순에 사용될 수 있는 다른 적합한 질소 보호기로는

$-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬 및 $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 를 들 수 있다. 이러한 기는 각각에 대하여 문헌 [T. W. Greene 및 G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, New York, 1991)]에 기재된 방법에 의해 첨가되거나 제거될 수 있다.

반응식 2에서, 화학식 IIA의 화합물은 이것을 먼저 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 (또는 암모늄) 히드록시드 또는 카르보네이트와 반응시킨 후, 상기 반응으로부터 단리된 생성물을 디-*t*-부틸디카르보네이트와 반응시킴으로써 트리플루오로아세틸 보호기가 *t*-Boc 보호기로 치환된 상응하는 화학식 VIA의 화합물로 전환시킨다. 이 경우에는 *t*-Boc를 사용하였지만, 당업계의 숙련자에게 알려진 다른 적절한 질소 보호기를 사용할 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 (또는 암모늄) 히드록시드 또는 카르보네이트와의 반응은 일반적으로 약 실온 내지 약 70 °C, 바람직하게는 약 70 °C에서 수성 알콜, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 (THF) 중에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 수행된다. 상기 반응으로부터 단리된 비보호 아민 또는 이러한 아민의 산 부가 염과 디-*t*-부틸디카르보네이트의 반응은 THF, 디옥산 또는 염화메틸렌과 같은 용매중 약 0 °C 내지 약 실온의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 반응은 염기의 존재하에 수행되거나 수행되지 않을 수 있다. 반응물이 아민 염인 경우에, 염기의 사용이 바람직하다. 생성된 화합식 VIA의 화합물은, 화학식 IIA의 디니트로 화합물을 상응하는 화학식 IIB의 디아미노 화합물로 전환시키는 데 있어서 상기 기재된 수순 또는 당업계의 숙련자에게 알려진 일반적으로 허용가능한 니트로기 환원 방법, 예컨대 아연-, 주석-, 또는 철-매개 환원 등을 사용하여 상응하는 화학식 VIB의 디아미노 유도체로 전환될 수 있다.

화학식 VIB의 화합물의 원하는 화학식 VII의 화합물로의 전환은 화학식 VIB의 화합물을 하기 화학식 XXIIA의 화합물과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

화학식 XXIIA



식 중, R^{10} 은 수소, 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 아릴-(C_0-C_3)알킬 (이 때, 상기 아릴은 페닐 및 나프틸로부터 선택됨) 또는 헤테로아릴-(C_0-C_3)알킬이며 (이 때, 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5 원 내지 7 원 방향족 고리로부터 선택됨), 상기 아릴 및 헤테로아릴기 각각은 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로는 1 내지 7 개의 불소 원자로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 시아노로부터 선택된 임의로는 1 개 이상의 치환체, 바람직하게는 0 내지 2 개의 치환체로 치환될 수 있다. 이 반응에 있어서 바람직한 용매는 에탄올/아세트산의 10:1 혼합물이다. 반응 온도는 약 40 °C 내지 약 100 °C일 수 있다. 바람직하게는 약 60 °C이다. 다른 적절한 용매로는 아세트산, 에탄올 및 이소프로판올을 들 수 있다.

화학식 VII의 화합물, 화학식 VIB의 화합물을 제조하는 또다른 방법은 문헌 [Segelstein 등, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1897]에 기재되어 있다.

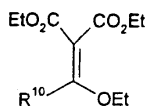
화학식 VII의 화합물로부터 *t*-Boc 보호기를 제거하여 상응하는 화학식 IA의 화합물을 생성한다. 보호기는 당업계의 숙련자에게 알려진 방법을 사용하여 제거할 수 있다. 예컨대, 화학식 VII의 화합물은 염산, 브롬화수소산, 메탄술포산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 무수산, 바람직하게는 에틸 아세테이트 중 염산을 사용하여 약 0 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 실온 내지 약 70 °C의 온도에서 약 1 내지 24 시간 동안 처리할 수 있다.

화학식 VII의 화합물은 화학식 R^{17}Z 의 화합물 [이 때, R^{17} 은 R^{10} 이 상기 정의된 바와 같이 정의된 바와 같으며, Z는 할로 또는 술포네이트 (예컨대, 클로로, 브로모, 메실레이트 또는 토실레이트)와 같은 이탈기]와 알칼리 금속 수소화물, 수산화물 또는 카르보네이트와 같은 염기, 바람직하게는 수산화칼륨의 존재하에 극성 용매, 예컨대 물, 디메틸설폭시드 (DMSO), THF 또는 DMF, 바람직하게는 DMSO와 물의 혼합물 중에서 반응시킨 후, 상기 기재된 바와 같은 보호기를 제거함으로써 상응하는 화학식 IB의 화합물로 전환될 수 있다. R^{17}Z 와의 반응은 일반적으로 약 실온 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 50 °C의 온도에서 약 5 시간 동안 수행된다.

반응식 3은 화학식 VIA의 화합물로부터 화학식 IB의 화합물을 제조하는 또다른 방법을 도시하고 있다. 이 방법은 R^{17} 이 아릴 또는 헤테로아릴 함유기와 같은 벌크한 기이거나, 또는 R^{17} 이 반응식 2에 기재된 바와 같은 알킬화 또는 아릴 치환 방법에 의해서는 부착될 수 없는 화학식 IB의 화합물을 제조하는 데 바람직한 방법이다. 반응식 3에서, 화학식 VIA의 화합물

은 화학식 R¹⁷NH₂의 적절한 화합물과 THF, DMF 또는 DMSO, 바람직하게는 THF 중에서 약 실온 내지 약 100 °C의 온도, 바람직하게는 환류 온도에서 약 4 시간 내지 18 시간 동안 반응된다. 그 후, 생성된 화학식 XXIII의 화합물을 당업계의 숙련자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 니트로기를 아미노기로 환원시킴으로써 상응하는 화학식 XXIV의 화합물로 전환시킨다. 이러한 방법은 반응식 1에서 화학식 IIA의 화합물을 화학식 IIB의 화합물로 전환시키는 데 있어서 상기 언급된 바와 같으며, 하기 실시예 12B 및 18B에 예시되어 있다. 그 후, 이미다졸 고리로 폐환하여 상응하는 화학식 XXV의 화합물을 형성하는 것은 상기 반응으로부터의 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXIIA의 화합물과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

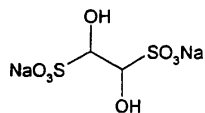
<화학식 XXIIA>



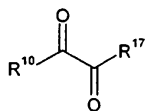
식 중, R¹⁰은 상기 화학식 VIB의 화합물의 화학식 VII의 화합물로의 전환에 있어서 정의된 바와 같다.

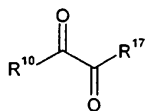
화학식 XXV의 화합물로부터 보호기를 제거하여 상응하는 화학식 IB의 화합물을 생성한다. 이는 당업계에 잘 알려진 방법, 예컨대 상응하는 화학식 VII의 화합물로부터 화학식 IA의 화합물을 형성하는 데 있어서 상기 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 수행할 수 있다.

반응식 4는 화학식 IC의 화합물 (이 때, R¹⁰ 및 R¹⁷은 상기 정의된 바와 같음)을 제조하는 방법을 도시하고 있다. 반응식 4에서, 화학식 VIB의 화합물 또는 유사하게는 반응식 1의 화학식 IIB의 화합물을 하기 화학식의 화합물



(아황산나트륨 에탄 디온 부가 생성물)과 물 또는 THF, DMF 또는 DMSO와 같은 다른 극성 용매, 바람직하게는 물과 THF와 같은 수산화성 용매의 혼합물 중에서 약 1 내지 4 시간 동안 반응시킨다. 반응 온도는 약 40 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 환류 온도일 수 있다.



또는, 화학식 VIB의 화합물을 하기 화학식 의 화합물과 THF, 물 또는 아세트산과 같은 극성 용매, 바람직하게는 물과 THF의 혼합물 중에서 반응시킬 수 있다 (이중 축합 반응). 이 반응은 통상적으로 약 40 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 환류 온도에서 약 2 내지 4 시간 동안 수행된다. 그 후, 상기 반응들로부터 형성된 화합물을 화학식 VII의 화합물을 화학식 IA의 화합물로 전환시키는 데 있어서 상기 기재된 방법을 사용하여 탈보호시킴으로써 원하는 화학식 IC의 퀴놀솔린을 형성할 수 있다. 또는, 궁극적으로 화학식 IC의 화합물을 얻기 위해 반응식 4의 화학식 VIB의 화합물 대신에 반응식 1의 화학식 IIB의 화합물을 반응식 2에 개요된 바와 같은 탈보호/재보호를 이용한 이러한 절차 (즉, 화학식 IIA의 화합물의 화학식 VIA의 화합물로의 전환 공정)에 유사하게 사용할 수 있다. 일반적으로, 대체 질소 보호기는 반응식 4의 수순에 동등하게 적합하다.

반응식 5는 화학식 I의 화합물 (R² 및 R³은 이들이 부착된 벤조 고리와 함께 벤조옥사졸 고리계를 형성함)을 제조하는 방법을 도시하고 있다. R¹이 수소인 화합물은 반응식 5에 화학식 IE로 도시되어 있다. 반응식 5에서, 화학식 XXII의 화합물 (이 때, Y는 니트로, 할로, 트리플루오로메탄술포네이트 또는 디아조늄 염임)은 아세트산칼륨 또는 다른 알칼리 또는 알칼리 토금속 카르복실레이트와 디메틸설폭시드 (DMSO), DMF 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 DMSO와 같은 용매중에서 반응한다. 이 반응은 일반적으로 약 12 내지 24 시간 동안 반응하도록 방치한다. 적절한 반응 온도는 약 70 °C 내지 약 140 °C이다. 대략 100 °C가 바람직하다.

상기 반응은 화학식 VIII의 화합물을 생성하며, 이는 그 후 이어지는 수순에 의해 원하는 화학식 IE의 화합물로 전환될 수 있다. 먼저, 화학식 VIII의 화합물을 수소 및 메탄올중 수산화팔라듐과 같은 팔라듐 또는 백금 촉매와 약 0 °C 내지 약 70 °C의 온도, 바람직하게는 약 실온에서 반응시킴으로써 환원시켜 상응하는 아미노 유도체를 형성한다. 그 후, 이 반응의 생성물을 화학식 R¹⁰COCl의 산 클로라이드 또는 화학식 (R¹⁰CO)₂O (이 때, R¹⁰은 (C₁-C₆)알킬임)의 산 무수물 또는 화학

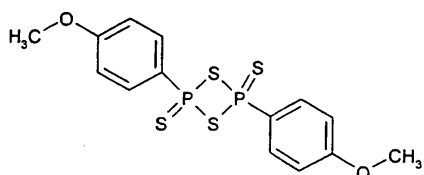
식 $R^{10}C(OC_2H_5)_3$ 의 화합물과 데칼린, 클로로벤젠 또는 크실렌과 같은 적절한 불활성 용매 중에서 반응시킨다. 크실렌 혼합물이 바람직하다. 이 반응은 통상적으로 약 120 내지 150 °C, 바람직하게는 약 140 °C의 온도에서 수행된다. $R^{10}COCl$ 을 반응물로 사용하는 경우에, 화학량론의 트리에틸아민 (TEA) 또는 다른 유기 삼급 아민 염기 및 촉매량의 피리디늄 p-톨루엔술포산 또는 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (PPT)를 반응 혼합물에 첨가하는 것이 바람직하다. $R^{10}C(OC_2CH_5)_3$ 을 반응물로 사용하는 경우에, 촉매량의 PPT를 반응 혼합물에 첨가하는 것이 바람직하다.

트리플루오로아세틸 질소 보호기의 제거에 의해 원하는 화학식 IE의 화합물을 생성한다. 이는 당업계의 숙련자에게 알려진 방법을 사용하여, 예컨대 보호된 화합물을 저급 알칸올 및 수성 알칼리 또는 알칼리 토금속 (또는 암모늄) 히드록시드 또는 카르보네이트, 수성 탄산나트륨과 약 50 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 70 °C의 온도에서 약 2 내지 6 시간 동안 반응시켜 수행될 수 있다.

반응식 6은 화학식 I의 화합물 (이 때, R^1 은 수소이며, R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 벤조 고리와 함께 벤조티아졸 고리계를 형성함)의 제조를 도시하고 있다. 반응식 6에서, 화학식 III의 화합물은 트리플루오로아세트산 무수물과 반응되어 고리 질소가 트리플루오로아세틸기에 의해 보호된 상응하는 화합물을 형성하며, 생성된 질소 보호된 화합물은 그 후 2 당량의 트리플루오로메탄술포산 무수물 및 1 당량의 질산과 반응되어 상응하는 화학식 IX의 화합물 (이 때, 벤조 고리에 하나의 니트로 치환체가 있음)을 형성한다. 트리플루오로아세트산과의 반응은 통상적으로 피리딘의 존재하에 수행된다. 상기 두 반응 모두는 통상적으로 염화 탄화수소 용매, 바람직하게는 염화메틸렌과 같은 반응 불활성 용매 중에서 약 0 °C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온의 온도에서 수행된다.

상기 변형은 또한 당업계의 숙련자에게 알려진 니트로화 방법을 사용하여 성취될 수 있다. 니트로기의 아민기로의 환원은 상기 기재된 바와 같이 수행되어 화학식 IX'의 화합물을 제공할 수 있다.

그 후, 화학식 IX'의 화합물은 카르복실산 할로겐화물 또는 $R^{10}COX$ 또는 $(R^{10}CO)_2O$ 의 무수물 (이 때, X는 할로이며, R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬임), 및 피리딘, TEA 또는 다른 삼급 아민 염기와 반응되어 화학식 X의 화합물을 형성하며, 이는 그 후 하기 화학식의 라우슨 시약과 반응되어 원하는 화학식 XI의 화합물로 전환될 수 있다.



$R^{10}COX$ (이 때, X는 할로임) 또는 $(R^{10}CO)_2O$ 의 화합물과의 반응은 일반적으로 약 0 °C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온에서 수행된다. 라우슨 시약과의 반응은 벤젠 또는 톨루엔, 바람직하게는 톨루엔과 같은 반응 불활성 용매 중에서 약 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 환류 온도에서 수행된다.

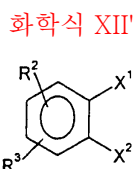
벤조티아졸 고리로 폐환시키고 질소 탈보호시켜 원하는 화학식 IF의 화합물을 형성하는 것은 화학식 XI의 화합물을 포타슘 페리시아나이드 및 물과 메탄올의 혼합물중 수산화나트륨 ($NaOH/H_2O/CH_3OH$)과 약 50 °C 내지 약 70 °C, 바람직하게는 약 60 °C의 온도에서 약 1.5 시간 동안 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

반응식 7은 반응식 1의 공정에 출발 물질로 사용되는 화학식 III의 화합물, 또는 화학식 IG의 화합물 [이 때, R^2 및 R^3 은 화학식 I의 화합물의 정의에서 상기 정의된 바와 같은 고리 (반응식에서 고리 "A"로 표시함)를 형성함]을 제조하는 방법을 도시한다. 반응식 7에서, 화학식 XII의 화합물 (이 때, X^1 및 X^2 는 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되지만, X^1 및 X^2 중 1 개 이상은 Br- 또는 I-임)은 THF 중 마그네슘 금속의 존재하에 약 40 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 환류 온도에서 시클로펜타디엔과 반응되어 화학식 XIII의 화합물을 형성한다. 생성된 화학식 XIII의 화합물과 N-메틸모르폴린-N-옥사이드 (NMO) 및 오스뮴 테트록시드의 아세톤 중 약 실온에서의 반응에 의해 상응하는 화학식 XIIIa의 화합물을 생성한다.

그 후, 화학식 XIII의 화합물은 이어지는 수순을 이용하여 화학식 XIV의 화합물로 전환된다. 먼저, 화학식 XIII의 화합물을 염화 탄화수소, 바람직하게는 디클로로에탄 (DCE) 및 물의 혼합물중 소듐 페리오데이트와, 또는 염화 탄화수소 용매중 납 테트라아세테이트와 약 0 °C 내지 약 실온에서 반응시켜 디알데히드 또는 글리칼 중간체를 생성한다. 그 후, 이 반응의 생성물을 염화 탄화수소 용매중 벤질아민 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드와 약 0 °C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온에서 반응시켜 원하는 화학식 XIV의 화합물을 형성한다. 화학식 XIV의 화합물의 벤질기를 제거하여 화학식 III의 화합물 (이 때, 고리 A는 부재함) 또는 화학식 IG의 화합물 (이 때, 고리 A는 존재함)을 생성한다. 이는 당업계의 숙련자에게 잘 알려진 방법을 사용하여, 예컨대 임의로는 유리 염기를 (상응하는 산 부가 염을 형성하기 위해) 1 당량의 산, 예컨대 염산과 반응시킨 후, 약 실온에서 메탄올중 수산화팔라듐을 이용하여 수소첨가분해하여 성취될 수 있다.

상기 및 본 명세서의 전반에 걸쳐 기재된 환원성 아민화 단계에서, 벤질 아민의 대체물, 예컨대 암모니아, 히드록실아민, 알콕시 아민, 메틸 아민, 알릴 아민 및 치환된 벤질아민 (예컨대, 디페닐메틸 아민 및 2- 및 4-알콕시 치환된 벤질 아민)을 사용할 수도 있다. 이들은 유리 염기, 또는 그의 염, 바람직하게는 그의 아세테이트 염으로서 사용될 수 있으며, 이어서 각각에 경우에 문헌[T. W. Greene 및 G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, New York 1991)]에 기재된 방법에 의해 제거될 수 있다.

또한, 반응식 7의 수순은 화학식 XII의 출발 물질을 적절한 하기 화학식 XII'의 화합물로 대체함으로써 화학식 I의 화합물 (R^2 및 R^3 은 고리를 형성하지 않으며 양 쪽 모두 수소는 아님)을 제조하는 데 사용될 수도 있다.



또는, 화학식 XIII의 화합물은 하기 및 반응식 8에 기재된 방법을 통해 화학식 XIV 또는 화학식 IG 또는 화학식 III의 화합물로 전환될 수 있다.

화학식 III'의 화합물 또는 적절한 화학식 IG'의 화합물을 제조하는 또다른 한 방법은 반응식 7A에 도시되어 있다. 이 방법은 R^1 이 수소이고 R^2 및 R^3 이 상기 정의된 바와 같되, 단 R^2 및 R^3 이 히드록시, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노-, $[(C_1-C_6)알킬]_2$ 아미노-, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-(C_1-C_6)알킬렌-C(=O)R^{13}$ 인 경우를 제외한 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 적용될 수 있다.

반응식 7A의 단계 1은 카르복실산의 에스테르화이다. 화학식 XXVI의 카르복실산은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올 또는 헥산올, 바람직하게는 메탄올과 같은 알콜 용매 중에서 삼불소화붕소와 같은 루이스산 촉매 또는 황산, 염산, p-톨루엔술폰산, 메탄 술폰산, 트리플루오로아세트산 또는 브롬화수소산, 바람직하게는 황산과 같은 산 촉매로 25 내지 120 °C, 바람직하게는 65 °C의 온도에서 30 분 내지 24 시간, 바람직하게는 4 시간 동안 처리하여 화학식 XXVIII의 화합물을 생성한다.

반응식 7A의 단계 3은 수소첨가분해 반응이다. 화학식 XXVIII의 니트릴을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 프로판올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 톨루엔, 바람직하게는 메탄올과 같은 용매중, 15 내지 100 psi, 바람직하게는 50 psi의 수소압하에 p-톨루엔술폰산, 메탄 술폰산, 염산, 황산, 인산 또는 트리플루오로아세트산, 바람직하게는 p-톨루엔술폰산과 같은 산 촉매, 및 탄소상 팔라듐 또는 탄소상 수산화팔라듐과 같은 팔라듐 촉매, 바람직하게는 탄소상 수산화팔라듐으로 2 내지 72 시간, 바람직하게는 24 시간 동안 처리하여 화학식 XXIXA의 화합물을 생성한다.

반응식 7A의 단계 4는 아마이드 형성이다. 화학식 XXIXA의 아민을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아세트 니트릴 또는 톨루엔, 바람직하게는 메탄올과 같은 용매중, 0 내지 120 °C, 바람직하게는 65 °C의 온도에서 소듐 tert-부톡사이드, 소듐 메톡시드, 소듐 에톡시드, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드, 칼륨 메톡시드, 칼륨 에톡시드, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 메틸이미다졸, 루티딘, 피리딘, 메틸모르폴린, 에틸모르폴린 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기, 바람직하게는 소듐 tert-부톡사이드로 30 분 내지 72 시간, 바람직하게는 2 시간 동안 처리하여 화학식 XXX의 화합물을 생성한다.

반응식 7A의 단계 5는 아미드의 환원이다. 화학식 XXX의 아미드를 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 디이소프로필 에테르, 1,4-디옥산 또는 메틸-tert-부틸 에테르, 바람직하게는 테트라히드로푸란과 같은 용매중, 0 내지 80 °C, 바람직하게는 50 °C의 온도에서 보란 테트라히드로푸란 착물, 디보란, 보란 디메틸설피드 착물, 리튬 알루미늄 수소화물, 또는 수소화붕소나트륨 및 삼불소화붕소의 조합, 바람직하게는 수소화붕소나트륨 및 삼불소화붕소의 조합과 같은 환원제로 1 내지 24 시간, 바람직하게는 5 시간 동안 처리한다. 생성물은 이소프로판올, 헥산, 아세톤, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤 또는 케톤, 바람직하게는 이소프로판올과 같은 용매중 결정화에 의해 p-톨루엔설폰산, 메탄 설폰산, 염산, 옥살산, 시트르산 또는 아세트산과 같은 산, 바람직하게는 p-톨루엔설폰산의 염으로서 단리되어 화학식 IG 또는 화학식 III의 화합물의 염 형태를 생성한다.

반응식 8, 9 및 10은 R¹이 수소이고 R² 및 R³이 상기 정의된 바와 같이 다양한 치환체를 의미하되, 단 R² 및 R³이 고리를 형성하는 경우를 제외한 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 도시한다.

반응식 8은 반응식 7에서 도시된 방법의 변형을 도시하며, 이는 벤조 고리가 플루오로, 알콕시기 또는 임의의 다른 적합한 R² 및(또는) R³기(반응식 8의 R¹⁸)로 치환된 것을 제외하고는 화학식 III의 화합물과 동일한 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 이 화합물은 반응식 8에 화학식 IH로 도시되어 있다. 반응식 8에서 예컨대 R¹⁸이 F인 경우에, 1,3-디플루오로벤젠을 에틸 에테르 또는 THF와 같은 에테르성 용매중에서 알칼리 금속 디알킬아민 또는 알칼리 금속 알킬(또는 아릴)과 같은 강염기와 -50 °C 미만의 온도에서 반응시킨 후, 요오드 또는 N-요오도숙신아미드로 켄칭시켜 1,3-디플루오로-2-요오도벤젠을 형성한다. 그 후, 1,3-디플루오로-2-요오도벤젠 화합물(반응식 8에서 화학식 XVI의 화합물)을 상기 기재된 일련의 반응들과 유사하고 화학식 XIII의 화합물을 화학식 IG 또는 화학식 III의 화합물로 전환시키는 데 있어서 반응식 7 또는 반응식 8A에 도시된 일련의 반응(반응식 8에서 XVI → XVII → XVIII → XIX → IH로 나타냄)에 의해 화학식 IH의 화합물로 전환시킨다. 또한, 화학식 XVI의 화합물의 화학식 XVII의 화합물로의 전환은 화학식 XVI의 화합물 및 시클로펜타디엔의 혼합물을 석유성 에테르, 톨루엔 또는 메틸 시클로헥산과 같은 불활성 탄화수소 용매중, 약 -20 °C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 0 °C의 온도에서 알킬 리튬 시약, 바람직하게는 n-부틸 리튬으로 처리함으로써 수행될 수 있다. 이 수순은 R¹⁸이 존재하든 부재하든 간에 반응식 7에 나타난 전환을 일으키는 데 동등하게 유효하다.

그 후, 화학식 IH의 화합물을 반응식 1에서 화학식 IV의 화합물을 합성하는 데 있어서 상기 기재된 방법을 사용하여 상응하는 화학식 XX의 질소 보호된 유도체로 전환시킬 수 있다. 화학식 XX의 화합물을 반응식 6에서 화학식 IX의 화합물을 제조하는 데 있어서 상기 기재된 방법을 사용하여 니트로화시켜 벤조 고리가 플루오로 및 니트로기, 알콕시기 및 니트로기 또는 R¹⁸ 치환체 및 니트로기 모두로 치환된 화학식 XXI의 화합물을 생성한다. 화학식 XXI의 화합물은 당업계의 숙련자에게 잘 알려진 방법을 사용하여, 예컨대 먼저 니트로기를 아미노기로 전환시키고, 반응식 10에 도시된 바와 같이 아미노기를 다양한 다른 치환체로 전환시킨 후, 질소 보호기를 제거하여 R² 및 R³ 중 하나가 플루오로인 다양한 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다.

화학식 XXI의 화합물은 화학식 IIA, 화학식 VIA 및 화학식 XXII의 화합물의 위치이성질체성 관능기 등가물로서 역할을 하며, 이 때 화학식 XXI의 화합물의 불소 원자는 화학식 IIA, 화학식 VIA 및 화학식 XXII의 화합물의 니트로 및 Y 기와 유사하게 반응하므로, 후자의 세 화합물에 대하여 상기 기재된 반응들과 동일한 일련의 반응을 행할 수 있으며, 이는 이러한 반응의 생성물을 제조하는 대체 수단을 제공한다. 이와 유사하게는, 화학식 XXI(R¹⁸=알콕시)의 알콕시기는 니트로기의 도입 전 또는 후에 히드록실기로 전환된 후, 상기 기재된 바와 같은 이성질체의 생성물로 전환될 수 있다. 또한, 이러한 히드록시 유도체의 트리플루오로메탄설포네이트 에스테르는 기재된 바와 같은 Y 기로 작용할 수 있다.

R²가 -O(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬 또는 아릴이며(이 때, 아릴은 상기 화학식 I의 화합물의 정의에서 기재됨), R³은 H 또는 상기 화학식 I의 화합물의 정의에서 기재된 다른 치환체들 중 하나인 화학식 I의 화합물의 제조는 상기 기재되고 반응식 8에서 도시된 바와 같이 화학식 XV의 화합물의 불소 원자 중 하나를 -O(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬 또는 아릴로 각각 치환함으로써 이루어질 수 있다.

반응식 8A는 R² 및 R³이 상기 정의된 바와 같되, 단 (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐 또는 니트로를 제외한 것인 화학식 I의 화합물(도시된 바와 같은 화학식 IH'의 화합물)을 수득하기 위한 또다른 수순을 도시하고 있다. 반응식 8A의 단계 1은 산화 후의 환원성 아민화이다. 화학식 XVII'의 벤조노르보르나디엔 유도체를 먼저 메탄올 또는 디클로로메탄, 바람직하게는 메탄올과 같은 용매중, 0 °C 내지 -78 °C, 바람직하게는 -78 °C에서 용액이 푸른 색을 나타날 때까지 오존으로 처리한

다. 형성된 오존화물을 15 내지 100 psi, 바람직하게는 30 내지 50 psi의 수소 대기하, -78°C 내지 실온, 바람직하게는 0°C 내지 실온에서 산화백금, 탄소상 백금, 탄소상 팔라듐 또는 탄소상 수산화팔라듐과 같은 백금 또는 팔라듐 촉매, 바람직하게는 탄소상 5% 백금을 이용하여 수소첨가분해에 의해, 5 분 내지 6 시간, 바람직하게는 1 시간 동안 환원시킨다. 그 후, 벤질아민, 4-메톡시벤질아민 또는 3,4-디메톡시벤질아민과 같은 아릴메틸아민, 바람직하게는 벤질아민을 실온에서 포름산, 아세트산, p-톨루엔술폰산, 옥살산 또는 염산과 같은 산 촉매, 바람직하게는 포름산과 함께 반응 혼합물에 첨가하고, 15 내지 100 psi, 바람직하게는 50 psi의 수소 기압에서 수소첨가분해를 1 내지 12 시간, 바람직하게는 4 시간 동안 다시 시작하여 화학식 XIX'의 화합물 (이 때, Ar은 아릴기임)을 수득하였다.

반응식 8A의 단계 2는 수소첨가분해 반응이다. 화학식 II의 화합물을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트, 바람직하게는 메탄올과 같은 용매 중, 15 내지 100 psi, 바람직하게는 50 psi의 수소 기압, 실온 내지 60°C , 바람직하게는 40°C 의 온도에서 p-톨루엔술폰산, 염산, 황산, 아세트산, 포름산 또는 메탄 술폰산, 바람직하게는 p-톨루엔술폰산과 같은 산, 및 탄소상 수산화팔라듐 또는 탄소상 팔라듐, 바람직하게는 탄소상 수산화팔라듐과 같은 팔라듐 촉매로 1 내지 48 시간, 바람직하게는 15 시간 동안 처리한다. 생성물은 이소프로판올, 헥산, 아세톤, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤 또는 톨루엔, 바람직하게는 이소프로판올과 헥산의 혼합물과 같은 용매 중에서 어떤 산 촉매를 사용하느냐에 따라 염으로서 결정화되어 화학식 IH'의 화합물을 생성한다.

반응식 9는 화학식 I의 화합물 (이 때, (a) R^1 은 수소이고, R^2 는 $\text{R}^7\text{R}^8\text{NO}_2\text{S}$ -임, (b) R^1 및 R^2 는 모두 클로로임, (c) R^1 은 수소이고 R^2 는 $\text{R}^{13}\text{C}(=\text{O})$ -임)을 제조하는 방법을 도시한다. 이러한 화합물은 반응식 9에 화학식 II, 화학식 IK 및 화학식 IL의 화합물로서 각각 나타내었다.

반응식 9에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 2 당량 이상의 할로술폰산, 바람직하게는 클로로술폰산과 약 0°C 내지 약 실온에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이렇게 형성된 클로로술폰산 유도체를 화학식 $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$ 의 아민 (이 때, R^7 및 R^8 은 상기 정의된 바와 같음)과 반응시킨 후, 질소 보호기를 제거하여 원하는 화학식 II의 화합물을 생성한다.

화학식 IK의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 염화 탄화수소 용매중에서 삼염화요오드와 반응시킨 후, 질소 보호기를 제거함으로써 제조할 수 있다. 삼염화요오드와의 반응은 통상적으로 약 0°C 내지 약 실온, 바람직하게는 실온에서 수행된다. 한 유사한 방식에서, 유사한 모노- 또는 디-브롬화 또는 모노- 또는 디-요오드화 화합물은 화학식 IV의 화합물을 트리플루오로메탄술폰산 용매중에서 N-요오도숙신아미드 또는 N-브로모숙신이미드와 반응시킨 후, 상기 기재된 바와 같이 질소 보호기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

화학식 IV의 화합물을 화학식 R^{13}COCl 의 산 할로겐화물 또는 화학식 $(\text{R}^{13}\text{CO})_2\text{O}$ 의 산 무수물과 염화 탄화수소 용매, 바람직하게는 염화메틸렌과 같은 반응 불활성 용매의 존재 또는 부재하에, 염화알루미늄과 같은 루이스 산의 존재하에 약 0°C 내지 약 100°C 의 온도에서 반응시킨 후, 질소 탈보호시켜 화학식 IL의 화합물을 생성한다. 산 할로겐화물 또는 무수물과의 반응은 다른 공지된 루이스 산 또는 당업계에 알려진 다른 프리델-크라프츠 (Friedel-Crafts) 아실화 방법을 사용하여 수행할 수 있다.

반응식 9에 도시되고 상기 기재된 바와 같이 $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^{13}$, I, Br 또는 Cl을 화학식 IV의 화합물로 도입하는 본 명세서에 기재된 반응들을 R^2 가 수소, (C_1-C_6) 알킬, 할로, (C_1-C_6) 알콕시 또는 $-\text{NHCONR}^7\text{R}^8$ 인 임의의 유사 화합물에 수행하여 화학식 I의 화합물 (이 때, R^2 및 R^3 은 상기 화학식 I의 화합물의 정의에서 정의된 바와 같음)을 생성할 수 있다.

질소 보호기를 보유한다는 것을 제외하고는 화학식 IL의 화합물과 동일한 화합물은 당업계의 숙련자에게 잘 알려진 바에 이엘-빌리거 (Baeyer-Villiger) 방법을 사용하여 상응하는 O-아실 치환된 화합물, 즉 화학식 IL의 화합물의 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 기가 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 기로 치환된 화합물로 전환될 수 있다. 생성된 화합물은 실시예 35에 기재된 바와 같이 부분적으로 가수분해되어 상응하는 히드록시 치환된 화합물을 생성한 후, 알킬화되어 상응하는 알콕시 치환된 화합물을 형성할 수 있다. 또한, 실시예 36에 기재된 바와 같이 이러한 O-아실 치환된 화합물은 다양하게 치환된 벤즈이속사줄을 제조하는 데 사용될 수 있다.

반응식 10은 화학식 I의 화합물 (이 때, (a) R^1 은 수소이고, R^2 는 클로로임, (b) R^1 은 수소이고, R^2 는 시아노임, (c) R^1 은 수소이고, R^2 는 아미노임 및 (d) R^1 은 수소이고, R^2 는 $R^{13}C(=O)N(H)-$ 임)을 제조하는 방법을 도시한다. 이러한 화합물은 반응식 10에 화학식 IM, 화학식 IN, 화학식 IP 및 화학식 IQ의 화합물로서 각각 나타내었다.

화학식 IM의 화합물은 예컨대 수증 알칼리 금속 아질산염 및 강한 무기산 (예컨대, 염산, 황산, 브롬화수소산)을 사용하여 화학식 IX'의 화합물로부터 디아조늄 염을 형성한 후, 염화구리(I)와 같은 할로겐화구리 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 기재된 방법에 의해 질소 탈보호시켜 원하는 화학식 IM의 화합물을 생성한다. 당업계의 숙련자에게 알려져 있는 바와 같은 또다른 디아조늄 염 제조 방법도 사용될 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 약 0 °C 내지 약 60 °C, 바람직하게는 약 60 °C에서 약 15 분 내지 1 시간 동안 수행된다.

상기 기재된 바와 같이 제조된 디아조늄 염을 수성 매질 중 요오드화칼륨과 반응시켜 유사한 요오드화물 유도체를 생성한다. 이 반응은 일반적으로 약 0 °C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온에서 수행된다. 생성된 화합물 또는 그의 유사한 N-tert-부틸카르보네이트 보호된 형태는 DMF, N,N-디메틸프로필우레아 (DMPU) 또는 DMSO, 바람직하게는 DMF 중, 약 50 °C 내지 약 180 °C, 바람직하게는 약 150 °C의 온도에서 시안화구리(I) 및 시안화나트륨과 반응시켜 상응하는 시아노 유도체를 제조하는 데 사용될 수 있다. 상기 기재된 바와 같이 질소 탈보호시켜 원하는 화학식 IM의 화합물을 수득한다.

또한, 상기 기재된 요오드화물 유도체는 Heck, 스즈키 및 스틸 (Heck, Suzuki and Stille) 커플링 및 Heck 카르보닐화와 같은 당업계의 숙련자에게 알려진 팔라듐 및 니켈 촉매 공정에 의해 상응하는 카르보닐 에스테르 및 아마이드 뿐만 아니라 아릴, 아세틸렌 및 비닐 치환체와 같은 다른 다양한 치환체에 접근하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물 등 (이 때, R^2 는 할로, 알킬, 알콕시 등)은 유사하게 관능화되어 R^2 및 R^3 이 상기 정의된 바와 같은 화합물을 생성할 수 있다.

화학식 IX'의 화합물을 질소 탈보호하여 화학식 IP의 화합물을 생성한다. 화학식 IX'의 화합물을 상기 기재된 방법을 사용하여 화학식 $R^{13}COCl$ 또는 화학식 $(R^{13}CO)_2O$ 의 아실기와 반응시킨 후, 질소 탈보호시켜 화학식 IQ의 화합물을 생성할 수 있다. 한 유사한 방식에서, 보호된 아민을 화학식 $R^{13}SO_2X$ (이 때, X는 클로로 또는 브로모)의 화합물로 처리한 후, 질소 탈보호시켜 상응하는 술폰아미드 유도체를 생성한다.

상기 지정한 바와 같이, 본 명세서의 전반에 걸쳐 기재된 수순에서 대신 사용될 수 있는 적합한 아민 보호기로는 $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-COOCH_2C_6H_5$ 를 들 수 있다. 이러한 기는 상기 언급된 그린(Greene) 등의 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry]에 각각 기재된 방법에 의해 제거될 수 있다. 반응 조건하에 보호기 (예컨대, 니트로화 동안의 $-COOCH_2C_6H_5$)가 변형되는 경우에도 여전히 상기 변형된 보호기에 대하여 상기 수순이 기재된 바와 같이 적용될 수 있다. 또한, 보호기 도입 및(또는) 관능기 도입 또는 변형 방법의 순서를 변화시키는 것도 필요한 경우에 가능할 수 있다.

상기 논의되거나 상기 반응식 1 내지 10에 도시된 각각의 반응에서 달리 지적되지 않는 한 압력은 그리 중요하지 않다. 일반적으로 약 0.5 기압 내지 약 5 기압의 압력이 허용가능하며, 주변 압력, 즉 약 1 기압이 편리하다는 점에서 바람직하다.

화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 그의 염 (이후 "활성 화합물")은 경구, 경피 (예컨대, 패치를 사용하여), 비강 내, 설하, 직장, 비경구 또는 국부 투여될 수 있다. 경피 및 경구 투여가 바람직하다. 이러한 화합물은 환자의 체중 및 상태 및 선택된 특정 투여 경로에 따라 변형이 필요하겠지만 가장 바람직하게는 1 일 약 0.01 mg 내지 약 1500 mg, 바람직하게는 1 일 약 0.1 내지 약 300 mg의 투여량으로 단일 또는 분할 투여된다. 그러나, 1 일 체중 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 10 mg 범위의 투여 수준이 가장 바람직하게 사용된다. 그럼에도 불구하고, 선택된 제약 제제의 유형 및 이러한 투여가 수행되는 동안의 기간 및 간격 뿐만 아니라 치료될 사람의 체중 및 상태 및 이들의 상기 약제에 대한 별도의 반응에 따라서 변형될 수 있다. 어느 경우에는, 상기 언급된 범위의 최저 한계보다 낮은 수준의 투여량이 적정량 이상인 반면에, 다른 경우에는 보다 많은 투여량을 먼저 하루에 걸쳐 여러 작은 투여량으로 나누어 투여한다는 전제하에 아무런 유해한 부작용을 일으키지 않고 이러한 보다 많은 투여량을 사용할 수 있다.

활성 화합물은 단독으로 또는 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하여 상기 나타난 임의의 여러 경로에 의해 투여할 수 있다. 더욱 구체적으로, 활성 화합물은 광범위한 상이한 투여 형태로, 예컨대 이들은 다양한 제약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 조합하여 정제, 캡슐, 경피 패치, 로젠지제, 트로키, 경질 캔디, 분말, 스프레이, 크림, 고약, 좌약,

젤리, 젤, 페이스트, 로션, 연고, 수성 현탁액, 주사용 용액, 엘리스르제, 시럽 등의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 담체로는 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매를 들 수 있다. 또한, 경구 제약 조성물은 적합하게 가당 및(또는) 가미될 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물은 약 5.0 중량% 내지 약 70 중량% 범위의 밀도 수준의 이러한 투여 형태로 존재한다.

경구 투여의 경우에, 미세결정 셀룰로오스, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 인산이칼슘 및 글리신과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제가 전분 (바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정 복합 실리케이트와 같은 다양한 붕괴제, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 입자 결합제와 함께 사용될 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트 및 활석과 같은 윤활제는 정제화 목적으로 사용될 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 젤라틴 캡슐내 충전제로 사용될 수 있으며, 이와 관련하여 바람직한 물질로는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 뿐만 아니라 락토오스 또는 유당을 들 수 있다. 수성 현탁액 및(또는) 엘리스르제가 경구 투여에 바람직한 경우에, 활성 성분은 다양한 감미료 또는 풍미제, 착색제 및 필요한 경우에 유화제 및(또는) 현탁제, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 다양한 조합과 함께 합해질 수 있다.

비경구 투여의 경우에, 참기름 또는 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜 중 활성 화합물의 용액을 사용할 수 있다. 수용액은 적절히 완충시켜야 하고 (바람직하게는, pH 8 초과), 필요한 경우에 액상 희석제가 먼저 등장화되어야 한다. 이러한 수용액은 정맥내 주사용으로 적합하다. 유성 용액은 동맥내, 근육내 및 피하 주사 목적에 적합하다. 멸균 조건하의 이러한 모든 용액의 제조는 당업계의 숙련자에게 잘 알려진 표준 제약 기술에 의해 용이하게 성취될 수 있다.

또한, 활성 화합물을 국부적으로 투여하는 것이 가능하며 이는 표준 제약 실행에 따라 크림, 패취, 젤리, 젤, 페이스트, 연고 등에 의해 수행될 수 있다.

<생물학적 분석>

니코틴의 특정 수용체 부위에 대한 결합을 억제하는 데 있어서 본 활성 화합물의 효과는 문헌 [Lippiello, P. M. and Fernandes, K. G. (in The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)] 및 [Anderson, D. J. and Arneric, S. P. (in Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cystisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)]에 기재된 방법을 변형한 하기 수순에 의해 측정하였다.

<수순>

찰스 리버로부터의 수컷 스프래그-돌리 래트 (200 내지 300 g)를 매달린 스테인레스 스틸 철창내에 무리지어 수용하고, 12 시간 명암 주기(오전 7 시 부터 오후 7 시까지 밝은 주기)로 유지시켰다. 이들은 표준 푸리나(Purina) 쥐 사료 및 물을 자유로이 제공받았다.

쥐를 목을 베어 죽였다. 목을 벤 직후에 뇌를 제거하였다. 문헌[Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454, (1986))]의 방법을 약간 변형한 방법에 따라 뇌 조직으로부터 막을 준비하였다. 전체 뇌를 제거하고, 빙냉 완충액으로 세척하고, 6으로 설정된 브링크만 폴리트론 (Brinkmann Polytron) (상표명)을 사용하여 10 배 부피의 완충액 (w/v) 중 0 °C에서 30 초 동안 균질화시켰다. 완충액은 실온에서 pH 7.5의 50 mM 트리스 HCl로 이루어졌다. 균질화액을 원심분리 (10 분, 50,000 x g, 0 내지 4 °C)에 의해 침전시켰다. 상청액을 따라내고, 폴리트론을 사용하여 막을 조심스럽게 재현탁시키고, 다시 원심분리시켰다 (10 분, 50,000 x g, 0 내지 4 °C). 2차 원심분리 후, 막을 1.0 g/100 mL 농도의 분석 완충액 중에 재현탁시켰다. 표준 분석 완충액의 조성은 50 mM 트리스 HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂이며, 실온에서 pH 는 7.4였다.

일상적인 분석을 붕규산 유리 시험관내에서 수행하였다. 분석 혼합물은 통상적으로 최종 항온처리 부피가 1.0 mL인 막 단 백질 0.9 mg으로 이루어졌다. 50 μ L의 비히클, 블랭크 또는 시험 화합물 용액을 각각 함유하는 세 세트의 관을 준비하였다. 각각의 관에 분석 완충액중 [³H]-니코틴 200 μ L을 첨가한 후, 막 현탁액 750 μ L을 첨가하였다. 각각의 관내 니코틴의 최종 농도는 0.9 nM이었다. 블랭크내 사이티신의 최종 농도는 1 nM이었다. 비히클은 물 50 mL 당 1 N 아세트산 30 μ L를 함유하는 탈이온수로 이루어졌다. 시험 화합물 및 사이티신을 비히클 중에 용해시켰다. 막 현탁액을 관에 첨가한 후, 와류시켜 분석을 개시하였다. 샘플을 얼음을 첨가한 진탕 수조내에서 0 내지 4 °C에서 항온처리하였다. 브란델(상표명) 멀티매니폴드 조직 수집기를 사용하여 왓만(Whatman) GF/B(상표명) 유리 섬유 여과기를 통해 진공하에 신속히 여과시킴으로

써 항온처리를 종결하였다. 분석 혼합물을 초기 여과시킨 후, 여과기를 빙냉 분석 완충액(각각 5 ml)으로 2 회 세척하였다. 그 후, 여과기를 계수 유리병내에 넣고, 레디 세이프(Ready Safe(상표명), 베크만) 20 ml와 활발히 혼합한 후, 방사능을 정량화하였다. 샘플을 엘케이비 왈락 랙베타 (LKB Wallach Rackbeta (상표명)) 액체 섬광 계수기내에서 40 내지 50% 효율로 계수하였다. 모든 측정을 3 회 반복하였다.

<계산>

막에 대한 특이 결합 (C)은 비히클만을 함유하는 샘플에서의 총 결합 (A)과 막 및 사이티신을 함유하는 샘플에서의 비특이 결합 (B)의 차이, 즉

특이 결합 = (C) = (A) - (B)이다.

시험 화합물 (E)의 존재하에 특이 결합은 시험 화합물 (D)의 존재하의 총 결합과 비특이 결합 (B)의 차이, 즉 (E) = (D) - (B)이다.

억제(%) = $(1 - ((E)/(C))) \times 100$

상기 분석에서 시험한 본 발명의 화합물의 IC₅₀ 값은 10 μM 미만을 나타내었다.

하기에 실험 실시예를 설명하고 있지만 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

실시예

실시예 1

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

A) 1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌

(문헌 [Wittig, G. ; Knauss, E. Chem. Ber. 1958, 91, 895. b) Muir, D. J. ; Stothers, J. B. Can. J. Chem. 1993, 71, 1290.]에 전체 또는 부분적으로 기초함)

마그네슘 부스러기 (36.5 g, 1.5 M)를 질소 (N₂) 흐름 수용기를 구비한 250 mL 비균등화 적하 깔때기, 기계적 교반기 및 N₂ 흐름 수용기를 구비한 효과적인 응축기가 구비된 건조시킨 2 L 삼목 둥근바닥 플라스크내 무수 THF (250 mL) 중에서 교반하였다. 플라스크를 교반하고, 제거가능한 가열 외벽에 의해 환류 온도로 승온시켰다. 2-플루오로브로모벤젠 (2g)을 첨가한 후, 3 N 에틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 EtMgBr) 1 mL를 첨가하였다. 적하 깔때기에 문헌 [Org. Syn. Col., Vol. V, 414-418]에 기재된 방법에 의해 제조된 시클로펜타디엔 (94.4 g, 1.43 M) 및 별도의 플라스크내에 얼음조에 의해 0 °C로 유지되고, 배관을 통해 적하 깔때기로 운반된 브로모플루오로벤젠 (250 g, 1.43 M)의 혼합물을 채웠다. 적은 분획 (약 1 mL)의 치밀한 혼합물을 도입하여 개시를 도왔다 (약 4 회). 약 15 분 후, 반응 (발열, 증기 응축)이 개시되었고, 가열 외벽을 제거하고, 적하 깔때기의 함유물을 환류 온도를 유지할 정도의 속도로 적가하였다 (1.5 시간). 가열 외벽을 다시 적용시키고, 환류 온도를 1.5 시간 동안 유지시켰다 (TLC 100% 헥산 R_f 0.67).

반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (500 mL)로 켄칭시키고, 1 N HCl (200 mL, 소비되지 않은 Mg으로부터 H₂를 방출시킴)로 조심스럽게 켄칭시켰다. 여기에 약 50 mL의 진한 HCl을 첨가하여 고체를 용해시켰다. 총 첨가/켄칭 시간은 약 1 시간이었다. 포화 염화나트륨 (NaCl) 수용액 (300 mL)을 첨가하고, 과망간산칼륨 (KMnO₄) 활성 생성물이 더이상 제거되지 않을 때까지 생성물 헥산을 추출하였다 (4 x 약 250 mL). 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액 (250 mL), 중탄산나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄ 건조시키고, 오일 (약 200 g)로 농축시켰다. 생성물을 78 내지 83 °C, 15 mm에서 증류시켰다 (131 g, 64%). (또다른 마무리처리는 문헌[p. 419 Fieser and Fieser, Vol. 1, Reagents for Organic Synthesis, Wiley, NY., NY. ; 1967])에 기재되어 있다).

B) 1,2,3,4-테트라히드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올

(마무리 처리 방법 및 사용된 OsO_4 의 양을 제외하고는 문헌 [VanRheenen, V. ; Cha, D. Y. ; Hartley, W. M. Org. Syn. 1988, 6, 342.])에 기초함)

N_2 흐름 수용기 및 기계적 교반기를 구비한 2 L 삼목 둥근바닥 플라스크내에서 아세톤 (800 mL) 및 H_2O (100 mL) 및 N-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (67.5 g, 576 mmol) 중 1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌 (79.5 g, 560 mmol)을 교반하였다. 이에 오스뮴 테트록사이드 (OsO_4) (15 mol% t-부틸 알콜 용액 15 mL, 1.48 mmol, 0.26 mol%)를 첨가하고, 혼합물을 활발히 교반하였다. 60 시간 후, 반응물을 여과하고, 백색 생성물을 아세톤으로 세정하고, 공기건조시켰다 (60.9 g). 모액을 유성 고체로 농축시키고, 아세톤으로 분쇄시키고, 여과하고, 아세톤으로 세정하여 27.4 g, 총 88.3 g, 89%를 수득하였다. (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 약 0.5). M.p. 176-177.5 °C.

C) 10-벤질-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

(문헌 [Abdel-Magid, A. F. ; Carson, K. G. ; Harris, B. D. ; Maryanoff, C. A. ; Shah, R. D. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849 ; and Mazzocchi, P. H. ; Stahly, B. C. J. Med. Chem. 1979, 22, 455.]에 기초함)

질소하 냉수조 (약 10 °C)를 구비한 2 L 둥근바닥 플라스크내에서 1,2,3,4-테트라히드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올 (40 g, 227.3 mmol)을 H_2O (1050 mL) 및 1,2-디클로로에탄 (DCE) (420 mL) 중에서 교반하였다. 이러한 소듐 페리 오데이트 (NaIO_4) (51 g, 239 mmol) 및 트리에틸벤질 암모늄 클로라이드 (Et_3BnNCl) (50 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 교반한 후 (약간의 초기 발열), 층들을 분리하고, 수성층을 DCE (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 H_2O (4 x 200 mL, 또는 수성 세척액에서 전분 요오드화물로의 반응이 관찰되지 않을 때까지)로 세척한 후, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 이에 벤질 아민 (25.5 g, 238.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2 분 동안 교반한 직후, 소듐 트리아세톡시보로히드 리드 NaHB(OAc)_3 /DCE (하기 참조)로 10 분에 걸쳐 운반하였다.

0 °C (얼음조), 질소하 별도의 2 L 둥근바닥 플라스크내에서 DCE (800 mL) 중 NaHB(OAc)_3 (154 g, 0.727 mmol)를 자 석 교반하였다. 이에 상기 혼합물을 10 분에 걸쳐 첨가한 직후, 디알데히드 및 아민을 혼합하였다. 생성된 오렌지색 혼합물을 실온으로 승온시키고, 30 내지 60 분 동안 교반하였다.

반응물을 먼저 포화 탄산나트륨 (Na_2CO_3) 용액 (약 300 mL)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭시키고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다 (pH 9). 층들을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 유기층을 NaCl 포화 수용액 (200 mL)으로 세척하고, 먼 플러그를 통해 건조시킨 후, 적색 오일로 증발시켰다. 이를 최소량의 Et_2O 에 용해시키고, 실리카 패 드 (3 x 4 인치)를 통해 15% 에틸 아세테이트/헥산 + 37% 수산화암모늄 (NH_4OH) 수용액의 1%로 용리시켜 여과하여 기준 적색을 제거하였다. 농축시켜 밝은 황색 오일을 수득하였다 (48.5 g, 194.8 mmol, 85.7%). (TLC 10% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.75).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (m, 7H), 6.89 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H). APCI MS m/e 250.3 [(M + 1) $^+$].

D) 10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

(또다른 합성법에 있어서는 문헌 [Mazzocchi, P. H. ; Stahly, B. C. J. Med. Chem. 1979, 22, 455.] 참조)

10-벤질-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (70.65 g, 284 mmol)을 에틸 아세테이트 (250 mL) 중에서 교반하고, 서서히 냉각시키면서 (얼음조) 3N HCl 에틸 아세테이트 (1.03 당량)로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 에틸 에틸 아세테이트로 세정하였다. 고체를 파르(Parr) 병내 메탄올 (250 mL) 중에 용해시켰다. 이에 Pd(OH)_2 (20 중량%/C 7 g)을 첨가하고, 혼합물을 50 내지 40 psi의 H_2 하에 24 시간 동안 또는 TLC를 수행할 때까지 진탕시켰다.

반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 유성 고체로 농축시켰다. 이를 메탄올과 함께 공비시킨 후 (3 회), 아세톤으로 분쇄시키고, 에틸 에테르 (Et₂O)로 처리하여 생성물을 침전시키고, 여과시켰다. 모액을 농축시키고, 2차 처리하여 옅은 백색 고체를 수득하였다 (48.95 g, 251 mmol, 88%). (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.68 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 160.2 [(M + 1)⁺].

실시예 2

4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

A) 6-플루오로-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌

(Eisch, J. J. ; Burlinson, N. E. J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 753-761. Paquette, L. A. ; Cottrell, D. M. ; Snow, R. A. J. Amer. Chem. Soc. 1977, 99, 3723-3733.)

마그네슘 부스러기 (0.66 g, 27.2 mmol)를 질소 (N₂) 흐름 수용기를 구비한 250 mL 비균등화 적하 깔때기, 자석 교반기 및 N₂ 흐름 수용기를 구비한 효과적인 응축기가 구비된 화염 건조시킨 75 mL 삼목 둥근바닥 플라스크내 무수 THF (10 mL) 중에서 교반하였다. 플라스크를 교반하고, 제거가능한 가열 외벽에 의해 환류 온도로 승온시켰다. 2,5-디플루오로브로모벤젠 (0.1 g)을 첨가한 후, THF (0.1 mL) 중 3 N EtMgBr를 첨가하였다. 적하 깔때기에 시클로펜타디엔 (1.71 g, 25.9 mmol) 및 2,5-디플루오로브로모벤젠 (5.0 g, 25.9 mmol)의 치밀한 혼합물을 채웠다. 적은 분획 (약 0.2 mL)의 치밀한 혼합물을 도입하여 개시를 도왔다 (약 4 회). 약 15 분 후, 반응 (발열 및 증기 응축)이 개시되었고, 적하 깔때기의 함유물을 첨가하는 동안 필요할 정도로 가열을 유지하였다. 그 후, 반응을 환류 온도에서 1 시간 동안 유지시켰다.

반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (20 mL)로 켄칭시킨 후, 1 N HCl 수용액 (20 mL)으로 켄칭시켜 고체를 용해시켰다. 포화 NaCl 수용액 (30 mL)을 첨가하고, 생성물을 헥산으로 추출하였다 (4 x 25 mL). 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 (25 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 헥산으로 세정하며 실리카 플러그를 통해 여과시키고, 오일로 농축시켰다. 헥산으로 용리시키는 실리카 겔상 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (780 mg, 19%). (TLC 헥산 R_f 0.38).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.87 (br s, 2H), 2.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

B) 6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올

6-플루오로-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌 (680 mg, 4.22 mmol) 및 N-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (599 mg, 4.43 mmol)를 아세톤 (50 mL) 및 H₂O (5 mL) 중에서 교반하였다. 이에 OsO₄ (0.2 mL, t-부틸 알콜 중 2.5 중량% 용액, 0.02 mmol) 용액을 첨가하였다. 72 시간 후, 플로리실 (5 g) 및 포화 NaHSO₃ 수용액 (3 mL)을 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 플로리실을 여과하고, 여액을 농축시켜 결정형 생성물을 생성하고, 이를 아세톤으로 분쇄하고, 여과시켰다 (524 mg, 64%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.0, 8.0, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.18 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H). GCMS m/e 194 (M⁺).

C) 10-벤질-4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올 (524 mg, 2.68 mmol) 및 Et₃NBnCl (10 mg)을 디클로에탄 (15 mL) 및 H₂O (45 mL) 중에서 활발히 교반한 후, 소듐 페리오데이트 (0.603 mg, 2.82 mmol)로 처리하였다.

1.5 시간 후, 층을 분리시키고, 수성층을 DCE (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 전분 요오드화물 페이퍼로의 반응이 관찰되지 않을 때까지 H₂O (4 x 20 mL)로 세척한 후, 포화 NaCl 수용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 벤질 아민 (0.308 mL, 2.82 mmol)으로 처리하고, 2 분 동안 교반시킨 후, 적가 깔대기로 운반하였다. 이 용액을 활발히 교반된 DCE (50 mL) 중 NaHB(OAc)₃ (1.82 g, 8.58 mmol)의 냉각된 (0 °C) 혼합물에 약 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 냉각없이 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 수용액 (100 mL)으로 채취시키고, 1 시간 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔상 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (520 mg, 80%). (TLC 2% 아세톤/CH₂Cl₂ R_f 0.40).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H).

D) 4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

10-벤질-4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (390 mg, 1.461 mmol), 암모늄 포르메이트 (3.04 g, 48.2 mmol) 및 10% Pd(OH)₂/C (30 mg)을 메탄올 (50 mL) 중에 합하고, N₂ 하에 1.5 시간 동안 환류시켰다. 암모늄 포르메이트 (1.0 g)를 첨가하고, 환류를 0.5 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 이를 메탄올로 세정하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 포화 Na₂CO₃ 수용액 (30 mL)으로 처리하고, 생성물을 염화메틸렌 (CH₂Cl₂) (3 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 2N HCl 메탄올 (5 mL)으로 처리하고, 농축시킨 후, 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, Et₂O로 포화시켰다. 18 시간 동안 교반한 후, 백색의 결정을 여과수집하였다 (86 mg, 28%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.27). (유리 염기에 대한 데이터)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.61 (dd, J = 12.0 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.87 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 178.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 260-262 °C.

실시예 3

4-메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-5-메틸브로모벤젠으로부터 제조하였다. (유리 염기에 대한 데이터)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 174.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 254-255 °C. C₁₂H₁₂F₃N.HCl.1/3H₂O: C, 53.44; 에 대한 분석 계산치 H, 5.11; N, 5.19. 실측치 C, 53.73; H, 4.82; N, 5.15.

실시예 4

4-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

(문헌 [Grunewald, G. L. ; Paradkar, V. M. ; Pazhenchevsky, B. ; Pleiss, M. A. ; Sall, D. J. ; Seibel, W. L. ; Reitz, T. J. J. Org. Chem. 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L. ; Markovich, K. M. ; Sall, D. J. J. Med. Chem. 1987, 30, 2191-2208.] 참조)

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-5-트리플루오로메틸브로모벤젠으로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.21 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 228.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 244-246 °C. C₁₂H₁₂F₃N.HCl.1/3H₂O: C, 53.44 에 대한 분석 계산치; H, 5.11; N, 5.19. 실측치 C, 53.77; H, 4.82; N, 5.18.

실시예 5

3-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

(문헌 [Grunewald, G. L. ; Paradkar, V. M. ; Pazhenchevsky, B. ; Pleiss, M. A. ; Sall, D. J. ; Seibel, W. L. ; Reitz, T. J. J. Org. Chem. 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L. ; Markovich, K. M. ; Sall, D. J. J. Med. Chem. 1987, 30, 2191-2208.] 참조)

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-6-트리플루오로메틸브로모벤젠으로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67-7.50 (3H), 3.65 (br s, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 228.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 275-277 °C. C₁₂H₁₂F₃N.HCl.1/3H₂O: C, 53.44; 에 대한 분석 계산치 H, 5.11; N, 5.19. 실측치 C, 53.73; H, 4.83; N, 5.16.

실시예 6

3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

A) 2,6-디플루오로요오도벤젠

(Roe, A. M. ; Burton, R. A. ; Willey, G. L. ; Baines, M. W. ; Rasmussen, A. C. J. Med. Chem. 1968, 11, 814-819. Tamborski, C. ; Soloski, E. J. Org. Chem. 1966, 31, 746-749. Grunewald, G. L. ; Arrington, H. S. ; Bartlett, W. J. ; Reitz, T. J. ; Sall, D. J. J. Med. Chem. 1986, 29, 1972-1982.)

THF (75 mL) 중 1,3-디플루오로벤젠 (57.05 g, 0.5 M)을 N₂ 하 -78 °C 교반된 n-부틸리튬 (n-BuLi) (200 mL, 2.5 M/헥산, 0.5 M) 및 THF (500 mL)의 용액에 첨가하였다. 첨가 속도를 조절함으로써 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지하였다. 총 첨가 시간은 약 1/2 시간이었다. 생성된 슬러리를 추가의 1/2 시간 동안 교반한 후, 분산액을 THF (300 mL) 중 요오드 (126.9 g, 0.5 M)의 용액으로 내부 온도를 -70 °C 미만으로 유지할 속도로 처리하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 실온으로 승온시키고, H₂O (100 mL) 및 10% Na₂S₂O₃ 수용액 (100 mL)으로 처리하고, 교반하였다. 층을 분리하고 수성 층을 헥산 (2 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 10% Na₂S₂O₃ 수용액 (100 mL), H₂O (100 mL), 포화 NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 황색 오일 (106.5 g)을 수득하였다. 약 80 °C 및 약 1 내지 5 mm에서 증류시켜 밝은 황색 오일 (89.5 g, 75%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 1H), 6.87 (m, 2H). GCMS *m/e* 240 (M⁺).

B) 5-플루오로-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌

2,6-디플루오로요오도벤젠 (5.0 g, 20.8 mmol) 및 시클로펜타디엔 (2.07 g, 31.3 mmol)의 용액을 N₂ 하 0 °C에서 석유성 에테르 (70 mL, 40 내지 60 °C) 중 교반하고, n-BuLi (8.74 mL, 헥산 중 2.5 M, 21.8 mmol)를 10 분에 걸쳐 적가하였다. 15 분 후에 1N HCl 수용액을 첨가하여 반응물을 퀀칭하고, 생성물을 헥산 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 H₂O (50 mL), 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켰다. 실리카겔상 크로마토그래피시켜 오일로서 생성물을 수득하였다 (1.5 g, 45%). (TLC 헥산 R_f 0.55).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (ddd, J = 7.0, 1.0, 0.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.5, 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.72 (ddd, J = 8.5, 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 2.36 (ddd, J = 7.2, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 7.2, 1.7, 1.5 Hz, 1H). GCMS *m/e* 160 (*M*⁺).

C) 3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 2B, C 및 D에 기재된 방법에 의해 5-플루오로-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌으로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (ddd, J = 8.3, 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 178.4 [(*M* + 1)⁺]. M.p. 269-271 °C.

실시예 7

4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

A) 1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드 염 (12.4 g, 63.9 mmol)을 CH₂Cl₂ (200 mL) 중에서 교반하였다. 이를 냉각시키고 (얼음조), 피리딘 (12.65 g, 160 mmol)으로 처리한 후, 적가 깔대기로부터의 트리플루오로아세트산 무수물 (TFAA) (16.8 g, 11.3 mL, 80 mmol)으로 10 분에 걸쳐 처리하였다. 약 3 시간 후, 용액을 0.5 N 수성 HCl (200 mL)에 붓고, 층을 분리시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 0.5 N 수성 HCl (50 mL), H₂O (2 x 50 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액 (50 mL)으로 세척하였다. 이 용액을 먼 플러그를 통해 건조시킨 후, 약 3%의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 2 인치 실리카 패드를 통해 약 3%의 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂로 용리시켜 여과시켰다. 농축시켜 맑은 오일을 수득하고, 이를 결정화시켜 백색의 침상물을 수득하였다 (15.35 g, 60.2 mmol, 94%). (TLC 30% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.53).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 4H), 4.29 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.84 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 12.6, 1.5 Hz, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.10 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H). GCMS *m/e* 255 (*M*⁺). M.p. 67-68 °C.

B) 1-(4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

(문헌 [Coon, C. L. ; Blucher, W. G. ; Hill, M. E. J. Org. Chem. 1973, 25, 4243.]에 기재된 방법을 기초로 함)

0 °C에서 교반된 CH₂Cl₂ (10 ml) 중 트리플루오로메탄술포산 (2.4 ml, 13.7 mmol)의 용액에 질산 (0.58 ml, 27.4 mmol)을 서서히 첨가하여 백색 침전물을 생성하였다. 10 분 후, 생성된 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (15 ml) 중 1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (3.5 g, 13.7 mmol)을 적가 깔대기로부터 5 분에 걸쳐 적가처리하였다. 반응물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 0 °C로 1 시간 동안 승온시켰다. 반응 혼합물을 활발히 교반된 얼음 (100 g) 중에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (3 x 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, H₂O (3 x 30 ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 (20 mL) 및 H₂O (20 mL)로 세척한 후, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였고, 이를 방치하여 고체화시켰다 (4.2 g). 크로마토그래피시켜 결정형 고체로서 순수한 생성물을 수득하였다 (3.2 g, 78%). (TLC 30% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.23).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.37 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.59 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.18 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.07 (d, J = 10.8 Hz, 1H). GCMS *m/e* 300 (M⁺).

C) 4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

1-(4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (182 mg, 0.61 mmol)을 70 °C에서 메탄올 (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 Na₂CO₃ (160 mg, 1.21 mmol)와 함께 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 생성물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 1 N 수성 HCl (3 x 20 mL)로 추출하고, 산성층을 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 세척하였다. 수성층을 Na₂CO₃를 사용하여 pH 약 10으로 염기성화시키고, 생성물을 CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 오일로 농축시켰다. 이를 메탄올 중에 용해시키고, 메탄올 중 1 N HCl로 처리하고, 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 메탄올/Et₂O로부터 재결정화시켜 백색 고체로서 생성물을 수득하였다 (73 mg, 50%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.38).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 13.0, 13.0 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 205.1 [(M + 1)⁺] M.p. 265-270 °C.

실시예 8

4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (500 mg, 2.08 mmol)을 1,4-디옥산 (40 mL) 중에서 교반하고, 포화 Na₂CO₃ 수용액 (15 mL)으로 처리하였다. 이에 디-*t*-부틸디카르보네이트 (1.8 g, 8.31 mmol)를 첨가하였다. 18 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O (50 mL)로 처리하고, CH₂Cl₂ (4 x 30 mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다 (500 mg, 91%).

이 오일 (500 mg, 1.64 mmol)을 메탄올 (30 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd/C (약 50 mg)로 처리하고, H₂ 대기 (45 psi) 하에 1 시간 동안 수소첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켜 맑은 오일을 수득하였다 (397 mg, 88%).

이 오일 (50 mg, 0.18 mmol)을 에틸 아세테이트 (3 mL) 중 3N HCl 중에서 2 시간 동안 교반한 후, 백색 고체 (25 mg, 56%)로 농축시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.10 (3H), 3.60 (br s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 175.1 [(M + 1)⁺] M.p. 189-192 °C.

실시예 9

N¹-[10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]-아세트아미드 히드로클로라이드

A) 1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

H₂ 대기하 (40 psi) 메탄올 중 10% Pd/C (200 mg)에서 1-(4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (2.0 g, 6.66 mmol)을 1.5 시간에 걸쳐 수소첨가하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다 (1.7 g). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.27).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H). GCMS m/e 270 (M⁺).

B) N-(10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-아세트아미드

1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (850 mg, 3.14 mmol)을 CH₂Cl₂ (5 mL) 중에서 교반하고, 트리에틸 아민 (0.53 mL, 3.76 mmol) 및 염화아세틸 (0.23 mL, 3.2 mmol)로 처리한 후, 18 시간 동안 교반하였다. 표준 NaHCO₃ 마무리처리하여 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피시켜 맑은 오일을 수득하였다 (850 mg, 87%). (50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.28).

C) N¹-[10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드 히드로클로라이드

N-(10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-아세트아미드 (100 mg, 0.32 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 70 °C에서 Na₂CO₃ (70 mg, 0.64 mmol)과 함께 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1 N 수성 HCl (3 x 20 mL)로 추출하고, 산성층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 수성층을 Na₂CO₃를 사용하여 약 pH 10으로 염기성 화시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (황산나트륨 (Na₂SO₄)), 오일로 농축시켰다. 이 물질을 메탄올중 용해시키고, 3N HCl 에틸 에틸 아세테이트 (3 mL)로 처리하고, 농축시키고, 메탄올/Et₂O로부터 재결정시켜 고체를 수득하였다 (40 mg, 50%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.02 (br m, NH), 7.65 (s, 1H), 7.55 (br s, NH), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 217.2 [(M + 1)⁺]. M.p. 225-230 °C.

실시예 10

6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) N-(10-트리플루오로티오아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-티오아세트아미드

N-(10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-아세트아미드 (850 mg, 2.72 mmol) 및 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드 (라우슨 시약) (1.1 g, 2.72 mmol)를 톨루엔 (10 mL) 중에 합하고, 1.5 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트/포화 NaHCO₃ 수용액으로 마무리처리하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 생성물을 수득하였다 (410 mg, 44%). (50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.38)

B) 6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

상기 오일, 2,2,2-트리플루오로-N-(10-트리플루오로티오아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-티오아세트아미드 (360 mg, 1.05 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 1N NaOH (5 mL) 중에 용해시키고, H₂O (10

mL) 중 포타슘 페리시아나이드 ($K_3Fe(CN)_6$) (1.72 g, 5.23 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 60 °C로 1.5 시간 동안 승온시키고, 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트/ H_2O 로 마무리처리하였다. 이 물질을 디옥산 (20 mL) 중에서 교반하고, H_2O (50 mL) 및 Na_2CO_3 로 처리하여 pH 10을 성취하였다. 이에 디-*t*-부틸디카르보네이트 (436 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, H_2O 로 처리하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 생성물을 크로마토그래피시켜 (실리카 30% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.41) 오일을 수득하였다 (100 mg).

상기 생성물을 3N HCl/에틸 아세테이트 (3 mL)로 처리하고, 15 이내에 환류 온도로 승온시킨 후, 고체로 농축시키고, 이를 CH_2Cl_2 과 공비시켰다 (2 회). 이러한 고체를 최소량의 메탄올에 용해시킨 후, Et_2O 로 포화시키고, 교반시켰다. 생성된 백색 결정형 분말을 여과수집하였다 (40 mg, 14%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, NH), 7.65 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (br m, NH), 3.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H). APCI MS m/e 231.1 [(M + 1) $^+$]. M.p. 183-184 °C.

실시에 11

4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

A) 1-(4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

(문헌 [Coon, C. L. ; Blucher, W. G. ; Hill, M. E. J. Org. Chem. 1973, 25, 4243]에 기재된 방법을 기초로 함. 이니트로 화에 관련된 추가의 실시예로는 문헌 [Tanida, H. ; Ishitobi, H. ; Irie, T. ; Tsushima, T. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91,4512.] 참조.)

0 °C에서 교반한 CH_2Cl_2 (550 ml) 중 트리플루오로메탄술포산 (79.8 ml, 902.1 mmol)의 용액에 질산 (19.1 ml, 450.9 mmol)을 서서히 적가하여 백색 침전물을 생성하였다. 10 분 후, CH_2Cl_2 (300 ml) 중 1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (50 g, 196 mmol)을 적하 깔때기로부터 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 활발히 교반된 H_2O (500 ml) 및 얼음 (400 g)의 혼합물에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 300 ml)로 역추출하였다. 유기층을 합하고, H_2O (3 x 300 ml)로 세척하였다. 합한 수성층을 CH_2Cl_2 (2 x 100 ml)로 재추출하였다. 유기층을 합하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (200 mL) 및 H_2O (200 ml)로 세척한 후, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 고체로 농축시켰다. 에틸 아세테이트/헥산으로 분쇄시켜 얇은 백색 고체를 수득하고, 이를 여과시키고, 건조시켰다 (52 g, 151 mmol, 77%). 모액을 크로마토그래피시켜 총 56.0 g (82.8%)에 대한 추가의 4.0 g을 수득하였다. (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.29).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.39 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.98 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.24 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.14 (d, J = 11.5 Hz, 1H). GCMS m/e 345 (M $^+$).

B) 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

1-(4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (3.7 g, 10.7 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.3 g, 21.4 mmol)를 메탄올 (50 mL) 및 H_2O (20 ml)중에 합한 후, 환류 온도로 18 시간 동안 승온시켰다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, H_2O 로 처리하고, CH_2Cl_2 (3 x 50 ml)로 추출한 후, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피시켜 갈색 고체를 수득하였다 (1.9 g, 71%). (TLC 5% 메탄올/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0.36).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 3.11 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 249 (M⁺).

실시예 12

6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르

4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (1.9 g, 7.6 mmol)을 1,4-디옥산 (75 mL) 중에서 교반시키고, 포화 Na₂CO₃ 수용액 (10 mL)으로 처리하였다. 이에 디-*t*-부틸디카르보네이트 (3.31 g, 15.2 mmol)를 첨가하였다. 6 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O (50 mL)로 처리하고, 에틸 아세테이트 (4 x 25 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 크로마토그래피시켜 생성물을 제공하였다 (1.9 g, 71%). (TLC 30% 에틸 아세테이트/헥산 (NH₃) R_f 0.58).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H).

B) 4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르

4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.9 g, 5.44 mmol)를 H₂ 대기하 (45 psi) 메탄올 중 10% Pd/C (100 mg) 상에서 1.5 시간 동안 수소첨가한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 백색 고체로 농축시켰다 (1.57 g, 100%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.14).

C) 6-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르

(조건에 있어서, 문헌 [Segelstein, B. E. ; Chenard, B. L. ; Macor, J. E. ; Post, R. J. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897.] 참조)

4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (700 mg, 2.42 mmol)를 에탄올 (10 mL) 및 아세트산 (HOAc) (1 mL) 중에 용해시키고, 1-에톡시에틸렌말로노니트릴 (329 mg, 2.42 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60 °C로 승온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, H₂O 및 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출한 후, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 여과 및 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피시켜 갈색 고체를 수득하였다 (247 mg, 36%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.28).

D) 6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르

(조건에 있어서, 문헌 [Pilarski, B. Liebigs Ann. Chem. 1983, 1078.] 참조)

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (80 mg, 0.267 mmol)를 50% NaOH 수용액 (3 mL) 및 DMSO (1 mL) 중에서 교반시킨 후, 1-요오도프로판 (0.03

mL, 0.321 mmol)으로 처리하였다. 이러한 혼합물을 40 °C로 2 시간 동안 승온시킨 후, 냉각시키고, H₂O로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 H₂O로 세척한 후 (3 회), 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 오일을 수득하였다 (90 mg, 0.253 mmol). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.15).

E) 6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (90 mg, 0.253 mmol)를 3N HCl 에틸 아세테이트 (5 mL)에 용해시키고, 100 °C로 1/2 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에서 슬러리화시키고, 여과시켜 백색 고체를 수득하였다 (25 mg, 34%).

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, NH), 7.91 (s, 1H), 7.83 (br m, NH), 7.74 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H) 1.85 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). M.p. 147-150 °C.

실시예 13

5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) 5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르

(조건에 있어서, 문헌 [Segelstein, B. E. ; Chenard, B. L. ; Macor, J. E. ; Post, R. J. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897.] 참조)

4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 3.45 mmol)를 에탄올 (10 mL) 및 HOAc (1 mL) 중에 용해시키고, 에톡시메틸렌말로노니트릴 (421 mg, 3.45 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60 °C로 승온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, H₂O 및 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출한 후, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 여과 및 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피시켜 갈색 고체를 수득하였다 (580 mg, 56%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.28).

B) 5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.95 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.31 (d, J = 12.5

Hz, 2H), 3.13 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.99 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 200.1 [(M + 1)⁺]. M.p. >250 °C.

실시예 14

7-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시예 12D에 기재된 방법을 사용하여, 5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 요오도메탄과 반응시킨 후, 실시예 12E에 기재된 바와 같이 탈보호시켜 표제 화합물로 전환시켰다.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 214.2 $[(M + 1)^+]$.

실시예 15

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (br m, NH), 7.77 (br m, NH), 7.70 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (br d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H). GCMS m/e 213.5 (M^+).

실시예 16

6,7-디메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시예 12D에 기재된 방법을 사용하여, 6-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 요오도메탄과 반응시킨 후, 실시예 12E에 기재된 바와 같이 탈보호시켜 표제 화합물로 전환시켰다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, NH), 7.84 (s, 1H), 7.82 (br m, NH), 7.72 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H). APCI MS m/e 228.2 $[(M + 1)^+]$. M.p. 225-230 °C.

실시예 17

7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시예 12D에 기재된 방법을 사용하여, 5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 요오도프로판과 반응시킨 후, 실시예 12E에 기재된 바와 같이 탈보호시켜 표제 화합물로 전환시켰다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 9.45 (br s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (br m, NH), 4.43 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 0.93 (m, 3H). APCI MS m/e 242.2 $[(M + 1)^+]$. M.p. 170-171 °C (subl.).

실시예 18

7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) 4-부틸아미노-5-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르

(조건에 있어서, 문헌 [Senskey, M. D. ; Bradshaw, J. D. ; Tessier, C. A. ; Youngs, W. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6217.] 참조)

4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (500 mg, 1.43 mmol) 및 1-부틸아민 (1.42 mL, 14.3 mmol)을 THF (5 mL) 중 합하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고, H₂O (3 x 30 mL)로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 오일로 농축시켰다. 오일을 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카겔 여과기 컬럼을 통해 통과시켜 기준 불순물을 제거하였다 (510 mg, 1.41 mmol, 99%).

B) 4-부틸아미노-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르

4-부틸아미노-5-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (460 mg, 1.27 mmol)를 메탄올 (20 mL) 중 암모늄 포르메이트 (850 mg, 12.7 mmol) 및 10% Pd(OH)₂/C (50 mg)로 처리하고, 1 시간 동안 환류시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 고체를 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 처리하고, CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 여과시켜 건조시킴으로써 오일을 수득하였다 (440 mg, 100%).

C) 7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르

4-부틸아미노-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (440 mg, 1.27 mmol)를 에탄올 (20 mL) 및 HOAc (2 mL)에 용해시키고, 에톡시메틸렌말로노니트릴 (186 mg, 1.52 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60 °C로 승온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, H₂O 및 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 처리한 후, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 여과 및 농축시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피시켜 황색 오일을 수득하였다 (400 mg, 89%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.70).

D) 7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (brs, NH), 9.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (br m, NH), 7.87 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H). APCI MS m/e 256.2 [(M + 1)⁺]. M.p. 204-208 °C.

실시예 19

7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 이소부틸아민을 실시예 18A 내지 D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.70 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 0.93 (m, 6H). APCI MS m/e 256.2 [(M + 1)⁺]. M.p. 147-150 °C (subl.).

실시예 20

6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) 6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시예 19B로부터의 4-아미노-5-이소부틸아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (250 mg, 0.74 mmol)를 에탄올 (10 mL) 및 HOAc (2 mL) 중에 용해시키고, 1-에톡시에틸렌말로노니트릴 (118 mg, 0.87 mmol)로 처리하였다. 반응을 실시예 18C에서와 같이 수행하고 (18 시간), 유사하게 마무리처리하여 생성물을 수득하였다 (TLC 3% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.57).

B) 6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (1H), 7.78-7.57 (m, 7H), 3.47-3.00 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 276.2 [(M + 1)⁺]. M.p. 210-213 °C.

실시예 21

7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시예 18A에 기재된 방법을 이용하여, 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 아닐린을 75 °C에서 4 시간 동안 커플링 단계에서 4-페닐아미노-5-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르로 전환시켰다. 그 후, 이를 실시예 18B, C 및 D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.73-7.56 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 3.46-2.99 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 290.2 [(M + 1)⁺]. M.p. >250 °C.

실시예 22

6-메틸-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시예 21 및 20에 기재된 방법을 이용하여, 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 아닐린을 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.41 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.26 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H). t-Boc precursor APCI MS m/e 384.2 [(M + 1)⁺]. M.p. >250 °C.

실시예 23

7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시에 18A 내지 D에 기재된 방법을 이용하여, 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 네오펜틸아민을 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.32 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H). t-Boc precursor APCI MS m/e 340.3 [(M + 1)⁺].

실시예 24

6-메틸-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 히드로클로라이드

실시에 21 및 20에 기재된 방법을 이용하여, 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 네오펜틸아민을 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.54 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 211 (M⁺). M.p. 225-230 °C.

실시예 25

6,7-디메틸-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

(문헌 [Jones, R. G. ; McLaughlin, K. C. Org. Syn. 1963, 4, 824. b) Ehrlich, J., Bobert, M. T. J. Org. Chem. 1947, 522.]의 하기 수순을 기초로 함)

4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg, 0.35 mmol)를 H₂O (5 mL) 중 80 °C로 승온시켰다. 이에 부탄 2,3-디온 (0.034 mL, 0.38 mmol)을 N₂ 하 2 시간 동안 첨가하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 H₂O (2 x 30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (120 mg, 100%). 오일을 2N HCl 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, 환류 온도로 30 분 동안 승온시킨 후, 농축시켰다. 메탄올/Et₂O로부터 재결정화시켜 백색 분말을 수득하였다 (50 mg, 43%). (TLC 에틸 아세테이트 R_f 0.14).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 226.2 [(M + 1)⁺]. M.p. >250 °C.

실시예 26

5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

1-(4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (3.0 g, 8.70 mmol)을 H₂ 하 (45 psi) 메탄올 (30 ml) 중 Pd(OH)₂ (20 중량%/C 300 mg, 10 중량%) 위에서 수소첨가하였다.

2.5 시간 후, 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 메탄올 (30 ml)로 세정하였다. 용액을 밝은 갈색 오일로 농축시키고, 이를 결정화시켰다 (2.42 g, 96%). (TLC 메탄올/ CH_2Cl_2 R_f 0.56). APCI MS m/e 286.2 $[(M + 1)^+]$. M. p. 129 내지 131 $^\circ\text{C}$.

¹H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 6.67-6.59 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H). GCMS m/e 286 (M^+).

B) 1-(5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1-(4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (500 mg, 1.75 mmol)을 THF (2 ml) 중에서 교반하였다. 이러한 혼합물을 H_2O (2 mL) 및 글리옥살 아황산나트륨 부가 화합물 수화물 (931 mg, 3.50 mmol)로 처리한 후, 55 $^\circ\text{C}$ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 H_2O (2 x 30 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피시켜 옅은 백색 분말을 수득하였다 (329 mg, 60%). (TLC 25% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.40). M. p. 164-166 $^\circ\text{C}$.

C) 5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (320 mg, 1.04 mmol)을 메탄올 (2.0 ml) 중에서 교반하고, H_2O (2.0 ml) 중 Na_2CO_3 (221 mg, 2.08 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 70 $^\circ\text{C}$ 로 2 시간 동안 승온시킨 후, 농축시키고, H_2O (20 mL)로 처리하고, CH_2Cl_2 (3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켜 옅은 황색 오일 (183 mg, 83%)을 수득하였으며, 이를 방치하여 고체화시켰다 (M.p. 138 내지 140 $^\circ\text{C}$). 이 물질을 메탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 3 M HCl/에틸 아세테이트 (3 mL)로 처리하고, 농축시키고, 메탄올 (2 x 20 mL)와 공비시켜 고체를 수득하였으며, 이를 메탄올/ Et_2O 로부터 재결정화시켜 백색 고체로서 생성물을 수득하였다 (208 mg, 97%). (TLC 5% 메탄올/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0.26).

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H),

7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H). APCI MS m/e 201.03 $[(M + 1)^+]$.

실시예 27

14-메틸-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 (207 mg, 0.98 mmol)을 37% 포르말린 수용액 (1 mL) 및 포름산 (1 mL)으로 처리한 후, 80 $^\circ\text{C}$ 로 1 시간 동안 승온시켰다. 반응물을 물에 붓고, 염기성화시키고 (NaOH , 약 pH 11), 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피시켜 황색 고체를 수득하였다. 이를 메탄올 (2 mL) 중에서 교반하고, 3 N HCl 에틸 아세테이트 (2 mL)로 처리하였다. 농축시킨 후, 고체를 메탄올/ Et_2O 로부터 재결정화시켜 백색 고체로서 생성물을 수득하였다 (70 mg, 27%). (2% 메탄올/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0.47).

¹H NMR (free base) (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.72 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H).

실시예 28

5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) 2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논

1-(4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (900 mg, 2.61 mmol) 및 아세트산칼륨 (KOAc) (2.6 g, 26.1 mmol)을 DMSO (10 mL) 중에 용해시키고, 교반하면서 100 °C로 16 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O (50 mL)로 희석시킨 후, 80% 에틸 아세테이트/헥산 (6 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기층을 H₂O (3 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 크로마토그래피로 정제시켜 오일을 수득하였다 (575 mg, 70%). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 (NH₃) R_f 0.56)

B) 2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 (575 mg, 1.82 mmol)을 H₂ 대기하 (45 psi) 메탄올 중 10% Pd/C (80 mg) 상에서 1.5 시간 동안 수소첨가한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 백색 고체로 농축시켰다 (450 mg, 86%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.6).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 313.1 [(M + 1)⁺]. M.p. 125-130 °C (subl.).

C) 2,2,2-트리플루오로-1-(5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에타논 (Goldstein, S. W. ; Dambeck, P. J. J. Het. Chem. 1990, 27, 335.)

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 (150 mg, 0.524 mmol), 트리메틸 오르토포르메이트 (0.19 mL, 1.73 mmol), 피리디늄-p-톨루엔술폰산 (PPTS, 18 mg, 0.07 mmol) 및 크실렌 (10 mL)을 질소 기체하에 합하고, 135 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 크로마토그래피로 정제시켜 오일을 수득하였다 (110 mg, 71%). (TLC 20% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.40)

D) 5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에타논 (110 mg, 0.37 mmol)을 메탄올 (5 mL) 중에서 교반하고, H₂O (2 mL) 중 Na₂CO₃ (78 mg, 0.74 mmol)으로 처리하였다. 생성물을 1 N HCl 용액 (2 x 40 mL)으로 추출하고, 이를 에틸 아세테이트로 세척한 후, 포화 Na₂CO₃ 수용액으로 약 pH 10으로 중성화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 실리카겔 상 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.19).

오일을 메탄올 중 용해시키고, 3N HCl 에틸 아세테이트 (4 mL)로 처리한 후, 농축시키고, 최소량의 CH₂Cl₂ 중에서 교반시키고, 헥산으로 포화시켰다. 18 시간 후, 생성물을 여과수집하였다 (55 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 201.03 [(M + 1)⁺].

실시예 29

6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

A) 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메틸 5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에타논

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 (150 mg, 0.524 mmol), 트리에틸 오르토아세테이트 (0.34 mL, 1.83 mmol), 피리디늄-p-톨루엔술포산 (PPTS, 20 mg, 0.08 mmol) 및 크실렌 (10 mL)을 질소하에 합하고, 135 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 실시예 28C에서와 같이 마무리처리하고, 단리하고, 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (90 mg, 55%).

B) 6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(6-메틸 5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에타논 (90 mg, 0.30 mmol)을 메탄올 (5 ml) 중 교반시키고, H₂O (2 mL) 중 Na₂CO₃ (61 mg, 0.58 mmol)로 처리하였다. 교반된 혼합물을 80 °C로 2 시간 동안 승온시키고, 고체로 농축시키고, H₂O로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다. (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.18).

¹H NMR (free base) (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H).

오일을 메탄올 중에 용해시키고, 3 N HCl 에틸 아세테이트 (4 mL)로 처리한 후, 농축시키고, 최소량의 CH₂Cl₂ 중 교반하고, 핵산으로 포화시켰다. 18 시간 후, 생성물을 여과수집하였다 (10 mg, 13%). APCI MS m/e 215.2 [(M + 1)⁺]. M.p. 250 °C 이상.

실시예 30

2-플루오로-N-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-5-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 (150 mg, 0.524 mmol), 2-플루오로벤조일 클로라이드 (0.07 mL, 0.576 mmol), 피리디늄-p-톨루엔술포산 (PPTS, 20 mg, 0.08 mmol), 피리딘 (0.046 mL, 0.576 mmol) 및 크실렌 (5 mL)을 질소하에 합하고, 135 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 24 시간 후, 추가의 PPTS (50 mg)를 첨가하고, 물질을 135 °C에서 추가의 24 시간 동안 교반하였다. 상기와 같이 마무리처리하여 조생성물 (145 mg, 0.375 mmol)을 수득하였으며, 이를 메탄올 (5 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 Na₂CO₃ (80 mg, 0.75 mmol)와 합하고, 환류 온도로 가열하였다. 3 시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물로 희석시킨 후, CH₂Cl₂ (4 x 40 mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시킨 후, 크로마토그래피시켜 기준 불순물 (5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃))을 제거하였다. 조 물질을 과량의 3N HCl 에틸 아세테이트로 처리하고, 농축시킨 후, 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 용액을 Et₂O로 포화시키고, 교반하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과수집하였다 (85 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H),

6.82 (s, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 313.1 [(M + 1)⁺]. M.p. 125-130 °C (subl.).

실시예 31

4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

A) 1-(4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

염화구리(I) (CuCl)를 하기와 같이 제조하였다: CuSO₄ (4.3 g) 및 NaCl (1.2 g)를 고온의 H₂O (14 mL) 중에 용해시키고, 아황산나트륨 (NaHSO₃) (1 g) 및 수산화나트륨 (NaOH) (690 mg)을 H₂O (7 mL) 중에 용해시켜 상기 고온의 산성 용액에 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 물로 세척하였다.

1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (460 mg, 1.7 mmol)을 H₂O (2 mL) 및 진한 HCl 용액 (1 mL)중에 용해시킨 후, 0 °C로 냉각시키고, H₂O (1 mL) 중 아질산나트륨 (NaNO₂) (275 mg)의 용액을 적가하여 처리하였다. 생성된 용액에 진한 HCl 용액 (2 mL) 중 CuCl (202 mg, 상기과 같이 제조함, 2.04 mmol)을 10 분에 걸쳐 첨가하였다 (기체 방출이 관찰됨). 생성된 용액을 60 °C로 15 분 동안 승온시킨 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (4 x 30 mL)로 추출하였다. Na₂SO₄ 위에서 건조시킨 후, 용액을 여과시키고, 오일로 농축시키고, 이를 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 실리카 패드를 통해 여과시켜 기준 물질을 제거하여 오일을 수득하였다 (470 mg, 95%).

B) 4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

메탄올 (30 mL) 및 H₂O (10 mL) 중 1-(4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (470 mg, 1.62 mmol) 및 Na₂CO₃ (344 mg, 3.24 mmol)를 환류 온도로 가열하였다. 2 시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물로 희석시킨 후, 에틸 아세테이트 (4 x 40 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 과량의 3N HCl 에틸 아세테이트로 처리하고, 농축시킨 후, 최소량의 CH₂Cl₂ 중 용해시키고, 용액을 헥산으로 포화시키고, 교반하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과수집하였다 (155 mg, 42%).

¹H NMR (free base) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.68, (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H). ¹H NMR (HCl salt) (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30-7.20 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 6H), 2.37 (m, 1H), 1.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 194.1 [(M + 1)⁺].

실시예 32

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드 히드로클로라이드

A) 1-(4-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (500 mg, 1.85 mmol)을 H₂O (5 mL) 및 진한 H₂SO₄ 용액 (0.5 mL) 중에 용해시킨 후, 0 °C로 냉각시키고, H₂O (2 mL) 중 질산나트륨 (NaNO₂) (140 mg, 2.04 mmol)의 용액을 적가하였다. 1 N H₂SO₄ 용액 (0.5 mL) 중 요오드화칼륨 (460 mg, 2.78 mmol)을 10 분에 걸쳐 첨가하였다 (반응물이 암적색으로 변하였음). 생성된 용액을 실온으로 승온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 NaHSO₃ 및 물로 켄칭시킨 후 (pH 2.5), 에틸 아세테이트 (4 x 30 mL)로 추출하였다. 건조시킨 후 (Na₂SO₄), 용액을 여과하고, 황색 오일로 농축시키고, 이를 실리카겔상 크로마토그래피시켜 황색 오일을 수득하였다 (260 mg, 37%). (TLC 30% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.70). (상기와 같이 5.4 g 스케일을 수행하여 5 g, 67%를 수득하였다).

B) 4-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르

1-(4-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (5 g, 13.1 mmol) 및 37% 포화 NH₄OH 수용액 (50 mL)을 메탄올 (250 mL) 중 2 시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 메탄올 (2 x 50 mL)과 함께 공비시켰다. 생성된 생성물을 1,4-디옥산 (75 mL) 중 교반하고, 포화 Na₂CO₃ 용액 (15 mL)으로 처리하였다. 이에 디-*t*-부틸디카르보네이트 (5.71 g, 26.2 mmol)를 첨가하였다. 18 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O (50 mL)로 처리하고, CH₂Cl₂ (4 x 30 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피 (TLC 20% 에틸 아세테이트/헥산)시켜 오일로서 생성물을 수득하였다 (4.9 g, 98%).

C) 4-시아노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르

(문헌 [House, H. O. ; Fischer, W. F. J. Org. Chem. 1969, 3626.]에 기재된 방법을 사용함)

CuCN (108 mg, 1.21 mmol) 및 NaCN (59 mg, 1.21 mmol)을 건조 DMF (6 mL) 중 합하고, N₂ 하에 150 °C로 승온시켰다. 용액은 20 분 후에 발생하였다. 이에 DMF (3.5 mL) 중 4-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (232 mg, 0.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 150 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 50% 포화 NaCl 수용액으로 희석시키고, 50% 에틸 아세테이트/헥산 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 건조시킨 후 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시키고, 생성물을 크로마토그래피시켜 분리하였다 (86 mg, 50%). (TLC 20% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.28).

D) 10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드 히드로클로라이드

4-시아노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 3N HCl 에틸 아세테이트 (6 mL)로 처리하고, 환류 온도로 2 시간 동안 승온시킨 후, 농축시키고, 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 이를 Et₂O로 포화시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과수집하였다 (49 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 9.66 (br s, NH), 7.86 (br s, NH), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.33-2.97 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H). GCMS *m/e* 184 (M⁺). M.p. 268-273 °C.

실시예 33

3-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 히드로클로라이드

4-시아노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (300 mg, 1.1 mmol)를 메탄올 (10 mL) 중 교반하였다. 이에 히드록실 아민 히드로클로라이드 (382 mg, 5.5 mmol) 및 NaOH (242 mg, 6.05 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 승온시켰다. 45 분 후, 반응물을 냉각시키고, H₂O로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 황색 고체 (110 mg, 0.35 mmol)를 수득하였다. 이 고체를 피리딘 (1 mL) 중 용해시키고, 염화아세틸 (0.03 mL, 0.415 mmol)로 처리하고, 100 °C로 18 시간 동안 승온시켰다. 반응물을 냉각시키고, H₂O로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 실리카겔상 크로마토그래피시켜 생성물을 수득하였다 (50 mg, 0.15 mmol). (25% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.18). 이 생성물을 2N HCl 메탄올 (10 mL)로 처리하고, 70 °C로 1 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축시키고 메탄올/Et₂O로부터 재결정화시켜 생성물을 수득하였다 (15 mg). APCI MS *m/e* 242.2 [(M + 1)⁺].

실시예 34

1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에탄논 히드로클로라이드

A) 1-(4-아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (253 mg, 1.0 mmol) 및 AcCl (0.68 mL, 10 mmol)를 DCE (3 mL) 중에 용해시키고, 염화알루미늄 (AlCl₃) (667 mg, 5.0 mmol)으로 처리하였다. 생성된 황색 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 얼음 및 포화 NaHCO₃ 수용액에 부었다. 20 분 동안 교반한 후, 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시킨 후, 오렌지색-황색 오일로 농축시켰다 (255 mg, 86%).

B) 4-아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert부틸 에스테르

1-(4-아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에타논 (1.3 g, 4.37 mmol) 및 37% NH₄OH 수용액 (10 mL)을 메탄올 (30 ml) 중에서 3 시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 메탄올 (2 x 50 mL)과 공비시켰다. (이 생성물은 HCl 염으로 바로 전환될 수 있다: 하기 실시예 참조). 생성된 생성물을 1,4-디옥산 (20 mL) 중 교반하고, 포화 Na₂CO₃ 수용액 (5 mL)으로 처리하였다. 이에 디-t-부틸디카르보네이트 (1.91 g, 8.74 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O (50 mL)로 처리하고, CH₂Cl₂ (4 x 30 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시키고, 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (1.3 g, 100%). (TLC 40% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.56).

C) 1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에타논 히드로클로라이드

4-아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (190 mg, 0.63 mmol)를 과량의 3N HCl 에틸 아세테이트로 처리하고, 70 °C로 1 시간 동안 승온시킨 후, 농축시키고, 최소량의 메탄올에 용해시켰다. 생성된 용액을 Et₂O로 포화시키고, 교반하였다. 18 시간 후, 백색 결정형 생성물을 여과수집하였다 (81 mg, 54%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (br s, NH), 7.89 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (br s, NH), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.00 (br m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 201 (M⁺). M.p. 198-202 °C.

실시예 35

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올 히드로클로라이드

A) 아세트산 10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 에스테르

1-(4-아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (2.5 g, 8.41 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산 (m-CPBA) (7.5 g, 42 mmol)을 CH₂Cl₂ (20 mL) 중 교반하고, 40 °C로 18 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 디메틸설파이드 (Me₂S) (3 mL, 40.8 mmol)로 처리하고, 24 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음 및 포화 Na₂CO₃ 수용액 (100 mL)에 부은 후, Et₂O (4 x 40 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 Na₂CO₃ 수용액 (3 x 40 mL)으로 세척한 후, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다 (1.83 g, 69%). (TLC 에틸 아세테이트 R_f 0.80).

B) 2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논

아세트산 10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 에스테르 (900 mg, 2.87 mmol)를 메탄올 (20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액 (15 mL) 중 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H₂O로 희석시키고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출한 후, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 실리카겔상 크로마토그래피시켜 순수한 생성물을 수득하였다 (420 mg, 54%). (TLC 5% 메탄올/CH₂Cl₂ R_f 0.44).

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.05 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H),

3.21 (br s, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H).

C) 10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄논 (50 mg, 0.184 mmol)을 메탄올/H₂O (3/1, 5 mL) 중 용해시키고, Na₂CO₃ (40 mg, 0.369 mmol)로 처리하고, 65 °C로 2 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 농축시키고, H₂O로 희석시키고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출한 후, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 실리카겔 막을 통해 여과시켜 오일을 수득하고 (10% 메탄올/CH₂Cl₂), 이를 3N HCl 에틸 아세테이트 (3 mL)로 처리한 후, 농축시키고, 최소량의 메탄올에 용해시키고, 이를 Et₂O로 포화시키고, 교반하였다. 18 시간 후, 백색 결정형 생성물을 여과수집하였다 (10 mg, 26%).

¹H NMR (400 MHz, CDOD₃) δ 7.16 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.32-3.28 (4H), 3.09 (dd, J = 14.5, 12.0 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 176.2 [(M + 1)⁺]. M.p.

308 (dec.) °C.

실시에 36

7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔 히드로클로라이드

A) 1-(4-아세틸-5-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

아세트산 10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 에스테르 (800 mg, 2.55 mmol)를 AlCl₃ (1.0 g, 7.65 mmol)와 합하고, 170 °C로 2 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 1 N HCl 수용액 (20 mL)으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (190 mg, 24%). (TLC 에틸 아세테이트 R_f 0.75).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.58 (s, 0.5H), 12.52 (s, 0.5H), 7.53 (s,

1H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H),

3.14 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.97 (br d, J = 11.2 Hz, 1H).

B) 2,2,2-트리플루오로-1-[4-히드록시-5-(1-히드록시이미노-에틸)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일]-에탄논

1-(4-아세틸-5-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (190 mg, 0.605 mmol), 히드록실아민 HCl (99 mg, 1.21 mmol) 및 아세트산나트륨 (118 mg, 1.21 mmol)을 메탄올 (4 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 합하고, 65 °C로 18 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이를 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 황색 오일을 수득하였다 (177 mg, 93%).

C) 2,2,2-트리플루오로-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔-에타논

상기 오일, 2,2,2-트리플루오로-1-[4-히드록시-5-(1-히드록시이미노-에틸)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일]-에타논 (177 mg, 0.54 mmol)을 DCE (3 mL) 중 교반하고, 트리에틸아민 (0.4 mL, 2.8 mmol) 및 아세트산 무수물 (Ac₂O) (0.3 mL, 2.8 mmol)로 처리한 후, 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 무수 DMF (3 mL) 중 용해시키고, 오일 중 60% NaH (32 mg, 1.08 mmol)로 처리하였다. 18 시간 동안 교반한 후, 추가의 오일 중 60% NaH (33 mg)를 도입하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O (5 mL)로 켄칭하고, 80% 에틸 아세테이트/헥산 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 H₂O (3 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시키고, 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (40% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.56).

D) 7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔 히드로클로라이드

실시에 9C에 기재된 방법을 사용하여, 2,2,2-트리플루오로-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔-에타논을 표제 화합물로 전환시켰다. 이를 3N HCl 에틸 아세테이트 (3 mL)로 처리하고, 농축시키고, 최소량의 CH₂Cl₂ 중 용해시키고, 이를 헥산으로 포화시키고, 교반시켰다. 18 시간 후, 백색 결정형 생성물을 여과수집하였다 (18 mg, 총 13%).

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.42-2.98 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 215.2 [(M + 1)⁺].

실시에 37

4-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드 및 4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

1-(4-아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (1.0 g, 3.3 mmol) 및 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (DMF-DMA) (4.0 g, 33.6 mmol)을 140 °C로 18 시간 동안 승온시켰다. 냉각시킨 후, 결정형 침전물을 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세정하였다 (690 mg, 58%).

상기 고체, 3-디메틸아미노-1-(10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-프로판, (200 mg, 0.56 mmol)을 에탄올 (2 mL) 중 용해시키고, 5N HCl 에탄올 (0.1 mL)로 처리한 후, 메틸 히드라진 (0.6 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 70 °C로 4 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 실리카겔상 크로마토그래피시켜 위치이성질체 생성물의 3/1 혼합물을 수득하였다 (130 mg, 68%). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.40).

상기 오일 (130 mg, 0.388 mmol) 및 Na₂CO₃ (82 mg, 0.775 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 H₂O (5 mL) 중에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 물로 희석시키고, CH₂Cl₂로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 실리카겔상 크로마토그래피시켜 여과시키고, 오일로 농축시켰다. 2N HCl 메탄올을 사용하여 염을 생성하고, 농축시키고, 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 위치이성질체 피라졸의 3/1 혼합물을 수득하였다 (85 mg, 58%). (5% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.25). TFA-전구체 APCI MS m/e 336.2 [(M + 1)⁺].

실시에 38

4,5-디클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

A) 1-(4,5-디클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

(문헌 [Campaigne, E. ; Thompson, W. J. Org. Chem. 1950, 72, 629.]을 기초로 함)

1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (539 mg, 2.1 mmol)을 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 교반하고, ICl₃ (982 mg, 4.21 mmol)로 처리하였다. 생성된 오렌지색 용액을 0.5 시간 동안 교반하고, 포화 NaHSO₃ 수용액 (25 mL)에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 25 mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 오일로 농축시켰다 (570 mg, 84%) (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.62).

B) 4,5-디클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

1-(4,5-디클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (570 mg, 1.75 mmol)을 메탄올 (25mL) 중 교반하고, H₂O (5 mL) 중 Na₂CO₃ (5 g, 47 mmol)로 처리하였다. 교반된 혼합물을 70 °C로 4 시간 동안 승온시키고, 고체로 농축시키고, H₂O로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 생성물을 1 N HCl 수용액 (2 x 40 mL)으로 추출하고, 이를 에틸 아세테이트로 세척한 후, 포화 Na₂CO₃ 수용액을 사용하여 약 pH 10으로 중성화시켰다. 생성물을 CH₂Cl₂ (3 x 40 mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 여과시키고, 오일로 농축시켰다 (400 mg, 100%).

오일을 메탄올 중 용해시키고, 3N HCl 에틸 아세테이트 (4 mL)로 처리하고, 농축시킨 후, 최소량의 메탄올 중 용해시키고, 이를 Et₂O로 포화시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과수집하였다 (210 mg, 45%). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 (NH₃) R_f 0.08).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 2H), 3.33-2.97 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.02, 130.60, 126.58, 45.54, 40.55, 38.30. GCMS m/e 227, 229 (M⁺). M.p. 283-291 °C.

실시에 39

N⁴,N⁴-디메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰아미드 히드로클로라이드

A) 10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰닐 클로라이드

1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (530 mg, 2.1 mmol)을 클로로술폰산 (2 mL, 30 mmol)에 첨가하고, 5 분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켜 오일을 수득하였다 (640 mg, 87%). (TLC 30% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.15).

B) N⁴,N⁴-디메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰아미드 히드로클로라이드

10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰닐 클로라이드 (320 mg, 0.9 mmol)를 THF (10 mL) 중 교반하고, 40% Me₂NH/H₂O (1.5 mL)로 처리하였다. 10 분 후, 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔상 크로마토그래피시켜 (TLC 30% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.31) 오일을 수득하였다 (256 mg, 78%). 이 물질을 메탄올 (6 mL) 및 NH₄OH (2 mL) 중 용해시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 메탄올로부터 공비시켰다

(3 회). 생성된 오일을 메탄올 중에 용해시키고, 3N HCl 에틸 아세테이트 (4 mL)로 처리하고, 농축시키고, 최소량의 메탄올 중 용해시키고, 이를 Et₂O로 포화시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 생성물을 백색 분말로서 여과수집하였다 (163 mg, 59%). (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.54).

¹H NMR (data,

free base) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.45, (m, 1H), 2.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 128.43, 124.16, 122.75, 46.67, 46.55, 42.11, 39.44, 37.81. GCMS *m/e* 266 (M⁺). (data HCl salt) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.52 (3H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H). GCMS *m/e* 266 (M⁺). C₁₃H₁₈N₂O₂HCl에 대한 분석 계산치: C, 51.56; H, 6.32; N, 9.25. 실측치 C, 51.36; H, 6.09; N, 9.09.

실시예 40

4-(1-피롤리딘술포닐)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

실시예 39B에 기재된 커플링 단계에서 피롤린을 치환함으로써 10-트리플루오로아세틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술포닐 클로라이드 (320 mg, 0.9 mmol)로부터 피롤리딘 유사체를 제조하였다. TFA 생성물을 오일로서 단리하였다 (314 mg, 89%). 실시예 39B에서와 같이 탈보호시키고, 염으로 전환시켜 백색 분말 (189 mg, 63%)을 수득하였다. (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.60). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.65).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 8H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.72 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.91, 144.08, 136.65, 127.90, 124.18, 122.36, 50.43, 47.87, 46.80, 46.63, 42.11, 39.63, 25.10. APCI MS *m/e* 293 [(M + 1)⁺]. (data HCl salt) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (br s, NH), 8.1 (br s, NH), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39-3.01 (10H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.66 (m, 4H). GCMS *m/e* 292 (M⁺). C₁₃H₁₈N₂O₂HCl·1/2 메탄올에 대한 분석 계산치: C, 54.07; H, 6.47; N, 8.51. 실측치 C, 53.98; H, 6.72; N, 8.12

실시예 41

5,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),9-트리엔-6-온 히드로클로라이드

(표제 화합물을 문헌 [Quallich, G. J.; Morrissey, P. M. Synthesis 1993, 51-53]에 기재된 수순에 따라, 4,5-디니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 오르토 플루오로 페닐 잔기에 대한 1 당량으로 처리하여 제조하였음)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, NH), 9.88 (br s, NH), 7.52 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.41 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.35-3.13 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 215.2 [(M + 1)⁺].

실시예 42

6-옥소-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

(문헌 [Nachman, R. J. J. Het. Chem. 1982, 1545.] 참조)

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 (317 mg, 1.11 mmol)을 THF (10 mL) 중 교반하고, 카르보닐디이미다졸 (269 mg, 1.66 mmol)로 처리하고, 60 °C로

18 시간 동안 승온시켰다. 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂ (50 mL)로 희석시키고, 1 N HCl 수용액 (3 x 10 mL)으로 세척하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피시켜 (50% 에틸 아세테이트/헥산) 오일을 수득하였다 (130 mg). 이 물질을 실시예 9C에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.78 (s, NH), 9.56 (br s, NH), 7.63 (br s, NH), 7.24 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.16 (br t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.93 (br s, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 217.2 [(M + 1)⁺].

실시예 43

6-벤질-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 및 페닐-아세틸 클로라이드를 실시예 47에 기재된 수순에 따라 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.24 (5H), 4.29 (s, 2H), 3.46 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.18 (2H), 2.42 (m, 1H), 2.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 291.2 [(M + 1)⁺].

실시예 44

3-페닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

A) 5-플루오로-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌 및 5-요오도-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌

(Eisch, J. J. ; Burlinson, N. E. J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 753-761. Paquette, L. A. ; Cottrell, D. M. ; Snow, R. A. J. Amer. Chem. Soc. 1977, 99, 3723-3733.)

마그네슘 부스러기 (9.37 g, 385 mmol)를 질소 (N₂) 흐름 수용기를 구비한 비균등화 적하 깔때기, 자석 교반기 및 N₂ 흐름 수용기를 구비한 효과적인 응축기가 구비된 화염 건조된 2 L 삼목 둥근바닥 플라스크내 무수 THF (1000 mL) 중에서 교반하였다. 플라스크를 교반하고, 제거가능한 가열 외벽에 의해 환류 온도로 승온시켰다. 2,6-디플루오로-요오도벤젠 (0.3 g)을 첨가한 후, THF (0.3 mL) 중 3 N EtMgBr을 첨가하였다. 적하 깔때기에 시클로펜타디엔 (24.24 g, 367 mmol) 및 2,6-디플루오로-요오도벤젠 (88.0 g, 367 mmol)의 공지된 혼합물을 채웠다. 적은 분획 (약 1 mL)의 공지된 혼합물을 도입하여 개시를 도왔다 (약 4 회). 15 분 후, 반응 (발열 및 증기 응축)이 개시되었고, 적하 깔때기의 함유물을 첨가하는 동안 필요할 정도로 가열을 유지하였다. 그 후, 반응을 환류 온도에서 1 시간 이내로 유지하였다 (GCMS에 의한 SM 없음).

반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (200 mL)로 켄칭시킨 후, 1 N HCl 수용액 (200 mL)으로 켄칭시켜 고체를 용해시켰다. 생성물을 헥산 (4 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 (150 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 실리카 플러그를 통해 헥산으로 세정하여 여과시키고, 오일로 농축시켰다 (70 g). 헥산으로 용리하며 실리카겔상 크로마토그래피시켜 두 몫 (9.0 및 21.0 g)을 수득하였으며, 이는 주로 5-요오도-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌을 함유하였다. (TLC 헥산 R_f 0.63).

B) 5-요오도-1,2,3,4-테트라히드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올

5-요오도-1,4-디히드로-1,4-메타노-나프탈렌 (20 g) 및 N-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (17.61 g, 130 mmol)를 아세톤 (90 mL) 및 H₂O (13 mL) 중 교반하였다. 이에 OsO₄의 용액 (0.2 mL, t-부탄올 중 용액 2.5 중량%, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 144 시간 후, 플로리실 (5 g) 및 포화 NaHSO₃ 수용액 (3 mL)을 첨가하고, 1/2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여액을 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 헥산 내지 100% 에틸 아세테이트 구배의 실리카겔상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 황색 고체를 수득하였다 (13.73 g). APCI MS m/e 301.1 [(M - 1)⁺].

C) 10-벤질-3-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

5-요오도-1,2,3,4-테트라히드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올 (8.33 g, 27.6 mmol) 및 Et₃NBnCl (10 mg)을 디클로로에탄 (25 mL) 및 H₂O (75 mL) 중 활발히 교반한 후, 소듐 페리오데이트 (6.17 g, 29.0 mmol)로 처리하였다. 1.5 시간 후, 층을 분리하고, 수성층을 DCE (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 전분 요오드화물 페이퍼로의 반응의 관찰되지 않을 때까지 H₂O (4 x 30 mL)로 세척한 후, 포화 NaCl 수용액 (30 mL)으로 세척하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 벤질 아민 (3.16 mL, 29.0 mmol)으로 처리하고, 2 분 동안 교반한 후, 적하 깔때기로 운반하였다. 이 용액을 DCE (150 mL) 중 NaHB(OAc)₃ (18.72 g, 88.0 mmol)의 활발히 교반된 냉각 (0 °C) 혼합물에 10 분 이내에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 냉각없이 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 수용액 (100 mL)으로 쉐킹하고, 1 시간 동안 교반한 후, 층을 분리시키고, 수성층을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켰다. 실리카겔상 크로마토그래피시켜 오일을 수득하였다 (6.3 g, 61%). (TLC 5% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 3H), 3.58 (AB dd, J = 14.2 Hz, 2H), 3.26 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.04 (br d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.83 (br d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H).
APCI MS m/e 376.0 [(M + 1)⁺].

D) 10-벤질-3-페닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

(논의를 위해서는 문헌 [Miyaura, N. ; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.] 참조)

10-벤질-3-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (375.3 mg, 1.0 mmol), 아세트산칼륨 (785 mg, 8.0 mmol) 및 페닐 붕산 (183 mg, 1.5 mmol)을 10/1 에탄올/H₂O (5 mL) 중 합하였다. 혼합물을 탈기시키고 (3 진공/N₂ 주기), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (57.5 mg, 0.05 mmol)으로 처리하고, 90 °C로 18 시간 동안 승온시켰다. 반응물을 냉각시키고, H₂O로 희석하고, Et₂O (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다 (180 mg, 55%). (TLC 4% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.18). GCMS m/e 325 (M)⁺.

E) 3-페닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

10-벤질-3-페닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔을 실시예 2D에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0.30). (유리 염기에 대한 데이터)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.15 (8H), 3.17 (br s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.93 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.91 (d, J = 10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 236.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 262-265 °C. C₁₇H₁₇N.HCl.1/3H₂O 에 대한 분석계산치 : C, 73.26; H, 6.86; N, 5.19. 실측치 C, 73.50; H, 6.77; N, 5.04.

실시예 45

3-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드A) 10-벤질-3-붕산-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

10-벤질-3-요오도-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (3.0 g, 7.99 mmol)을 질소하 -78 °C에서 무수 THF (40 mL) 중 교반하고, n-BuLi (헥산 중 2.5 M 용액 3.84 mL, 9.59 mmol)을 적가하였다. 10 분 후, 트리-이소프로필보레이트 (4.61 mL, 20.0 mmol)를 적가하였다. 1/2 시간 이내에, 반응물을 포화 NaHCO₃ 수용액에 붓고, 5 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 농축시켰다. 잔류물을 30% Et₂O/헥산 중 용해시키고, 1 N NaOH 수용액 (4 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 수성 염기성 층을 진한 HCl로 처리하여 pH 8을 성취하였고, 에틸 아세테이트 (4 x 25 mL)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 스트리핑하였다. 실리카겔상 크로마토그래피에서 먼저 3% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켜 비극성 성분을 제거한 후, 5% 메탄올/CH₂Cl₂로 용리시켜 표제 화합물을 수득하였다 (TLC 25% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.60).

B) 10-벤질-3-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

THF (5 mL) 중 용해된 10-벤질-3-붕산-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (140 mg, 0.48 mmol)을 N-메틸모르폴린-N-옥사이드 (64.5 mg, 0.48 mmol)로 처리하고, 1 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 실리카겔상 크로마토그래피시켜 생성물을 수득하였다 (TLC 25% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.18).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.15 (3H), 7.04 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.53 (br s, OH), 3.51 (AB d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.28 (br s, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.91 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 8.5, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.65 (d, J = 10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 266.5 [(M + 1)⁺].

C) 3-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

10-벤질-3-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (160 mg, 0.60 mmol)을 실시예 1D에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.33-3.25 (3H), 3.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 175.8 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 253-255 °C.

실시예 46

4,5-디플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 히드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2,4,5-트리플루오로브로모벤젠으로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.48-3.13 (6H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (d, J = 11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 196.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 301-303 °C. C₁₁H₁₁F₂N.HCl.1/6H₂O 에 대한 분석계산치 : C, 56.30; H, 5.30; N, 5.97. 실측치 C, 56.66; H, 5.41; N, 5.96.

실시예 47

6-에틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 및 프로피오닐 클로라이드를 실시예 30 및 문헌 [Goldstein, S. W. ; Dambek, P. J. J. Het. Chem. 1990, 27, 335]에 기재된 수순에 따라 표제 화합물로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.48 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.20 (2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H). APCI MS *m/e* 229.2 [(M + 1)⁺].

실시예 48

6-이소프로필-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 히드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 및 이소부틸 클로라이드를 실시예 47에 기재된 수순에 따라 표제 화합물로 전환시켰다. (TLC 25% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.14).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (2H), 3.49 (br s, 2H), 3.41 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.33-3.19 (3H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 6H). APCI MS *m/e* 243.2 [(M + 1)⁺]. (HCl salt) M.p. 249-251 °C.

실시예 49

5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

(문헌 [Campbell, K. N. : Schaffner, I. J. J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 86.]의 방법에 기초함)

1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (607 mg, 1.98 mmol)을 95% 에탄올/H₂O (5 mL) 중 용해시키고, 에탄올 (2 mL) 중 FeCl₃·6H₂O (800 mg, 2.97 mmol), ZnCl₂ (27 mg, 0.20 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 65 °C로 15 분 동안 승온시키고, 아크롤레인 (0.2 mL, 2.97 mmol)으로 처리하고, 환류 온도로 2.5 시간 동안 승온시켰다. 혼합물의 완료를 TLC에 의해 판단하고, 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (40 mL)으로 채칭시켰다. 혼합물 (pH 8.5)을 CH₂Cl₂ (8 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 H₂O 및 포화 NaCl 수용액으로 세척한 후, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 농축시켜 어두운 오일을 수득하고, 이를 실리카겔상 크로마토그래피시켜 황색 오일을 수득하였다 (105 mg, 17%). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.08).

B) 5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (94.7 mg, 0.31 mmol)을 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환시켜 결정형 고체 (36.9 mg)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.58 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.40 (M, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 210.9 [(M + 1)⁺]; M.p. 260 °C (dec.); C₁₄H₁₄N₂·2HCl 에 대한 분석계산치: C, 59.38; H, 5.69; N, 9.89. 실측치 C, 59.69; H, 5.82; N, 9.79.

실시예 50

6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

실시예 49A에 기재된 방법에 따라, 1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (686 mg, 2.00 mmol)을 (E)-2-부텐알 (0.2 mL, 2.97 mmol)과 반응시켜 황색 오일을 수득하였다 (335.6 mg, 52%). (TLC 75% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.25).

B) 6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (308 mg, 0.96 mmol)을 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환시켜 결정형 고체를 수득하였다 (186 mg).

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 9.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.57 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.38 (M, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS m/e 225.2 [(M + 1)⁺]; M.p. >300 °C (dec.); C₁₅H₁₆N₂. 2HCl.1/2H₂O에 대한 분석계산치: C, 58.83; H, 6.25; N, 9.15. 실측치 C, 58.49; H, 6.22; N, 9.02.

실시예 51

7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

실시예 49A에 기재된 방법에 따라, 1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (686 mg, 2.00 mmol)을 2-메틸프로펜알 (0.25 mL, 3.00 mmol)과 반응시켜 황색 오일을 수득하였다 (94 mg, 15%). (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ R_f 0.16).

B) 7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (86 mg, 0.27 mmol)을 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환하여 결정형 고체를 수득하였다 (12.6 mg).

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.57 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.39 (M, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS m/e 225.0 [(M + 1)⁺].

실시예 52

7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

실시에 49A에 기재된 방법을 사용하여, 1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (686 mg, 2.00 mmol)을 2-에틸프로펜알 (0.35 mL, 3.60 mmol)과 반응시켜 황색 오일을 수득하였다 (110 mg, 16%). (TLC 75% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.32).

B) 7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (94 mg, 0.28 mmol)을 실시에 7에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환하여 결정형 고체를 수득하였다 (33 mg).

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.56 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 3H). APCI MS *m/e* 239.1 [(M + 1)⁺]; M.p. 288-291 °C (dec.); C₁₆H₁₈N₂·2HCl·H₂O 에 대한 분석계산치 : C, 58.36; H, 6.73; N, 8.51. 실측치 C, 57.98; H, 5.99; N, 8.41.

실시에 53

8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

실시에 49A에 기재된 방법에 따라, 1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (775 mg, 2.52 mmol)을 1-부텐-3-온 (0.32 mL, 3.79 mmol)과 반응시켜 황색 오일을 수득하였다 (424 mg, 52%). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.08).

B) 8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (403 mg, 1.26 mmol)을 실시에 7에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환하여 결정형 고체를 수득하였다 (266 mg).

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 9.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.76 (br m, 2H), 3.58 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H). C₁₅H₁₆N₂·2HCl·H₂O 에 대한 분석계산치 : C, 57.15; H, 6.39; N, 8.89. 실측치 C, 57.43; H, 6.44; N, 8.82.

실시에 54

5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온 히드로클로라이드

A) 3,3-디메톡시프로판산 리튬 염

(문헌 [Alabaster, C. T. et. al., J. Med. Chem. 1988, 31, 2048-2056.]에 기재된 방법과 연관됨)

THF (100 mL) 중 3,3-디메톡시프로판산 메틸 에스테르 (14.25 g, 96.2 mmol)를 LiOH·H₂O (2.5 g, 106 mmol) 및 H₂O (2 mL)로 처리하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, THF로부터 공비건조시켜 (4 회) 백색 고체를 수득하였다 (13.3 g).

B) 1-(4-(N-3',3'-디메톡시-프로피온아미드)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

THF (15 mL) 중 3,3-디메톡시프로판산 리튬 염 (840 mg, 6.0 mmol)에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.85 mL, 6.0 mmol)을 적가하고, 15 분 동안 교반하였다. 생성된 황색 용액을 THF (5 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액 (2 mL) 중 활발히 교반된 1-(4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (540 mg, 2 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 H₂O로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 회). 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 오일로 농축시켰으며, 이를 실리카겔상 크로마토그래피시켜 백색 고체를 수득하였다 (477 mg, 62%). (TLC 50% 에틸 아세테이트/헥산 R_f 0.37).

C) 1-(5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1-(4-(N-3',3'-디메톡시-프로피온아미드)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (460 mg, 1.19 mmol)을 트리플루오로아세트산 (4 mL)으로 처리하고, 18 시간 동안 교반하고, 농축시키고, CH₂Cl₂ 및 H₂O로 희석시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하고 (4 회), 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 (40 mL) 및 포화 NaCl 수용액으로 세척한 후, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 농축시켜 황색 고체를 수득하였다 (320 mg, 83%).

D) 5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온 히드로클로라이드

1-(5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (540 mg, 2 mmol)을 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 분홍색 결정형 고체인 표제 화합물을 수득하였다 (72 mg, 71%).

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.49 (dd, J = 12.4, 5.8 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS m/e 227 [(M + 1)⁺]; M.p. 300 °C (dec.); C₁₄H₁₄N₂O₂·2HCl에 대한 분석계산치: C, 56.20; H, 5.39; N, 9.36. 실측치 C, 56.40; H, 5.63; N, 9.25.

실시예 55

6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1-(5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논 (156 mg, 0.49 mmol)을 POCl₃ (5 mL)로 처리하고, 100 °C로 교반하며 3 시간 동안 승온시켰다. 진공농축시킨

후, 잔류물을 CH_2Cl_2 (15 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 용액 (10 mL)으로 교반하며 조심스럽게 처리하였다. CO_2 방출이 나타나면, 혼합물을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다 (3 회). 유기층을 H_2O 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 목화를 통해 여과하고, 갈색 오일로 농축시켰다 (217 mg, 93%). (TLC 에틸 아세테이트, R_f 0.3)

¹H

NMR (400 MHz, $^2\text{HClCl}_3$) δ 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS m/e 341.1 [(M + 1)⁺].

B) 6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄올 (26 mg, 0.076 mmol)을 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환하여 고체인 표제 화합물을 수득하였다 (5.8 mg, 24%).

¹H NMR

(free base, 400 MHz, $^2\text{HClCl}_3$) δ 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.12 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.96 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS m/e 245.1 [(M + 1)⁺].

실시예 56

6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10 카르복실산 tert-부틸 에스테르

6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 (2.82 g, 11.53 mmol)을 실시예 12A에 기재된 방법을 사용하여 표준 화합물로 전환시켜 갈색 오일을 수득하였다 (3.55 g, 89%). (TLC : 5% 메탄올/ CH_2Cl_2 , R_f 0.37).

B) 6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르

메탄올 (1 mL) 중 나트륨 금속 (약 12 mg)을 질소하에 교반하며 메탄올 (1 mL) 중 용해시키고, 메탄올 (3 mL) 중 6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (118 mg, 0.33 mmol)의 용액으로 처리하고, 18 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, H_2O 로 처리하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 먼 플러그를 통해 여과시킨 후, 오일로 농축시켰다 (165 mg). (TLC : 5% 메탄올/ CH_2Cl_2 R_f 0.55).

C) 6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (138 mg, 0.41 mmol)를 트리플루오로아세트산 (4 mL) 중 용해시키고, 4 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 오일로 농축시켰으며, 이를 에틸 아세테이트 중 용해시키고, 3N HCl/에틸 아세테이트 (1 mL)로 처리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 메탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 베이지색 고체를 수득하였다 (51 mg, 26%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.65 (br s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.50 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 241.2 [(M + 1)⁺]; M.p. 240, (darkens), 275 °C (dec.); (TLC: 10% 메탄올 (NH₃)/CH₂Cl₂, R_f 0.38).

실시예 57

6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

A) 1-(6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔을 실시예 7A에 기재된 방법에 의해 1-(3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논으로 전환시켰다. 이 생성물을 실시예 7B에 기재된 바와 같이 니트로화시켰다. 생성된 니트로화 생성물의 혼합물을 실시예 8에 기재된 바와 같이 환원시킨 후, 실시예 54 및 55에 기재된 바와 같이 클로로퀴놀린으로 전환시켰다. 이러한 생성물을 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리시켜 표제 화합물을 수득하였다 (TLC : 50% 에틸 아세테이트/헥산, R_f 0.50).

B) 6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 히드로클로라이드

1-(6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논을 실시예 7C에 기재된 방법에 의해 6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔으로 전환시켰다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.11 (dd, J = 12.8, 1.6 Hz, 2H), 2.97 (ddd, J = 12.8, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 12.8, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H). EI MS *m/e* 263 [M⁺].

이 물질을 실시예 7C에 기재된 바와 같이 표제 화합물로 전환시켰다.

실시예 58

5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온 히드로클로라이드

A) 1-(5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

1-(4,5-디아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (536 mg, 1.88 mmol)을 메탄올 (4 ml) 중 교반하였다. 이러한 혼합물을 메틸-2-히드록실-2-메톡시 아세테이트 (0.203 mL, 2.07 mmol)로 처리하고, 70 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 메탄올로 분쇄시키고, 여과시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다 (337mg, 55%). (TLC 10% 메탄올/CH₂Cl₂ R_f 0.57).

B) 5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온 히드로클로라이드

1-(5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논 (145 mg, 0.45 mmol)을 실시예 7C에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켜 갈색 고체를 수득하였다 (26 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz,

D₂O) δ 7.94 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.39 (br s, 2H), 3.28 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.12 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 228.2 [(M + 1)⁺]; M.p. 296, (darkens), 310 °C (dec.); (TLC: 10% CH₂Cl₂/ 메탄올 (NH₃), R_f 0.10).

실시예 59

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 토실레이트

A) 3-N-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-메타노-1H-3-벤즈아제핀

메탄올 80 mL 중 벤조노르보르나디엔 (1,4-디히드로-1,4-메타노나프탈렌) (28.1 mmol, 1.0 당량) 4.00 g의 용액을 통해 -78 °C에서 오존 스트림을 기포발생시켰다. 용액이 푸른색을 나타내기 시작하면, 오존 발생을 중지시키고, 수 분 후에 산소를 5 분 동안 기포발생시켜 청색을 없앴다. 그 후, 용액을 질소로 20 내지 40 분 동안 퍼징시켜 용액을 탈산소화시켰다. 차가운 용액에 5% 탄소상 백금, 습윤 55 중량% (0.0281 mmol, 0.001 당량) 0.199 g을 첨가하였다. 시스템을 수소로 부동화시키고, 수소 40 psi로 가압하고, 점차 실온으로 승온시켰다. 오존화물이 완전히 환원되면 (45 내지 60 분 이내), 추가의 5% 탄소상 백금 (0.112 mmol, 0.004 당량) 0.798 g을 0 °C에서 반응 혼합물에 첨가한 후, 벤질아민 (28.1 mmol, 1.0 당량) 3.07 mL를 첨가하고, 96% 포름산 (14.0 mmol, 0.50 당량) 0.561 mL를 첨가하였다. 시스템을 수소 50 psi로 재가압하고, 실온으로 승온하도록 방치하였다. 4 시간 후, 반응 혼합물을 반응기로부터 제거하고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 메탄올 20 mL로 세척하였다. 이 반응 혼합물을 다음 단계 (실시예 59B)에서 사용하였지만, 중간체의 단리는 하기와 같이 수행하였다: 여액을 진공농축시키고, 염화메틸렌 40 mL 및 포화 탄산나트륨 수용액 30 mL 사이에 분배시키고, 수성층을 다른 염화메틸렌 30 mL으로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 9:1 헥산/에틸 아세테이트 10 mL 중 용해시키고, 실리카겔 막개를 통과시키고, 여액을 농축시킨 후, 표제 화합물을 오일로서 수득하였다 (3.34 g, 48%):

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD): δ 7.22-7.19 (m, 7H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 1H), 1.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H).

B) 2,3,4,5-테트라히드로-1,5-메타노-1H-3-벤즈아제핀 토실레이트

가압 반응기를 메탄올 100 mL 중 조 3-N-벤질-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-메타노-1H-3-벤즈아제핀 (마무리처리 전의 실시예 59A로부터)로 채웠다. 반응 혼합물에 p-톨루엔술폰산 일수화물 (19.7 mmol, 0.7 당량) 3.74 g 및 20% 탄소상 수산화팔라듐 0.986 g, 습윤 50 중량% (0.703 mmol, 0.025 당량)을 첨가하였다. 반응기를 수소 50 psi로 가압하고, 40 °C로 가열하였다. 15 시간 동안 가열한 후, 반응기를 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 메탄올로 세척하며 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 진공농축시키고, 이소프로판올 20 mL로부터 스트리핑시켰다. 잔류물을 이소프로판올 32 mL 중 재용해시키고, 70 °C로 가열하였다. 고온 용액에 헥산 16 mL를 첨가하고, 생성된 용액을 교반하며 서서히 냉각되도록 방치하였다. 형성된 결정을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 백색 결정을 여과하고, 건조시켜 2,3,4,5-테트라히드로-1,5-메타노-1H-3-벤즈아제핀 토실레이트의 토실레이트 염 2.65 g (28%)을 수득하였다, mp: 207 내지 208 °C;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 3.30 (bs, 2H), 3.15 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 140.8, 140.5, 139.1, 127.2, 127.2, 124.3, 122.3, 45.1, 39.7, 37.3, 18.7; IR (KBr, cm^{-1}): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 분석계산치 : C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23; 실측치 : C, 65.05; H, 6.48; N, 4.26.

실시예 60

10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 토실레이트

A) 3-옥소-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르

메탄올 20 mL 중 3-옥소-인단-1-카르복실산 (56.8 mmol, 1.0 당량) 및 진한 황산 0.25 mL의 용액 10.0 g을 환류 온도로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메틸-tert-부틸 알콜 100 mL로 희석하였다. 유기 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액 60 mL로 2 회 세척하고, 포화 염화나트륨 수용액 50 mL로 1 회 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 결정화시켰다 (10.4 g, 96%); mp: 46 내지 47 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 8.0, 3.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 19.1, 3.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 19.1, 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 204.4, 172.5, 151.3, 136.5, 135.2, 129.1, 126.7, 124.1, 52.9, 43.8, 39.7; IR (neat, cm^{-1}): 2954, 1710, 1602, 1462, 1435, 1403, 1319, 1241, 1206, 1168, 1092, 1044, 1014, 986, 881, 837, 760, 686, 580, 538.

B) 3-시아노-3-트리메틸실라닐옥시-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르

톨루엔 6 mL 중 3-옥소-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르 (20.0 mmol, 1 당량) 및 아세트ونی트릴 2 mL의 용액 3.80 g에 요오드화아연 192 mg (0.600 mmol, 0.03 당량)을 첨가한 후, 트리메틸실릴 시아나이드 (26.0 mmol, 1.3 당량) 3.47 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 5 시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔 12 mL 및 포화 중탄산나트륨 수용액 8 mL로 희석시켰다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 층을 분리하였다. 유기층을 다른 포화 중탄산나트륨 수용액 8 mL로 세척한 후, 포화 염화나트륨 수용액 8 mL로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공농축시켜 오일로서 3-시아노-3-트리메틸실라닐옥시-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였다 (5.61 g, 97%). 실릴화된 시아노하이드린 표제 화합물을 2:1 비율의 두 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (주 이성질체) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 4.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 0.26 (s, 9H); (부 이성질체) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 4.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 0.14 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): (unassigned) δ 172.3, 172.0, 142.3, 142.1, 140.1, 138.8, 130.8, 130.5, 129.1, 128.9, 125.8, 125.6, 124.7, 124.3, 120.8, 120.6, 75.4, 75.3, 52.7, 52.7, 47.4, 46.8, 45.6, 45.3, 1.4, 1.3; IR (neat, cm^{-1}): 2956, 1739, 1477, 1436, 1253, 1197, 1169, 1135, 1092, 1033, 1011, 880, 843, 756, 623; $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$ 에 대한 분석계산치 : C, 62.25; H, 6.62; N, 4.84; 실측치 : C, 62.20; H, 6.53; N, 4.92.

C) 3-아미노메틸-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르

메탄올 25 mL 중 3-시아노-3-트리메틸실라닐옥시-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르 (20.0 mmol, 1.0 당량)의 용액 5.79 g에 p-톨루엔술포산 일수화물 (30.0 mmol, 1.5 당량) 5.71 g을 첨가하였다. 용액을 15 분 동안 교반한 후, 20% 탄소상 수산화팔라듐 4.21 g, 습윤 50 중량% (3.00 mmol, 0.15 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 50 psi에서 24 시간 동안 수소첨가분해하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 통상적으로 여액을 다음 단계 (실시

예 6D)에 사용하였다. 표제 화합물의 단리를 하기와 같이 수행하였다: 여액을 진공농축시키고, 잔류물을 염화메틸렌 30 mL 및 포화 탄산나트륨 수용액 20 mL 사이에 분배시키고, 수성층을 염화메틸렌 15 mL로 추출하고, 합한 수성층을 포화 염화메틸렌 수용액 40 mL로 세척하고, 유기 용액을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 대략 10:1 비율의 부분입체이성질체의 혼합물인 오일로서 수득하였다 (3.65 g, 89%). (주 부분입체이성질체)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (dd, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 4.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 1.3 (bs, 2H).

D) 9-옥소-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔

메탄올 50 mL 중 3-아미노메틸-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르 (20.0 mmol, 1 당량으로 추측됨)의 용액 (이는 전 단계인 실시예 60C로부터의 조 반응 혼합물임)에 소듐 tert-부톡사이드 (40.0 mmol, 2.0 당량) 3.84 g을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 2 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 60 mL 및 5% 중탄산나트륨 수용액 40 mL 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 50 mL로 2 회 더 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 고체 물질을 수득하였다. 고체를 톨루엔 10 mL으로부터 재결정화시켜 백색 결정의 표제 화합물을 수득하였다 (1.78 g, 51 %). mp = 172 내지 173 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 144.7, 144.6, 128.0, 127.7, 123.2, 122.9, 49.3, 47.9, 39.1, 38.4; IR (neat, cm⁻¹): 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613; C₁₁H₁₂NO에 대한 분석계산치: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09; 실측치: C, 75.94; H, 6.27; N, 7.99.

E) 10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 토실레이트

테트라히드로푸란 8 mL 중 9-옥소-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔 (8.00 mmol, 1 당량)의 용액 1.38 g에 수소화붕소나트륨 603 mg (16.0 mmol, 2.0 당량)을 첨가한 후, 삼불소화붕소 디에틸 에테레이트 (21.6 mmol, 2.7 당량) 2.77 mL를 서서히 첨가하였다. 비등하기 시작하면, 반응 혼합물을 50 °C로 5 시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 10 mL (먼저 적가함) 및 진한 염산 0.125 mL를 첨가하였다. 가열을 환류 온도에서 12 시간 동안 다시 시작하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공농축시켰다. 잔류물을 20% 수성 수산화나트륨 20 mL로 희석시킨 후, 메틸-tert-부틸 에테르 30 mL로 희석시켰다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 수성층을 다른 메틸-tert-부틸 에테르 30 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액 40 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 진공농축시킨 후, p-톨루엔술폰산 일수화물 (8.80 mmol, 1.1 당량) 1.67 g을 이소프로판올 20 mL와 함께 첨가하였다. 용액을 균질해질 때까지 가열한 후, 교반하며 실온으로 점차 냉각되도록 방치하였다. 백색 결정형의 표제 화합물이 형성되었으며, 이를 여과수집하였다 (2.17 g, 81%). mp: 207 내지 208 °C;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 3.30 (bs, 2H), 3.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 140.8, 140.5, 139.1, 127.2, 127.2, 124.3, 122.3, 45.1, 39.7, 37.3, 18.7; IR (KBr, cm⁻¹): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492; C₁₈H₂₁NO₃에 대한 분석계산치: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23; 실측치: C, 65.05; H, 6.48; N, 4.26.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- (-)-5,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),9-트리엔-6-온;
- (-)-6-옥소-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-2-플루오로-N-(4-히드록시-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-5-일)벤즈아미드;
- (-)-6-메틸-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (-)-5-옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (-)-6-메틸-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-7-디메틸아미노-5-티아-5-디옥소-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-5-옥사-7-메틸-6-옥소-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,8-트리엔;
- (-)-1-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에타논;
- (-)-6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6,7-디메틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-6-메틸-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;
- (-)-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(-)-6-메틸-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔;

(-)-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

(-)-6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔;

(-)-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라시클로[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔;

(-)-5,8,14-트리아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온; 및

제약학적으로 허용가능한 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이는 유효량의 제1항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에서 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이기 위한 제약 조성물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

포유류의 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 궤저 농피증, 크론병, 과민성 대장증후군, 연축성 근긴장이상, 만성 통증, 급성 통증, 비열대성 스프루우, 맹낭염, 혈관수축, 불안, 공황장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 비행시차증후군, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 대식증, 거식증, 비만, 부정맥, 위산 과다분비증, 궤양, 크롬친화세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존 및 중독, 니코틴, 담배 제품, 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 오피오이드 또는 코카인에 대한 의존 또는 중독, 두통, 편두통, 졸중, 외상성 뇌손상, 강박성 장애, 정신병, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 독서장애, 정신분열증, 다발성 경색치매, 연령 관련 인지력 쇠퇴, 소발작 결신 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머형 노인성 치매, 파킨슨병, 주의력결핍 과다활동장애 및 뚜렛 증후군으로부터 선택된 질병 또는 증상의 치료 유효량의 제1항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 상기 질병 또는 증상 치료용 제약 조성물.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

(-)-4-메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-4-아미노-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-N¹-[10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드;

(-)-4-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-3-(10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸;

(-)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올;

(-)-N⁴,N⁴-디메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-술폰아미드;

(-)-4-(1-피롤리딘술폰일)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

(-)-4-에틸닐-5-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-5-에틸닐-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

(-)-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

(-)-4-에틸닐-5-클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-4-클로로-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카르보니트릴;

(-)-4-에틸닐-5-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔; 및

제약학적으로 허용가능한 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 31.

(-)-3-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-4-트리플루오로메틸-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-3-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드;

(-)-4-플루오로-10-아자트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔; 및

제약학적으로 허용가능한 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 32.

(-)-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-6-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-7-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-7-에틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-8-메틸-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,7,9-테트라엔-6-온;

(-)-6-클로로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-6-메톡시-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-6-클로로-10-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔;

(-)-6-클로로-3-플루오로-5,14-디아자테트라시클로[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔; 및

제약학적으로 허용가능한 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이는 유효량의 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에서 니코틴 중독을 감소시키거나 담배 소비를 중단하거나 줄이기 위한 제약 조성물.

청구항 36.

포유류의 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 궤저 농피증, 크론병, 과민성 대장증후군, 연축성 근긴장이상, 만성 통증, 급성 통증, 비열대성 스프루우, 맹장염, 혈관수축, 불안, 공황장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 비행시차증후군, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 대식증, 거식증, 비만, 부정맥, 위산 과다분비증, 궤양, 크롬친화세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존 및 중독, 니코틴, 담배 제품, 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 오피오이드 또는 코카인에 대한 의존 또는 중독, 두통, 편두통, 졸증, 외상성 뇌손상, 강박성 장애, 정신병, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 독서장애, 정신분열증, 다발성 경색치매, 연령 관련 인지력 쇠퇴, 소발작 결신 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머형 노인성 치매, 파킨슨병, 주의력결핍 과다활동장애 및 뚜렛 증후군으로부터 선택된 질병 또는 증상의 치료 유효량의 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 상기 질병 또는 증상 치료용 제약 조성물.

청구항 37.

삭제