



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0091040

(43) 공개일자 2007년09월06일

(51) Int. Cl.

C07D 401/06(2006.01) C07D 407/14(2006.01)

A61K 31/47(2006.01) A61P 25/00(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7017187

(22) 출원일자 2007년07월25일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년07월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/014046

국제출원일자 2005년12월27일

(87) 국제공개번호 WO 2006/069776

국제공개일자 2006년07월06일

(30) 우선권주장

04380279.2 2004년12월28일

유럽특허청(EPO)(EP)

11/048,992 2005년02월02일 미국(US)

(71) 출원인

라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.

스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마

레 드 듀 데 몬테세라트

(72) 발명자

토렌스 호베르, 안토니

스페인 바르셀로나 이-28020, 221, 아브다. 마레

데 데우 데몬트세라트

에네스 민구예스, 수산나

스페인 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레

데 데우 데몬트세라트

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

길용준, 배윤정

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 5-HT<sub>7</sub> 수용체 안타고니스트

(57) 요약

본 발명은 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 대한 약물학적 활성을 갖는 화학식 I의 화합물들, 특히 일부 2,2a,4,5-테트라하이드로-1H-3-아자-아세나프틸렌이 치환된 술폰아미드 화합물들에 관한 것이며, 그러한 화합물들의 제조방법, 그들을 함유하는 약학 조성물들, 및 CNS 장애와 같이 5-HT가 연루된 질병의 치료 또는 예방을 위한 그들의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

**마스 프리오, 호셉**

스페인 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레  
데 데우 데몬트세라트

**로메로 알론소, 루스**

스페인 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레  
데 데우 데몬트세라트

**도르달 수에라스, 알베르토**

스페인 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레  
데 데우 데몬트세라트

---

**부치만, 헬머트, 에이취.**

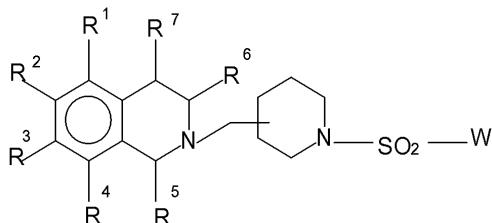
스페인 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레  
데 데우 데몬트세라트

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 (I)의 화합물:

[화학식 I]



식 중, W는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-HC=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)_t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$  또는 할로젠에 의해 형성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,

t는 1, 2 또는 3;

$R^8$  및  $R^9$ 는 각각 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린기는 메틸렌기를 통하여 피페리딘 고리의 3 또는 4번 위치에 연결됨;

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물, 또는 용매화물.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린기는 메틸렌기를 통하여 피페리딘 고리의 4번 위치에 연결되는 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, W는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 페닐로부터 선택되는 방향족기인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 4

제 3 항에 있어서, W가 알킬, 알콕시 및/또는 할로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 5

상기 항들 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 이 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 6

상기 항들 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^4$ 는 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 청구항 7

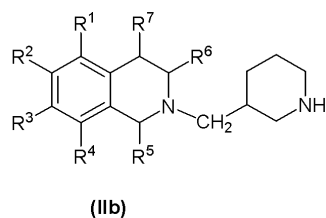
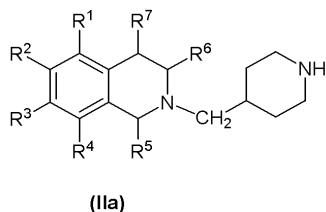
제 5 항 및 제 6 항에 있어서,  $R^2$ 는 알콕시, 바람직하게는 메톡시, 및  $R^3$ 는 H 또는 알콕시, 바람직하게는 메톡

시인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 8

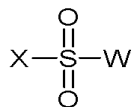
화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 화합물을 커플링시키는 것을 포함하는, 제 1항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에서 청구된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 이성질체 또는 용매화물의 제조방법:

[화학식 IIa , 화학식 IIb]



식 중, R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> 및 n 은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며, 화학식 (III)의 화합물과 함께;

[화학식 III]



식 중, W 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며, X 는 할로젠이고, 바람직하게는 Cl 임.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 이성질체 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 운반체, 보조제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서, 경구 투여용인 약학 조성물.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 화합물의 약제 제조에의 용도.

#### 청구항 12

제 11 항에 있어서, 약제가 5-HT<sub>2</sub> 매개된 질병 또는 증상의 치료를 위한 것인 용도.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서, 질병이 수면장애, 교대제 근무자 증후군(shift worker syndrome), 시차증, 우울증, 계절성 우울증, 편두통, 불안, 정신병, 정신분열증, 통증, 인지 및 기억 장애들, 허혈성 경우들(events)로 인한 신경변성, 고혈압과 같은 심혈관질환들, 과민성 대장 증후군, 염증성 대장질환, 경련성 대장 또는 요실금인 용도.

#### 청구항 14

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물

또는 용매화물의 치료적으로 유효한 양을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 중추 신경 장애의 치료 또는 예방 방법.

## 명세서

### 기술 분야

- <1> 본 발명은 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 대한 약물학적 활성을 갖는 화합물들에 관한 것으로, 특히 일부 테트라하이드로이소퀴놀린 치환된 솔폰아미드 화합물들, 그러한 화합물들의 제조방법, 그들을 함유하는 약학 조성물들, 및 치료에 있어서의 그들의 용도, 특히 CNS 장애들과 같은 5-HT<sub>7</sub> 가 연루된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 용도에 관한 것이다.

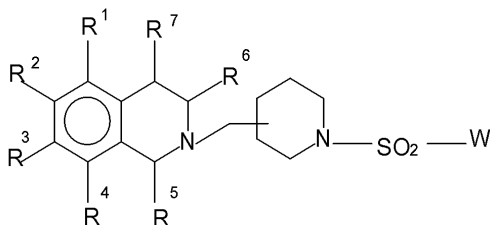
### 배경 기술

- <2> 신규 치료제들에 대한 조사는 단백질 및 기타 타겟(target) 질병들과 관련된 생체분자들의 구조에 대한 보다 나은 이해로 인해 최근 몇 년간 크게 도움을 받아왔다. 광범위한 연구 주제가 되어 온 단백질들의 한 중요한 부류로 5-히드록시트립타민 (세로토닌, 5-HT) 수용체들의 군이 있다. 1993년에 발견된 5-HT<sub>7</sub> 수용체가 이 군에 속하며, 이는 귀한 신규 약물 타겟으로서 큰 관심을 끌어들였다 (Terron, J.A. *Idrugs*, **1998**, vol. 1, no. 3, 302-310 면: "The 5HT<sub>7</sub> receptor: A target for novel therapeutic avenues?" ).
- <3> 5-HT<sub>7</sub> 수용체들은 쥐, 마우스, 기니피그 및 인간 cDNA로부터 클로닝 되어왔으며, 매우 높은 정도의 중간 상동성 (약 95%)을 나타내지만, 다른 5-HT 수용체들과는 낮은 서열 상동성을 갖는다는 점에서(40% 미만) 특징적이다. 이의 발현 패턴, 특히 중추신경계 (CNS)의 구조물들 (시상하부의 맨 위 (특히 시신경교차상핵) 및 시상(thalamus)) 및 기타 말초 조직들 (비장, 신장, 장, 심장 및 관상동맥)에서의 발현 패턴은 5-HT<sub>7</sub> 수용체가 다양한 기능 및 병리학에 관련되었다는 것을 나타낸다. 이러한 생각은, 트리스클릭 항우울약들, 정형 및 부정형적 항정신병약들 및 일부 5-HT<sub>2</sub> 수용체 안타고니스트들과 같은 몇몇 치료제들이 제조합 및 기능성 5-HT<sub>7</sub> 수용체들 모두에 대해 중간 정도 내지 높은 친화성을 나타낸다는 사실에 의해 보다 강하게 뒷받침된다.
- <4> 기능적으로, 5-HT<sub>7</sub> 수용체는 포유류들에서 24시간 주기 리듬의 제어에 관련되어 있다 (Lovenberg, T.W. 등 *Neuron*, 1993, 11:449-458 "A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT<sub>7</sub>) implicated in the regulation of circadian rhythms"). 24시간 주기 리듬의 붕괴는, 다른 것들 중 우울증, 계절 우울증, 수면 장애, 교대제 근무자 증후군 (shift worker syndrome) 및 시차증을 포함하는 다수의 CNS 장애들에 관련된 것으로 알려져 있다.
- <5> 분포 및 초기 약물학적 데이터는 5-HT<sub>7</sub> 수용체가 혈관들의 혈관확장에 관련된다는 것도 나타낸다. 이는 생체 내 실험에서 증명되었다 (Terron, J.A., *Br J Pharmacol*, **1997**, 121:563-571 "Role of 5-HT<sub>7</sub> receptors in the long lasting hypotensive response induced by 5-hydroxytryptamine in the rat"). 따라서 선택적인 5-HT<sub>7</sub> 수용체 아고니스트들(agonists)은 신규한 고혈압 약제로서의 가능성을 갖는다.
- <6> 5-HT<sub>7</sub> 수용체는 대뇌 혈관들의 평활근 이완을 통한 편두통의 병리생리학과도 관련이 있다 (Schoeffter, P. 등, **1996**, *Br J Pharmacol*, 117:993-994; Terron, J.A., **2002**, *Eur. J. Pharmacol*, 439:1-11 "Is the 5-HT<sub>7</sub> receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine?"). 유사한 방식으로, 5-HT<sub>7</sub>의 장 및 대장 조직 평활근 이완에의 관련은 이 수용체가 과민성 대장 증후군의 치료를 위한 타겟이 되도록 한다 (De Ponti, F. 등, **2001**, *Drugs*, 61:317-332 "Irritable bowel syndrome. New agents targeting serotonin receptor subtypes"). 최근, 이는 또한 요실금에도 관련되어 있다 (*British J. of Pharmacology*, Sept. 2003, 140(1) 53-60: "Evidence for the involvement of central 5-HT<sub>7</sub> receptors in the micurition reflex in anaeshetized female rats").
- <7> 5-HT<sub>7</sub> 수용체의 아고니스트들 또는 안타고니스트들의 잠재적인 치료적 적용들을 고려하여, 선택적 리간드들을 발견하고자 하는 노력이 있어왔다. 이 분야에서의 강도높은 연구 노력에도 불구하고, 선택적 5-HT<sub>7</sub> 안타고니스트 활성을 갖는 화합물들은 매우 적은 것으로 보고되어 왔다.(Wesolowska, A., *Polish J. Pharmacol.*, 2002, 54:

327-341, "In the search for selective ligands of 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors")

- <8> WO 97/48681 호는, CNS 장애들의 치료를 위한, 5-HT<sub>7</sub> 수용체 안타고니스트들인 술폰아미드 유도체들을 개시하고 있다. 상기 황 원자는 방향족기 및 N-함유 헤테로시클릭기에 연결되어 있으며, 임의로 산소 또는 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 함유한다.
- <9> WO 97/29097 호는, 5-HT<sub>7</sub> 수용체의 길항작용이 유익한 장애들의 치료를 위한 술폰아미드 유도체들을 기재하고 있다. 상기 황 원자는 방향족기 및 G-C<sub>6</sub> 알킬 치환된 N 원자에 연결되어 있다.
- <10> WO 97/49695 호는, 황 원자에 연결된 N 이 완전히 치환되어, 예로서 피페리딘의 일부를 형성하는 술폰아미드 유도체들을 더 기재하고 있다.
- <11> WO 03/048118 호는, 5-HT<sub>7</sub> 수용체 안타고니스트들의 또다른 군을 기재하고 있다. 이 경우에서, 아릴 및 헤테로아릴 술폰아미드 유도체들에서 술폰아미드기는, 추가적으로 아미노 치환기를 갖고 있는 시클로알칸 또는 시클로알켄 고리 상에서의 치환기이다. 황 원자에 연결된 N 은 완전히 치환되어 있다.
- <12> WO 99/24022 호는, CNS 장애들에 대한 사용을 위해, 그리고 세로토닌 수용체들, 특히 5-HT<sub>7</sub> 에의 결합을 위해, 테트라하이드로이소퀴놀린 유도체들을 개시한다.
- <13> WO 00/00472 호는, 5-HT<sub>7</sub> 수용체 안타고니스트들인 화합물들을 언급하고 있다. 이 화합물들은, 테트라하이드로이소퀴놀린과 같은 N-함유 융합 헤테로사이클을 함유한다.
- <14> EP 21580 호 및 EP 76072 호는, 화학식 R<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub> 에 대응하는, 항부정맥성 활성을 갖는 술폰아미드 화합물들을 기재하고 있으며, 5-HT<sub>7</sub> 활성은 언급되지 않았다.
- <15> 수용체 5-HT<sub>7</sub> 에 대해 약물학적 활성을 갖는, 효과적이며 선택적이며 양호한 "약물성" 성질, 즉 투여, 분포, 대사 및 배출에 관한 양호한 제약학적 성질들을 갖는 화합물들을 찾기 위한 필요성은 여전히 존재한다.
- <16> 발명의 개요
- <17> 본 발명자들은 이제, 5-HT<sub>7</sub> 수용체의 특히 선택적인 저해제들인, 구조적으로 구분되는 부류의 술폰아미드 화합물들의 군을 발견하였다. 상기 화합물들은, 직쇄 알킬렌 사슬을 통하여 술폰아미드 성분과 연결된 2, 2a, 4, 5-테트라하이드로-1H-3-아자-아세나프틸렌 성분을 제공한다.
- <18> 본 발명자들은 상기 화합물들이 인간 5-HT<sub>7</sub> 수용체들에서 nM 범위 1-200nM 에서 IC-50 값들을 나타내고, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 아드레날린성 α<sub>1A</sub>, α<sub>1B</sub>, α<sub>1B</sub>, β<sub>1</sub> 및 β<sub>2</sub> 수용체들에 비해, 이들 수용체들에 대해 선택성을 나타낸다는 것을 발견하였다.
- <19> 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물에 관한 것이다:

### 화학식 I



- <20>
- <21> 식 중, W 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- <22> R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup> 은 각각 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, -COR<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>

$-HC=NR^8$ ,  $-CN$ ,  $-OR^8$ ,  $-OC(O)R^8$ ,  $-S(O)_t-R^8$ ,  $-NR^8R^9$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR^8R^9$  또는 할로젠에 의해 형성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

<23> t 는 1, 2 또는 3;

<24>  $R^8$  및  $R^9$  는 각각 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;

<25> 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린기는 메틸렌을 통하여 피페리딘 고리의 3 또는 4 위치에 연결된다.

<26> 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 운반체, 보조제 또는 담체를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<27> 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 화합물의, 5-HT<sub>7</sub> 매개된 질병 또는 증상, 즉 통증, 수면장애, 교대제 근무자 증후군, 시차증, 우울증, 계절성 우울증, 편두통, 불안, 정신병, 정신분열증, 인지 및 기억 장애들과 같이 중추 및 말초 세로토닌-제어 기능들에서의 기능부전에 의해 일어나는 질병들, 허혈성 경우들로 인한 신경 변성, 고혈압과 같은 심혈관질환들, 과민성 대장 증후군, 염증성 대장질환, 경련성 대장 또는 요실금의 치료를 위한 약제의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

<28> 본 발명의 전형적인 화합물들은, 효과적 및 선택적으로 5-HT<sub>7</sub> 수용체를 저해하는 한편, 다른 5-HT 수용체들, 예로서 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 아드레날린성  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B,  $\alpha$ 1B,  $\beta$ 1, 및  $\beta$ 2 수용체들, 타키키닌(Tachykinin) NK-1 진정제 (opiate), GABA, 에스트로겐, 글루타메이트, 아데노신, 니코틴성, 무스카린성 (muscarinic) 수용체들 및 칼슘, 칼륨 및 나트륨 채널들 및 신경전달물질 전달체들 (세로토닌, 도파민, 노르에피네프린, GABA)은 저해하지 않는다.

<29> 화학식 I의 화합물들에 대한 상기 정의에서, 다음의 용어들은 나타난 의미를 갖는다:

<30> "알킬"은 탄소 및 수소 원자들로 이루어진 직쇄 또는 분지된 탄화수소 사슬 라디칼을 의미하며, 포화를 함유하지 않으며, 1 내지 8 개의 탄소 원자들을 갖고, 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되며, 예로서 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸 등이 있다. 알킬 라디칼들은 하나 이상의 치환기들, 예로서 아릴, 할로, 히드록시, 알콕시, 카르복시, 시아노, 카르보닐, 아실, 알콕시카르보닐, 아미노, 니트로, 머캡토, 알킬티오 등으로 임의 치환될 수 있다. 아릴에 의해 치환된 경우, "아르알킬" 라디칼이 되며, 예로서 벤질 및 페네틸이 있다.

<31> "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자들을 갖고 하나 이상의 불포화 결합을 갖는 알킬을 의미한다.

<32> "시클로알킬"은 안정한 3- 내지 10-원 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 의미하며, 이는 포화 또는 부분적으로 포화되고, 탄소 및 수소 원자로만 이루어지며, 예로서 시클로헥실 또는 아다만틸이 있다. 명세서에서 특별히 언급되지 않는 한, "시클로알킬"이라는 용어는 하나 이상의 치환기들, 예로서 알킬, 할로, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 등에 의해 임의 치환된 시클로알킬 라디칼들을 포함하고자 한다.

<33> "아릴"은 단일 및 다중 고리 라디칼들을 의미하며, 분리된 및/또는 융합된 아릴기들을 함유하는 다중 고리 라디칼들을 포함한다. 전형적인 아릴기들은 1 내지 3 개의 분리된 또는 융합된 고리들 및 6 내지 약 18 개의 탄소 고리 원자들을 함유하며, 예로서 페닐, 나프틸, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라실 라디칼이 있다. 아릴 라디칼은 하나 이상의 치환기들 예로서 히드록시, 머캡토, 할로, 알킬, 페닐, 알콕시, 할로알킬, 니트로, 시아노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 등에 의해 임의 치환될 수 있다.

<34> "헤테로시클릴"은 안정한 3- 내지 15-원 고리 라디칼을 의미하며, 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1 내지 5 개의 헤테로원자들로 이루어지고, 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 갖는 4- 내지 8-원 고리, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 갖는 5- 내지 6-원 고리이다. 본 발명의 목적들을 위해, 상기 헤테로사이클은 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합 고리계들을 포함할 수 있고; 헤테로시클릴 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황 원자들은 임의로 산화될 수 있다.

며; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있으며; 그리고 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화되거나 방향족일 수 있다. 그러한 헤테로사이클들의 예들은, 이에 제한되지는 않지만, 아제핀, 벤지미다졸, 벤조티아졸, 푸란, 이소티아졸, 이미다졸, 인돌, 피페리딘, 피페라진, 피롤, 퀴놀린, 티아디아졸, 테트라하이드로푸란, 쿠마린, 모르폴린, 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 트리아졸, 이미다졸 등을 포함한다.

<35> "알콕시"는 화학식  $-ORa$ 의 라디칼을 의미하고, 식 중  $Ra$ 는 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼이며, 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등이 있다.

<36> "알콕시카르보닐"은 화학식  $-C(O)ORa$ 의 라디칼을 의미하고, 식 중  $Ra$ 는 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼이며, 예로서 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐 등이 있다.

<37> "알킬티오"는 화학식  $-SRa$ 의 라디칼을 의미하고, 식 중  $Ra$ 는 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼이며, 예로서 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 등이 있다.

<38> "아미노"는 화학식  $-NH_2$ ,  $-NHRa$  또는  $-NRaRb$ 의 임의로 사자화된 라디칼을 의미한다.

<39> "할로" 또는 "hal"은 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로를 의미한다.

<40> 본 발명의 화합물들에서 치환된 기들에 대한 여기에서의 참조들은 하나 이상의 가능한 위치에서 하나 이상의 적절한 기들에 의해 치환될 수 있는 특정 성분을 의미하며, 예로서 상기 적절한 기들은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도와 같은 할로젠; 시아노; 히드록실; 니트로; 아지도; 아실 등과 같은  $C_{1-6}$  알카노일기와 같은 알카노일; 카르복스아미도; 1 내지 약 12 개의 탄소 원자들을 갖거나 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는, 더욱 바람직하게는 1-3 개의 탄소 원자들을 갖는 기들을 포함하는 알킬기들; 하나 이상의 불포화된 연결들 및 2 내지 약 12 개의 탄소 또는 2 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는 기들을 포함하는 알케닐 및 알키닐기들; 하나 이상의 산소 연결들 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는 알콕시기들; 페녹시와 같은 아릴옥시; 하나 이상의 티오에테르 연결들 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는 그러한 성분들을 포함하는 알킬티오기들; 하나 이상의 술포닐 연결들 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는 그러한 성분들을 포함하는 알킬술포닐기들; 하나 이상의 술포닐 연결들 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는 그러한 성분들을 포함하는 알킬술포닐기들; 하나 이상의 N 원자들 및 1 내지 약 12 개의 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 갖는 기들과 같은 아미노알킬기들; 6 이상의 탄소들을 갖는 카르보시클릭 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸 및 벤질과 같은 아르알킬이다. 달리 나타내지 않는 한, 임의 치환된 기는 그 기의 각 치환 가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있으며, 각 치환은 서로 독립적이다.

<41> 본 발명의 특정한 개별적인 화합물들은 실시예들에서 화합물들 1-78을, 염으로서 또는 자유 염기들로서 포함한다.

<42> 구현예에서, 화학식 I의 화합물들에서 상기 테트라하이드로이소퀴놀린은 치환되지 않으며,  $R_1$  내지  $R_7$ 은 모두 H이다. 이들 화합물들을 사용하여 양호한 활성 결과들이 수득된다.

<43> 다른 구현예에서  $R^2$ 는 알콕시, 바람직하게는 메톡시이고, 테트라하이드로이소퀴놀린의 치환기들의 나머지는( $R^1$  및  $R^3$  내지  $R^7$ ) H이다.

<44> 다른 구현예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 알콕시, 바람직하게는 메톡시이고, 상기 테트라하이드로이소퀴놀린의 치환기들의 나머지는( $R^1$  및  $R^4$  내지  $R^7$ ) H이다.

<45> 또다른 구현예에서, 술포아미드에 연결된 W 기는, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 바람직하게는 치환 또는 비치환된 페닐과 같은 방향족이다. W가 알킬, 알콕시 또는 할로 치환된 페닐인 경우 양호한 결과들이 수득되었다. 특히, 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로 치환기들을 가진 할로 치환된 페닐이 바람직하다.

<46> 다른 구현예에서, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린기는 메틸렌을 통하여 피페리딘 고리의 4 위치에 연결된다. 테트라하이드로이소퀴놀린의 상기 위치의 결합으로 최상의 결과가 수득된다.

<47> 상기 구현예들 및 W,  $R^1$  내지  $R^7$  및 결합의 위치에 대한 선호들은 조합되어 더 바람직한 화합물들을 제공할 수



있다.

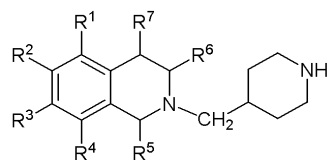
- <48> 상기 구현예들의 대표적인 화합물들은 2-[1-(5-클로로-2,4-디플루오로-벤젠 술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드, 2-[1-(2-클로로-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드, 2-[1-(2,5-디클로로-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드, 2-[1-(톨루엔-3-술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]린 하이드로클로라이드, 2-[1-(2-클로로-4,5-디플루오로-벤젠술폰닐)-피페리딘-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로-클로라이드, 2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드, 2-[1-(2-브로모-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 하이드로클로라이드, 2-[1-(나프탈렌-1-술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드이다.
- <49> 상기 기재된 화학식 (I)에 의해 표시되는 본 발명의 화합물들은, 키랄 중심들의 존재에 따른 거울상 이성질체들 또는 다중 결합들의 존재에 따른 이성질체들을 포함할 수 있다 (예로서, Z, E). 하나의 이성질체들, 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 혼합물들은 본 발명의 범주에 속한다.
- <50> 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물들은, 하나 이상의 동위원소가 많은 원자들의 존재에 있어서만 상이한 화합물들 또한 포함하고자 하는 것이다. 예로서, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체, 또는 탄소가  $^{13}\text{C}$  또는  $^{14}\text{C}$ 가 풍부한 탄소로, 또는  $^{15}\text{N}$ -풍부화된 질소라는 것만 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물들이 본 발명의 범위에 포함된다.
- <51> "약학적으로 허용가능한 염들, 용매화물들, 전구약물들"이라는 용어는 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화물 또는 수평자에게 투여시 여기 기재된 것과 같은 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물을 의미한다. 그러나, 비-약학적으로 허용가능한 염들도, 약학적으로 허용가능한 염들의 제조에 유용할 수 있기 때문에, 본 발명의 범주에 속한다는 것을 이해해야 할 것이다. 염들, 전구약물들 및 유도체들의 제조는 당 분야에 알려진 방법들에 의해 실시될 수 있다.
- <52> 예로서, 여기 제공된 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염들은, 염기성 또는 산성 성분을 함유하는 부모 화합물로부터 기존의 화학적 방법들에 의해 합성된다. 일반적으로, 그러한 염들은, 예로서 이들 화합물들의 자유 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 물 중에서 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 반응시킴에 의해 제조된다. 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 산 부가 염들의 예들은 예로서 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 술페이트, 니트레이트, 포스페이트와 같은 무기 산 부가염들, 및 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트와 같은 유기 산 부가염들을 포함한다. 알칼리 부가염들의 예들은, 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 마그네슘, 알루미늄 및 리튬 염들과 같은 무기 염들, 및 예로서 에틸렌디아민, 에탄올아민, N,N-디알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민, 글루카민 및 염기성 아미노산 염들과 같은 유기 알칼리 염들을 포함한다.
- <53> 특히 선호되는 유도체들 또는 전구약물들은, 그러한 화합물들이 환자에게 투여된 경우, 본 발명의 화합물들의 생물학적 이용성을 증가시키는 것들 (예로서, 경구 투여된 화합물이 혈액 내로 보다 쉽게 흡수되도록 허용함에 의해), 또는 부모 화합물의 생물학적 구역 (예로서, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을, 부모 종들에 비해 개선시키는 것들이다.
- <54> 화학식 (I)의 화합물의 전구약물인 임의의 화합물은 본 발명의 범주 내에 속한다. "전구약물"이라는 용어는 그의 가장 넓은 의미로 사용되며, 생체 내에서 본 발명의 화합물들로 전환되는 유도체들을 포괄한다. 그러한 유도체들은 본 기술분야의 당업자에게는 쉽게 알 수 있을 것이며, 분자 내에 존재하는 관능기들에 따라 제한됨이 없이, 본 발명의 화합물들의 하기 유도체들을 포함한다: 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속염 술포네이트 에스테르, 카르바메이트 및 아마이드.
- <55> 본 발명의 화합물들은 자유 화합물들로서 또는 용매화물로서 결정형태로 존재할 수 있으며, 이들 형태들 모두 본 발명의 범주에 포함시키고자 한다. 용매화 방법들은 본 기술분야에서 일반적으로 알려져 있다. 적합한 용매화물들은 약학적으로 허용가능한 용매화물들이다. 구체적인 구현예에서, 용매화물은 수화물이다.
- <56> 화학식 (I)의 화합물들 또는 그들의 염 또는 용매화물들은 바람직하게는 약학적으로 허용가능하거나 또는 실질

적으로 순수한 형태이다. 약학적으로 허용가능한 형태란, 특히 희석제 또는 운반체와 같이 정상적인 약학적 첨가물들을 제외하고, 정상 투여량 수준에서 독성인 것으로 고려되는 물질을 포함하지 않는, 약학적으로 허용가능한 수준의 순도를 갖는다는 것을 의미한다. 약 성분에 대한 순도 수준은 바람직하게는 50% 초과이며, 보다 바람직하게는 70% 초과이고, 가장 바람직하게는 90% 초과이다. 바람직한 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염들, 용매화물들 또는 전구약물의 순도는 95% 초과이다.

<57> 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물들은 이용가능한 합성 절차들에 의해 수득될 수 있다.

<58> 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물들은 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물들을 커플링시킴에 의해 제조될 수 있다:

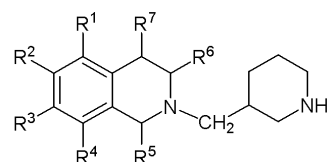
### 화학식 IIa



(IIa)

<59>

### 화학식 IIb

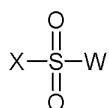


(IIb)

<60>

<61> 식 중,  $R^1-R^7$ 은 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, 화학식 (III)의 화합물들과 함께:

### 화학식 III



<62>

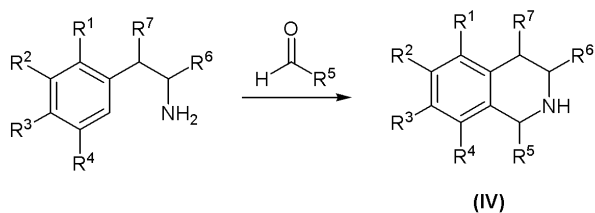
<63> 식 중, W는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며, X는 할로젠이고, 전형적으로 Cl이다.

<64> 화학식 (II) 및 (III)의 화합물들의 반응은 바람직하게는, 이에 제한되지는 않지만, 디클로로메탄과 같은 비양성자성 용매 중에서, 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민과 같은 유기 염기의 존재 하에서 실시된다.

<65> 화학식 (III)의 화합물들은 상업적으로 구입가능하거나 또는 통상적인 방법들에 의해 제조될 수 있다.

<66> 화학식 (II)의 화합물들은 상업적으로 구입가능하거나 또는 화학식 (IV)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물들은 또한 상업적으로 구입가능하거나 또는 치환된 페닐에틸 아민들 및 케톤들 또는  $R^5$ 로 치환된 알데히드들로부터의 픽텟-스팽글러 반응과 같은 통상적인 방법들에 의해 제조될 수 있다.

## 반응식 1



<67>

<68>

화학식 (II)의 화합물들은 하기 기재된 방법들에 의해 합성될 수 있다. 반응들은 사용된 시약들 및 물질들에 적절하고 변환에 적당한 용매 중에서 수행된다. 상기 분자에 존재하는 기능성은 제한된 변환에 일치하여야만 한다. 본 발명의 바람직한 화합물을 수득하기 위해, 이는 때때로 다른 공정에 대해 특정 공정계획의 선정을 필요로 한다. 바람직한 방법들은, 이에 제한되지는 않지만, 하기 기재된 것들을 포함한다.

<69>

반응식 2에 나타낸 바와 같이 화학식 (II)의 화합물들은 화학식 (IV)의 화합물들 및 이소니페코틱 에시드(피페리딘-4-카복실릭 에시드, Va) 유도체 또는 니페코틱 에시드(피페리딘-3-카복실릭 에시드, Vb) 유도체로부터 아미드 형성에 의해 제조될 수 있고, 이들은 화학식(VI)의 중간체를 생성하기 위해 보호된 아미노기를 가지고 있어야 하고, 아미노기의 비보호화 및 아미노기의 환원이 뒤따른다. 보호된 아미노기를 가진 상기 상업적으로 이용가능한 유도체들 (Va) 및 (Vb)는 BOC 또는 CBZ와 같은 카바메이트 또는 벤질기를 가진 유도체들이다.

<70>

만일 Z가 OH 이면, 아민화는 1,1-디싸이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸 3-(3-디메틸아미노 프로필) 카보디이미드 (EDC) 와 같은 카보디이미드를 가지는 카복시산의 활성화에 의해, 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적절한 용매중에서의 DMAP 또는 HOBT와 같은 촉매적 양의 유기 염기의 존재하에서 실행될 수 있다.

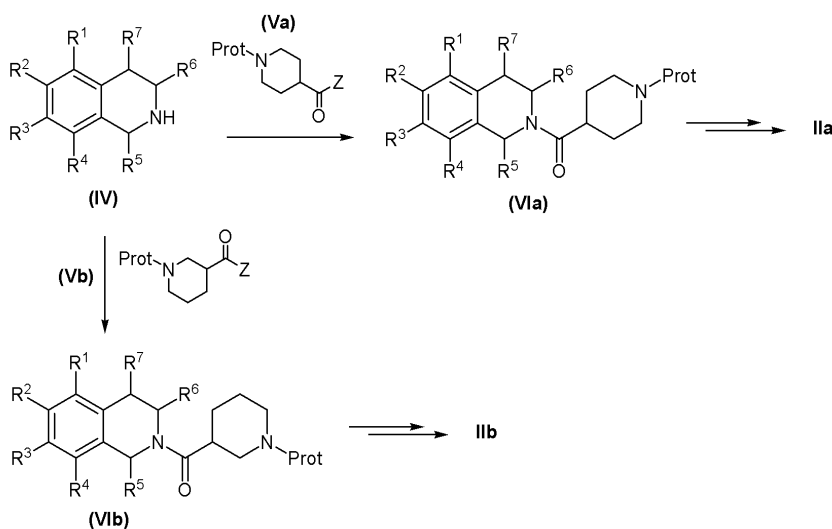
<71>

아민화는 또한 Z가 Cl 이면, 이소니페코틱 에시드 또는 니페코틱 에시드로부터 유도된 피페리딘 카보닐 클로라이드들을 이용함으로써, 이에 제한되지는 않지만, 디클로로메탄과 같은 비양성자성 용매 및 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에서 달성될 수 있다.

<72>

아실화는 또한 이소니페코틱 또는 니페코틱 에시드(Z= OR)로부터 유도된 에스테르로부터 시작하여 실행될 수 있으며, R은, 촉매적 기본 조건들을 이용하는 *p*-니트로페닐 또는 에틸트리플루오로아세테이트와 같은 유용한 이탈기이다.

## 반응식 2

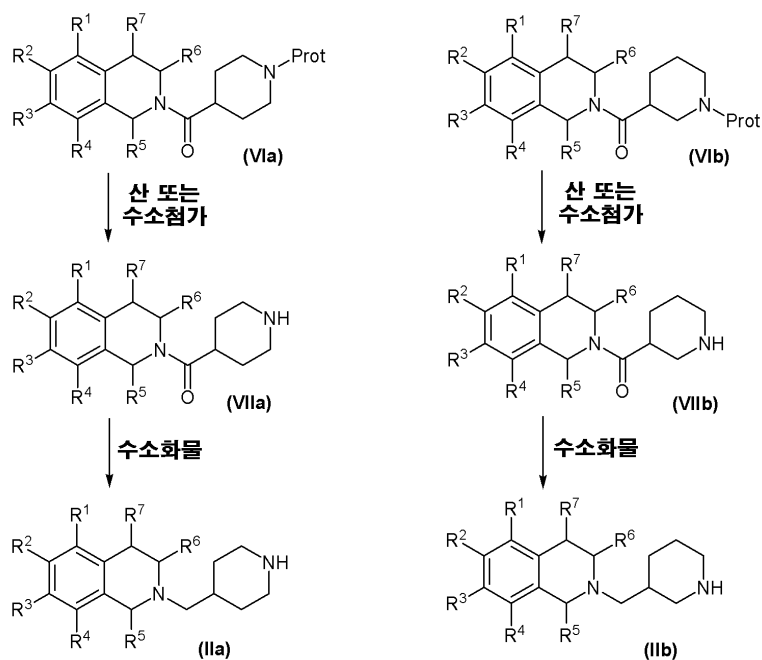


<73>

<74>

아미노기의 환원 이전에, 아미노기의 비보호화는 기존의 방법을 이용하여 카바메이트의 가수분해 또는 벤질기의 수소첨가에 의해 달성될 수 있다. 아미노기의 환원은 반응식 3에서와 같이 테트라하이드로푸란과 같은 건조 극성 비양자성 용매중의 LiAlH<sub>4</sub> 또는 보란과 같은 수소화물의 존재하에서 실행될 수 있다.

### 반응식 3



<75>

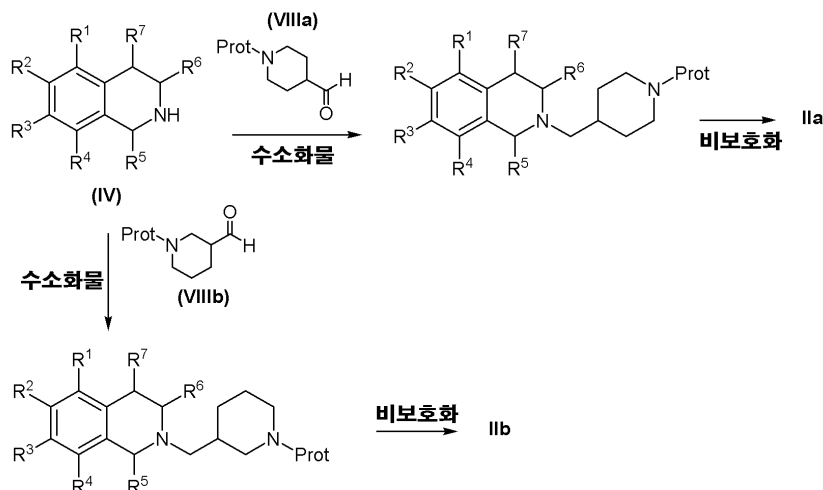
<76>

편리하게, 화학식 (VI)의 화합물들로부터 화학식 (II)의 화합물들은 상기 아미노기의 비보호화 이전에 아미노기의 환원에 의해 수득될 수 있다.

<77>

화학식 (II)의 화합물들은 또한 아미노 보호된 피페리딘카보알데히드들(VIIIa) 또는 (VIIIb)과 함께 NaBH(OAc)<sub>3</sub> 과 같은 수소화물의 존재하에서 화학식 (IV)의 화합물들의 환원적 아민화에 의해 수득될 수 있다. (반응식 4) 상업적으로 이용가능한 보호된 아미노기를 가진 알데히드 (VIIIa) 및 (VIIIb)은 BOC 또는 CBZ 와 같은 카바메이트 또는 벤질기를 가진 알데히드들이다. 기존의 방법에 의한 아미노기의 비보호화는 원하는 화학식 (II)의 화합물들로 이끌 수 있다.

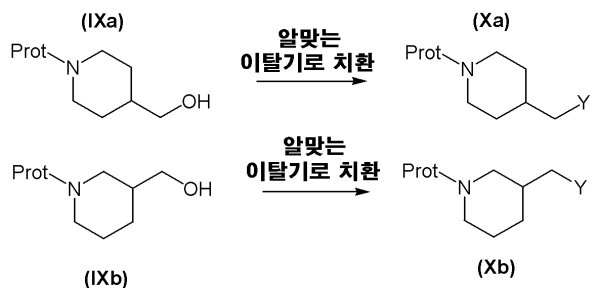
### 반응식 4



<78>

<79>

화학식 (II)의 화합물들은 또한 히드록시기의 유용한 이탈기 Y (Xa) 또는 (Xb) 내로의 유도화 이후에, 아미노기 보호된 (IXa) 또는 (IXb)를 가진 하이드록시메틸 피페리딘과 함께 화학식 (IV)의 화합물들의 알킬화에 의해 제조될 수 있다.



<80>

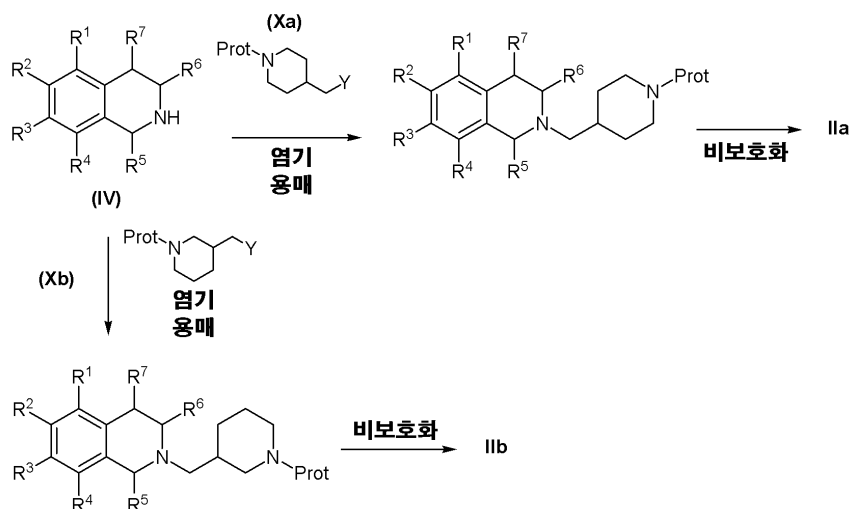
<81>

예를들면, 히드록시기의 알킬 또는 아릴 술포네이트로의 치환은 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 유기 비양자성 용매 및 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민과 같은 유기 염기에서의 메탄술포닉 안하이드라이드와 같은 술포닉 안하이드라이드(sulfonic anhydride)의 존재하에서 실행될 수 있다. 상기 치환은 또한 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에서의 디클로로메탄과 같은 비양자성 용매의 존재하에서 술포닉 에시드 클로라이드와 함께 실행될 수 있다. 브로민, 이오딘 또는 클로린으로의 다른 치환들은 다른 기준의 방법들에 의해 달성될 수 있다.

<82>

화학식 (IV)의 화합물들의 화학식 (X)의 화합물들과의 알킬화는(반응식 5) 적합한 염기 및 용매의 존재하에서 실행될 수 있다. 유용한 염기들은, 이에 한정되지 않고,  $K_2CO_3$  또는  $Cs_2CO_3$  와 같은 금속 탄산염들(metal carbonates), 금속 수산화물(metal hydroxides), 힌더드 알콕사이드(hindered alkoxides) 또는 3차 유기 아민들을 포함한다. 전형적인 용매들은 DMF 또는 THF 와 같은 극성 비양성자성 용액들, 또는 알콜과 같은 양성자성 용액들을 포함한다. 아미노기의 비보호화는 기존의 방법들에 의해 달성될 수 있다.

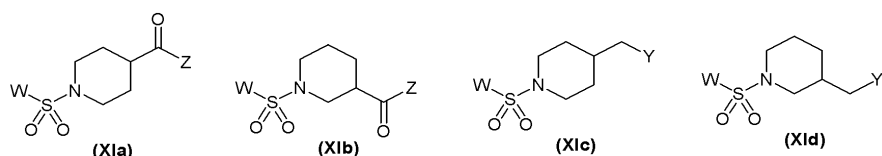
### 반응식 5



<83>

<84>

화학식 (I)의 화합물들 일부는 또한 화학식 (XIa) 또는 (XIb)의 화합물들 또는 그들의 산 유도체들의 커플링 또는 화학식 (XIc) 또는 (XId)의 화합물들의 커플링에 의해 제조될 수 있다 :

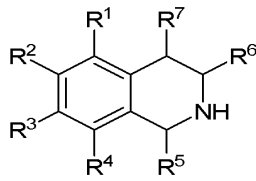


<85>

<86>

식 중 W는 화학식 (I)에 정의된 바와 같으며, Z 는 화합물 (Va) 또는 (Vb)에 대해 설명된 바와 같으며 Y 는 화합물 (Xa) 또는 (Xb)에 대해 설명된 바와 같으며, 화학식 (IV)의 화합물과 함께:

# 화학식 IV



(IV)

<87>

<88> 식중 R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<89> 커플링은 화학식 (IV)의 화합물들의 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물들과의 커플링 및 화학식(IV)의 화합물들의 화학식 (Xa) 또는 (Xb)의 화합물들과의 커플링에 대해 설명된 동일한 방법 및 조건들을 이용하여 실행될 수 있다.

<90> 화합물(IV) 는 상기 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XIa) 및 (XIb)의 화합물들은 디이소프로필에틸 아민 또는 트리에틸아민과 같은 유기 염기의 존재하에서, 이소니페코틱 및 니페코틱 에시드와 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 비양자성 용매 중의 화학식 (III)의 화합물들과의 커플링에 의해 합성될 수 있다. 화학식 (XIc) 및 (XId)의 화합물들은 상기 기재된 유사한 조건들을 이용하여 화학식 (III)의 화합물들과의 커플링에 의해 비보호화된 피페리딘 (Xa) 및 (Xb)로부터 수득될 수 있다.

<91> 수득된 반응 생성물은, 바람직한 경우, 결정화, 크로마토그래피 및 적정과 같은 기존 방법들에 의해 정제될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 제조를 위한 상기 기재된 방법들이 입체이성질체들의 혼합물을 발생시키는 경우, 이들 이성질체들은 제조용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술들에 의해 분리될 수 있다. 키랄 중심이 있는 경우, 화합물들은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 또는 개별적인 거울상이성질체들을 거울상특이적 합성에 의해 또는 분해에 의해 제조할 수 있다.

<92> 한 바람직한 약학적으로 허용가능한 형태는 결정형태로, 약학 조성물 중의 이러한 형태도 포함한다. 염 및 용매화물들의 경우, 부가적인 이온성 및 용매 성분들도 비독성이어야만 한다. 본 발명의 화합물들은 상이한 다중의 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 그러한 모든 형태들을 포괄하고자 하는 것이다.

<93> 본 발명의 또다른 측면은 5-HT<sub>7</sub> 매개된 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학 조성물의 치료유효량을 그러한 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 치료될 수 있는 5-HT<sub>7</sub> 매개 질병들은, 통증, 수면 장애, 교대제 근무자 증후군, 시차증, 우울증, 계절성 우울증, 편두통, 불안, 정신병, 정신분열증, 인지 및 기억 장애들과 같이 중추 및 말초 세로토닌-제어 기능들에서의 기능 부전에 의해 일어나는 질병들, 허혈성 경우로 인한 신경 변성, 고혈압과 같은 심혈관질환들, 과민성 대장 증후군, 염증성 대장질환, 경련성 대장 또는 요실금이 있다.

<94> 본 발명은 또한, 환자에의 투여를 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 전구 약물 또는 입체이성질체들과 함께, 약학적으로 허용가능한 운반체, 보조제 또는 담체를 함유하는 약학 조성물들을 제공한다.

<95> 약학 조성물들의 예들은, 경구, 국소 또는 비경구 투여를 위한, 임의의 고체 (정제, 알약, 캡슐, 과립 등) 또는 액체 (용액, 현탁액 또는 에멀션) 조성물을 포함한다.

<96> 바람직한 구현예에서, 약학 조성물들은 경구 형태로, 고체 또는 액체이다. 경구 투여를 위한 적합한 투여 형태는 정제, 캡슐, 시럽 또는 용액일 수 있으며, 결합제, 예로서 시럽, 아라비아고무, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 예로서 락토오스, 당, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트, 소르비톨 또는 글리신; 정제화 윤활제, 예로서 마그네슘 스테아레이트; 붕괴제, 예로서 전분, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 미세결정질 셀룰로오스; 또는 나트륨 로릴 술폰레이트와 같이 약학적으로 허용가능한 습윤제와 같이 당 기술분야에 알려진 기존 부형제들을 함유할 수 있다.

<97> 고형 경구 조성물들은 배합, 충전 또는 정제화의 통상적인 방법들에 의해 제조될 수 있다. 반복된 배합 조작은 유효물질을 다량의 충전제를 사용하고 있는 조성물들 전체에 걸쳐 분포시키는데 사용될 수 있다. 그러한 조작은 당 기술분야에서 통상적이다. 정제들은 예로서, 습식 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있으며, 일반적인



약학적 제조실시에서 공지된 방법들에 따라 임의로 코팅될 수 있으며, 특히 장용 코팅될 수 있다.

<98> 약학 조성물들은, 멸균 수용액, 현탁액 또는 동결건조 제품과 같이, 비경구 투여를 위해 적절한 단위 투여량 형태로 조정될 수도 있다. 적당한 부형제들, 예컨대 벌크화제, 완충제 또는 계면활성제들이 사용될 수 있다.

<99> 언급된 제형들은 스페인 및 US 약전 및 유사한 참조문헌들에 기재되거나 언급된 것들과 같은 표준 방법들을 사용하여 제조될 수 있다.

<100> 본 발명의 화합물들 또는 조성물들의 투여는, 정맥 주입, 경구 제제 및 복강내 및 정맥내 투여와 같은 임의의 적당한 방법에 의할 수 있다. 환자의 편의 및 치료될 질병들의 만성적 특성으로 인해, 경구 투여가 바람직하다.

<101> 일반적으로, 본 발명의 화합물의 유효투여량은 선택된 화합물의 상대적 효능, 치료되는 장애의 심한 정도 및 환자의 체중에 따라 달라질 것이다. 그러나, 유효 화합물들은 전형적으로 하루 1 회 이상 투여될 것이며, 예로서 일일 당 1, 2, 3 또는 4 회, 0.1 내지 1000mg/kg/일 의 범위의 전체 일일 투여량으로 투여될 것이다.

<102> 본 발명의 화합물들 및 조성물들은, 복합 치료를 제공하기 위하여 기타 약물들과 함께 사용될 수 있다. 기타 약물들은 동일한 조성물의 일부를 형성할 수 있거나, 또는 동시 또는 상이한 시간대의 투여를 위한 별개의 조성물로서 제공될 수 있다.

<103> 다음 실시예들은 단지 본 발명의 추가의 설명을 위해 제공되며, 이들이 본 발명의 범주를 정의하는 것으로 이해해서는 안된다.

#### <104> 실시예들

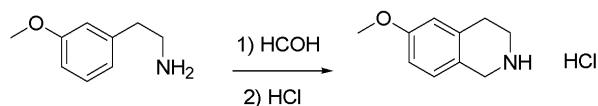
<105> 일반 화학식 (I)의 출발 물질들은 종래 기술분야에서 통상의 지식을 가진자들에게 알려진 기존의 유기화학 방법들에 의해 제조된다. 일반화학식 (II), (IV), (VI) 및 (VII) 의 중간체들 일부의 제조는 아래에 나타낸다.

#### <106> 실시예 A:

<107> 본 실시예는 일반 화학식 (IV)의 화합물들의 제조를 설명한다.

#### <108> 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드.

<109> 본 화합물은 책(테트라하이드로이소퀴놀린 및 관련 화합물들의 픽텟-스팽글러 합성. Wilson M. Whaley and Tuticorin R. Govindachari. Organic Reactions, vol 6, chapter 3. John Wiley & Sons, Inc) 에 잘 설명되어 있고 픽텟-스팽글러 반응에 의해 제조된다.



<110>

<111> 35% 포름알데히드 용액(2.49 g, 0.034 mol)이 적상으로 2-(3-메톡시페닐)에탄아민(5g, 0.033 mol)에 첨가된다. 따뜻한 용액은 곧 기름을 침전시키고 반응은 상기 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 가열함으로써 완성된다. 기름은 톨루엔(25 ml)으로 추출되고 물(3 x 18 ml)로 세척된다. 상기 추출물은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조되고 용매는 응축되어 노란색 기름을 산출한다. 20% 하이드로클로릭 एसि드 용액(6 ml)이 상기 원료에 첨가되고 그 혼합물은 100 °C에서 1시간 동안 교반된다. 증발에서 건조후, 잔류물은 약간의 물에서 용해되고, 응축된 수산화칼륨(potassium hydroxide)으로 알칼리를 만들고, 디클로로메탄(3 x 90 ml) 으로 추출되고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조된다. 상기 용매의 증발 후, 기름은 에틸아세테이트 중에 용해되고 응축된 하이드로클로릭 एसि드는 첨가되어 하이드로클로라이드를 형성하며, 이는 여과되어 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드로 정의되는 흰색 고체를 산출한다.(5.1 g, 80 % 수율).

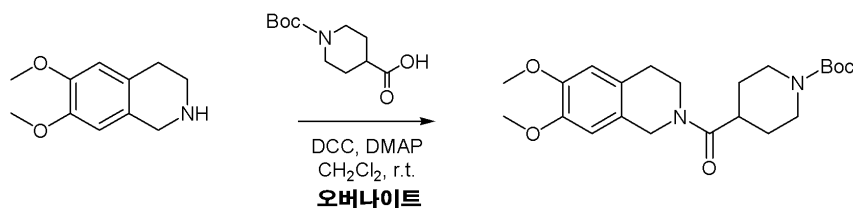
<112> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.96 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.14 (m, 2 H) 6.80 (m, 2 H) 7.11 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 9.39 (br, 2 H)

<113> MS (APCI (M+H)<sup>+</sup>):163

#### <114> 실시예 B:

<115> 본 실시예는 일반 화학식 (VIa)의 화합물의 제조를 설명한다.

<116> 4-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카보닐)-피페리딘-1-카복실릭 에시드 터트-부틸 에스테르.



<117>

<118> DCC (2.16 g, 0.011 mol), 촉매적 양의 DMAP (0.098 g, 8 mmol) 및 1-(터트-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실릭 에시드 (2.04 g, 0.009 mol)가 디클로로메탄 중의(30ml) 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(1.31 g, 0.008 mol) 용액에 첨가되었다. 상기 맑은 용액은 곧 싸이클로헥실 우레아 형성에 해당하는 흰색 고체를 침전시켰다. 상기 원료는 실온에서 2시간동안 교반되었다. 상기 고체는 여과되고 원료는 물로 세척되고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조되었다. 용매는 진공 응축되고 잔류물은 디클로로메탄/메탄올의 다른 혼합물들로 이루어진 구배를 이용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정화되어 노란색 고체로서의 순수한 터트-부틸-4-(6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트를 산출하였다.(3.8 g, 85% 수율)

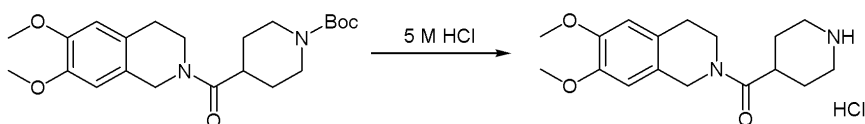
<119> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 1.41 (m, 2 H) 1.58 (m, 2 H) 2.63 (m, 1 H) 2.75 (m, 2 H) 2.88 (m, 2 H) 3.62 (m, 1 H) 3.69 (s, 6 H) 3.70 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.48 (s, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 6.74 (m, 2 H)

<120> MS (APCI (M+H)<sup>+</sup>):405

<121> 실시예 C:

<122> 본 실시예는 일반 화학식 (VIIa)의 화합물의 제조를 설명한다.

<123> (6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피페리딘-4-일-메타논 하이드로-클로라이드.



<124>

<125> Et<sub>2</sub>O (15 ml) 중의 5 N 하이드로클로릭 에시드 용액이 에틸 아세테이트 중의 4-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카보닐)-피페리딘-1-카복실릭 에시드 터트-부틸 에스테르(3 g, 7.43 mmol) 용액에 첨가되었고 그 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 형성된 침전물은 여과에 의해 수집되었고, 수득된 흰색 고체는 (6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(피페리딘-4-일)-메타논 하이드로클로라이드 (2.1 g, 95 % 수율)로 확인되었다.

<126>

<127> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.76 (m, 4 H) 2.64 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 2.75 (t, J=5.47 Hz, 1 H) 2.92 (m, 2 H) 3.02 (m, 1 H) 3.24 (m, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 3.69 (m, 7 H) 4.49 (s, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 6.74 (m, 2 H) 8.76 (br, 1 H)

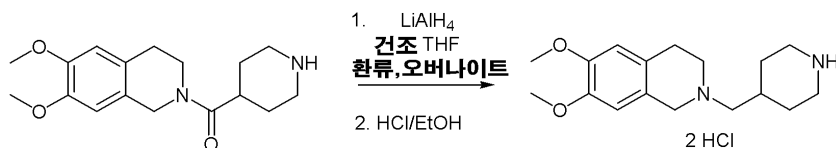
<128> MS (APCI (M+H)<sup>+</sup>): 305

<129> 실시예 D:

<130> 본 실시예는 일반화학식 (IIa)의 화합물의 제조를 설명한다.



<131> 6,7-디메톡시-2-(피페리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 디하이드로클로라이드.



<132>

<133> 건조 테트라하이드로푸란 (38 ml) 중의 1 M의  $\text{LiAlH}_4$  용액이 적상으로 건조 테트라하이드로푸란 (77 ml) 중의 (6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)(피페리딘-4-일)메탄(3.1g, 10.0 mmol) 용액에 아르곤 공기 하에서 첨가되었다. 혼합물은 하룻밤동안 환류되었다. 포화 소듐 타르트레이트 용액(250ml)이 원료에 첨가되고 혼합물은 1시간동안 교반되었다. 그리고나서, 에틸 아세테이트로 추출되고 (3 x 120 ml),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조 및 증발되어 건조상태로 되어 흰색 고체를 수득하였다.(2.75 g, 92 % 수율) 상기 고체는 에틸 아세테이트에 용해되고, 그리고나서 에탄올 중의 2.8 M 의 염화수소 용액이 첨가되었다. 형성된 침전물은 여과에 의해 수집되어 흰색고체로서 에틸-[3-(7,8-디메톡시-2,2a,4,5-테트라하이드로-1H-3-아자-아세나프틸렌-3-일)-프로필]-아민 디하이드로-클로라이드를 산출하였다.(2.69 g, 73 % 수율)

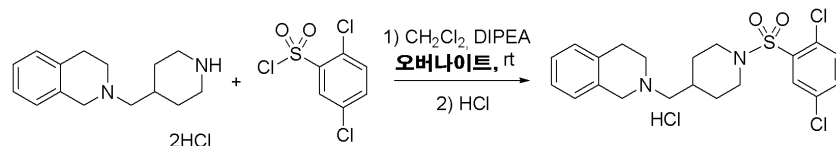
<134>  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.44 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.20 (m, 1 H) 2.86 (m, 3 H) 3.09 (m, 2 H) 3.26 (m, 4 H) 3.61 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.13 (m, 1 H) 4.44 (d,  $J=13.62$  Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 8.94 (m, 2 H) 10.72 (br, 1 H)

<135> MS (APCI ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): 291

<136> 실시예 E:

<137> 본 실시예는 일반화합식 (Ia) 의 화합물의 제조를 설명한다.

<138> 2-((1-(2,5-디클로로페닐술포닐)피페리딘-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드 (3)



<139>

<140> 2,5-디클로로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (108.1 mg, 0.44 mmol)가  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 중의 2-(피페리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 디하이드로클로라이드 (92.1 mg, 0.40 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (206.9.2 mg, 1.60 mmol) 용액에 첨가되고 상기 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반되었다. 결과 용액은 물(3 x 10 mL)로 세척되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조 및 증발되어 건조상태로 되었다. 자유 염기는 에틸 아세테이트(1 mL)에 용해되었다. 에탄올 (0.10 mL) 중의 2.8 M 염화수소 용액이 그리고 나서 첨가되었다. 생성물은 결정화 및 여과에 의해 수집되고, 진공 건조되어 흰색 고체를 산출하였다.(138 mg, 78 %).

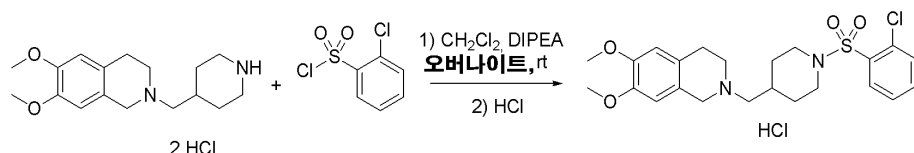
<141>  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) d ppm 1.21 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 2.08 (m, 1 H) 2.76 (m, 2 H) 3.01 (m, 1 H) 3.10 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.65 (m, 1 H) 3.75 (d,  $J=12.45$  Hz, 2 H) 4.23 (dd,  $J=15.30, 7.83$  Hz, 1 H) 4.53 (d,  $J=14.94$  Hz, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 7.77 (m, 2 H) 7.94 (m, 1 H) 10.22 (br, 1 H)

<142> MS (APCI ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ): 439

<143> 실시예 F:

<144> 본 실시예는 일반화합식 (Ia)의 화합물의 제조를 설명한다.

<145> 2-((1-(2,5-디클로로페닐술포닐)피페리딘-4-일)메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라-하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드 (77)



<146>

<147>

2-클로로벤젠-1-술폰닐 클로라이드(301.9 mg, 1.43 mmol)가  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 중의 2-(피페리딘-4-일메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 디하이드로클로라이드 (472 mg, 1.3 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol) 용액에 첨가되고, 그 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반되었다. 결과 용액은 물(3 x 30 mL)로 세척되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조되며, 증발되어 건조상태가 되었다. 자유 염기는 에틸 아세테이트(2 mL)에 용해되었다. 에탄올 (0.6 mL) 중의 2.8 M 염화수소 용액이 그리고나서 첨가되었다. 생산물은 결정화 및 여과에 의해 수집되었고, 진공 건조되어 흰색 고체(406 mg, 63 %)를 산출하였다.

<148>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1H NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.25 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.71 (t,  $J=11.21$  Hz, 2 H) 2.88 (m, 1 H) 3.13 (m, 4 H) 3.60 (dd,  $J=11.43, 4.83$  Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.74 (m, 2 H) 4.11 (dd,  $J=15.45, 7.84$  Hz, 1 H) 4.41 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 7.70 (m, 2 H) 7.97 (dd,  $J=7.76, 1.17$  Hz, 1 H) 10.16 (br, 1 H)

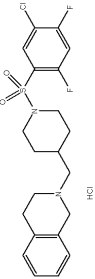
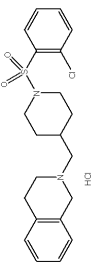
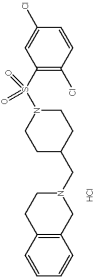
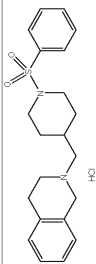
<149>

MS (APCI  $(\text{M}+\text{H})^+$ ): 465

<150>

상기 실시예들에 기재된 방법들에 유사하게 제조된, 화학식 (I)을 갖는 본 발명의 술폰아미드 화합물들의 일부의 확인을 위한 분광학적 데이터를 표 1에 나타내었다:

【표 1】

N°	구조	화합물명	<sup>1</sup> H-NMR	MS (APCI (M+H) <sup>+</sup> )
1		2-[1-(5-클로로-2,4-디플루오로-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 1.23 (m, 2 H) 1.91 (m, 3 H) 2.58 (t, J=11.57 Hz, 2 H) 3.00 (m, 1 H) 3.09 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.68 (m, 3 H) 4.21 (m, 1 H) 4.51 (d, J=14.06 Hz, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 7.96 (m, 2 H) 10.24 (br, 1 H)	441
2		2-[1-(2-클로로-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 1.23 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.71 (m, 2 H) 3.01 (m, 1 H) 3.09 (m, 2 H) 3.19 (m, 2 H) 3.69 (m, 3 H) 4.23 (m, 1 H) 4.52 (d, J=16.11 Hz, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 7.56 (m, 1 H) 7.70 (m, 2 H) 7.97 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 10.19 (br, 1 H)	405
3		2-[1-(2,5-디클로로-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 1.21 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 2.08 (m, 1 H) 2.76 (m, 2 H) 3.01 (m, 1 H) 3.10 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.65 (m, 1 H) 3.75 (d, J=12.45 Hz, 2 H) 4.23 (dd, J=15.30, 7.83 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=14.94 Hz, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 7.77 (m, 2 H) 7.94 (m, 1 H) 10.22 (br, 1 H)	439
4		2-(1-벤젠술폰닐-피페리딘-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드		371

5		2-[1-(4-(2-(4-메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 1.24 (m, 2 H) 1.89 (m, 3 H) 2.18 (t, J=11.27 Hz, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.97 (m, 1 H) 3.04 (m, 2 H) 3.22 (m, 2 H) 3.61 (m, 3 H) 4.19 (m, 1 H) 4.49 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.21 (m, 3 H) 7.52 (m, 4 H) 10.18 (br, 1 H)	385
6		2-[1-(2-(4-(2-(4,5-디플루오로-벤젠-술포닐)-피페리딘-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 1.21 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 2.05 (m, 1 H) 2.77 (m, 2 H) 3.01 (m, 1 H) 3.09 (m, 2 H) 3.25 (m, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 3.73 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 4.22 (dd, J=16.03, 7.10 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=13.62 Hz, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 8.05 (m, 2 H) 10.26 (br, 1 H)	441
7		2-[1-(5-(4-(2-(4-(2,4-디플루오로-벤젠-술포닐)-피페리딘-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드		441
8		2-[1-(2-(4-(2-(4-(2-(4-클로로-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드		405

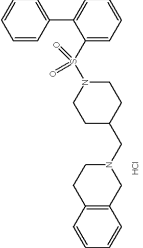
9		2-[1-(2,5-디클로로-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	439
10		2-[1-벤젠술포닐-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	371
11		2-[1-(톨루엔-3-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	385
12		2-[1-(2-클로로-4,5-디플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	441

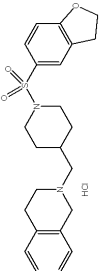
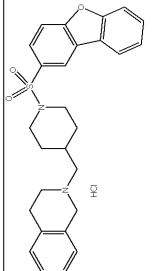
13		2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸-벤젠-술폰닐)-피페리딘-3-일메틸]-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	433
14		2-[1-(3-클로로-4-플로오로벤젠-술폰닐)-피페리딘-3-일메틸]-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	423
15		2-[1-(5-클로로-2-메틸-벤젠-술폰닐)-피페리딘-3-일메틸]-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	403
16		2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸-벤젠-술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	433

17		2-[1-(3-클로로-4-플루오로-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	423
18		2-[1-(5-플루오로-2-메틸-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	403
19		2-[1-(2-브로모-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	449
20		2-[1-(나프탈렌-1-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	421

21		2-[1-(티오펜-2-술포닐)- 피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린하이드 드로클로라이드		377
22		2-[1-(2-브로모-벤젠술포닐)- 피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드		449
23		2-[1-(나프탈렌-1-술포닐)- 피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린하이드 드로클로라이드		421
24		2-[1-(티오펜-2-술포닐)- 피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린하이드 드로클로라이드		377



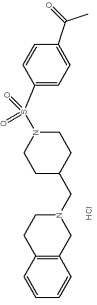
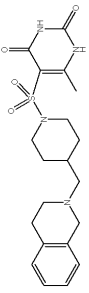
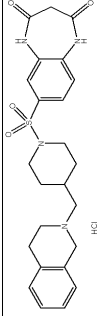
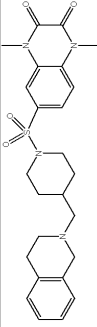
25		2-[1-(2,4,5-트리클로로- 벤젠술포닐)-피페리딘-3- 일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	473
26		2-[1-(2,4,5-트리클로로- 벤젠술포닐)-피페리딘-4- 일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	473
27		2-[1-(4-플로오로-나프탈렌-1- 술포닐)-피페리딘-4-일메틸]- 1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	439
28		2-[1-(바이페닐-2-술포닐)- 피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린하이드로- 클로라이드	447

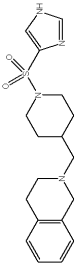
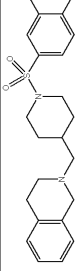
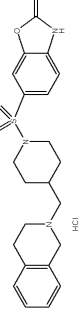
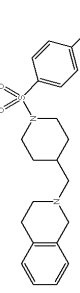
29		2-[1-(2,3,4-벤조푸란-5-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	413
30		2-[1-(디벤조푸란-2-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	461
31		2-[1-(2-메톡시-4-메틸-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	415
32		2-[1-(5-이소퀴사졸-5-일-티오펜-2-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	444

33		2-[1-(4-클로로-나프탈렌-1-술포닐)-피페리딘-3-일 메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	439
34		2-[1-(바이페닐-2-술포닐)-피페리딘-3-일 메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	447
35		2-[1-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-술포닐)-피페리딘-3-일 메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	413
36		2-[1-(디벤조푸란-2-술포닐)-피페리딘-3-일 메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린	461

37		2-[1-(2-메톡시-4-메틸-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	415
38		2-[1-(5-이소퀴사졸-5-일-티오펜-2-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	444
39		6-[4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일-메틸)-피페리딘-3-일-술포닐]-3H-벤조옥사졸-2-온	442
40		2-[1-(7-메틸-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	443

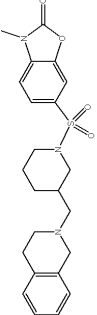
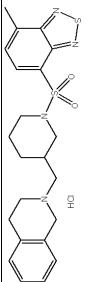
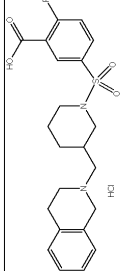
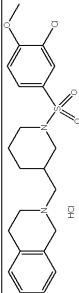
41		5-[4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-2-플로오로-벤조익 에식드 하이드로클로라이드	433
42		2-[1-(3-클로로-4-메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	435
43		6-[4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온	440
44		6-[4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-3H-벤조트리아졸-2-온	444

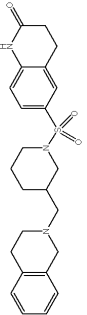
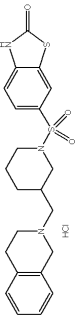
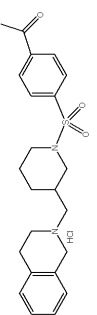
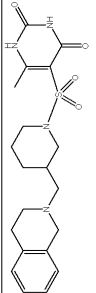
45		1-{4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐}-페닐}-에탄온하이드로클로라이드	413
46		5-{4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐}-6-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온	419
47		7-{4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐}-1,5-디하이드로벤조[b][1,4]디아제핀-2-디온하이드로클로라이드	469
48		6-{4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐}-1,4-디메틸-1,4-디하이드로노살린-2,3-디온	483

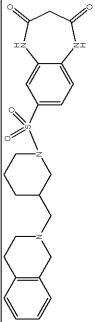
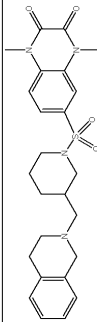
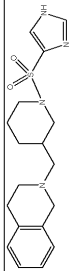
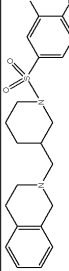
49		2-[1-(1H-이미다졸-4-술폰닐)- 피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로-이소퀴놀린	361
50		2-[1-(4-클로로-3-메틸- 벤젠술폰닐)-피페리딘-4- 일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	399
51		6-[4-(3,4-디하이드로-1H- 이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘- 1-술폰닐]-3H-벤조옥사졸-2-온 하이드로클로라이드	428
52		2-[1-(4-시클로헥실-벤젠술폰닐)- 피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4- 테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	453

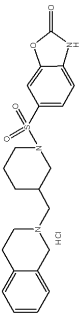
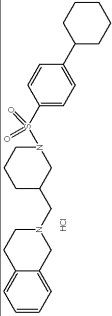
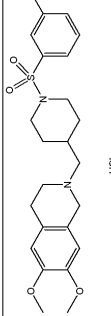
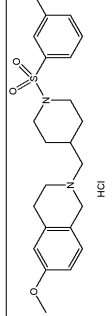
53		8-[4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술폰닐]-퀴놀린하이드로클로라이드	422
54		2-[1-(4-클로로-1-프탈렌-1-술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	455
55		8-[4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술폰닐]-퀴놀린하이드로클로라이드	422
56		2-[1-(4-클로로-1-프탈렌-1-술폰닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	455

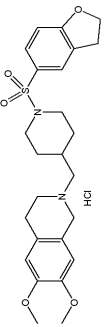
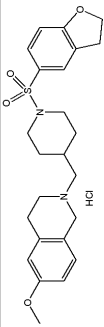
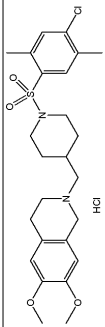
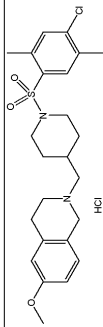


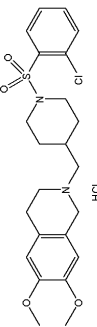
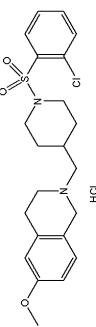
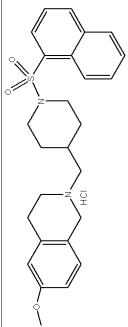
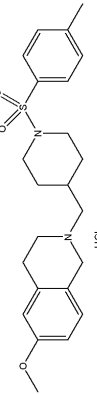
57		6-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-3-메틸-3H-벤조옥사졸-2-온 하이드로클로라이드	442
58		2-[1-(7-메틸-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	443
59		5-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-2-플로오로-벤조익 에시드 하이드로클로라이드	433
60		2-[1-(3-클로로-4-메톡시-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	435

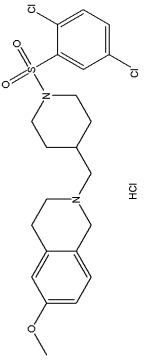
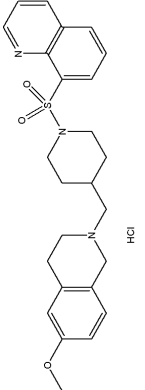
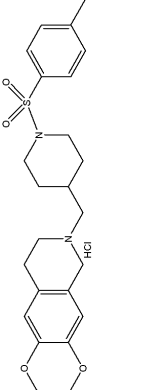
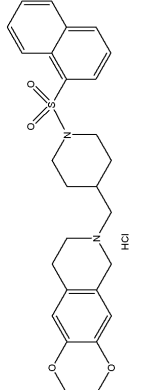
61		6-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온	440
62		6-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-3H-벤조트리아졸-2-온 하이드로클로라이드	444
63		1-[4-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-페닐]-에탄온하이드로클로라이드	413
64		5-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술포닐]-6-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온	419

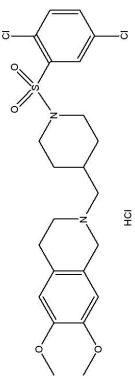
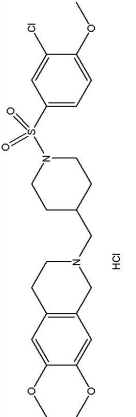
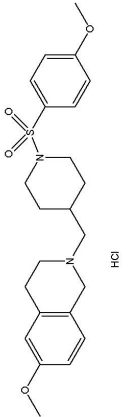
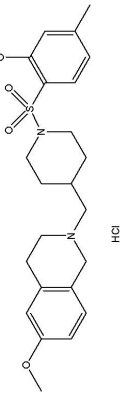
65		7-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐리딘-1-술포닐]-1,5-디아하이드로벤조[b][1,4]디아제핀-2-디온	469
66		6-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐리딘-1-술포닐]-1,4-디메틸-1,4-디아하이드로퀴노살린-2,3-디온	483
67		2-[1-(1H-이미다졸-4-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린	361
68		2-[1-(4-플로오로-3-메틸-펜젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린	403

69		6-[3-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-술폰닐]-3H-벤조옥사졸-2-온 하이드로클로라이드	428
70		2-[1-(4-시클로헥실-페닐)-3-에틸-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	453
71		6,7-디메톡시-2-[1-(3-톨루엔-3-술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	481
72		6-메톡시-2-[1-(3-톨루엔-3-술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	415

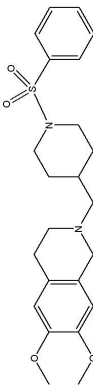
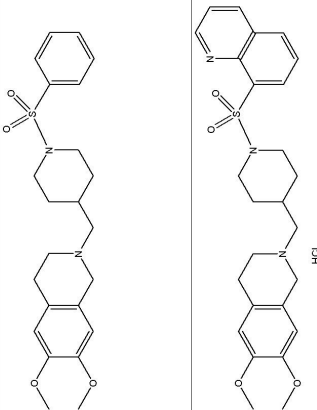
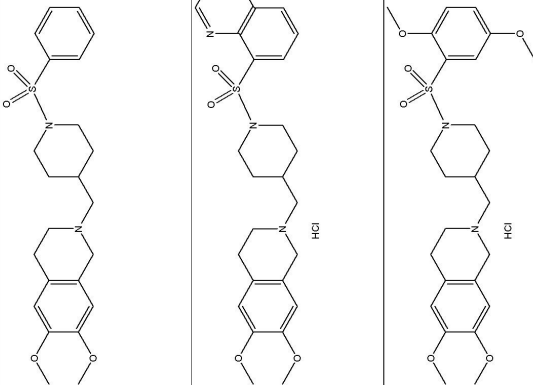
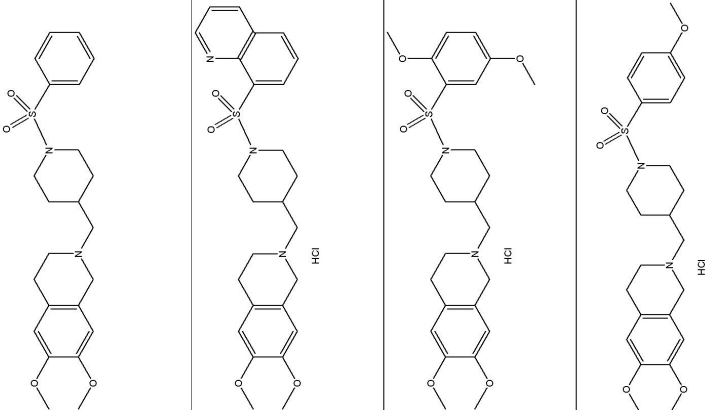
73		2-[1-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	473
74		2-[1-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	443
75		2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸벤젠-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	493
76		2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸-벤젠-술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	463

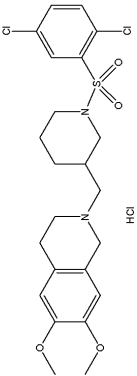
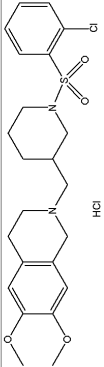
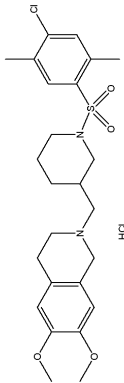
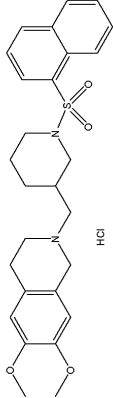
77		2-[1-(2-클로로벤젠-술포닐)-피페리딘-4-일 메틸]-6,7-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.25 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.71 (t, <i>J</i> =11.21 Hz, 2 H) 2.88 (m, 1 H) 3.13 (m, 4 H) 3.60 (dd, <i>J</i> =11.43, 4.83 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.74 (m, 2 H) 4.11 (dd, <i>J</i> =15.45, 7.84 Hz, 1 H) 4.41 (d, <i>J</i> =14.65 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 7.70 (m, 2 H) 7.97 (dd, <i>J</i> =7.76, 1.17 Hz, 1 H) 10.16 (br, 1 H)	465
78		2-[1-(2-클로로벤젠-술포닐)-피페리딘-4-일 메틸]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드		435
79		6-메톡시-2-[1-(나프탈렌-1-술포닐)-피페리딘-4-일 메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드		451
80		6-메톡시-2-[1-(톨루엔-4-술포닐)-피페리딘-4-일 메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드		415

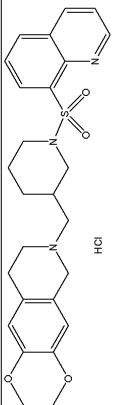
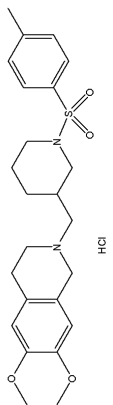
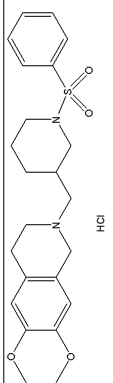
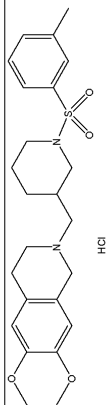
81		2-[1-(2,5-디클로로-벤젠술포닐)- 피페리딘-4-일메틸]-6-메톡시- 1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	469
82		8-[4-(6-메톡시-3,4-디하이드로- 1H-이소퀴놀린-2-일메틸)- 피페리딘-1- 술포닐]-퀴놀린 하이드로클로라이드	452
83		6,7-디메톡시-2-[1-(톨루엔-4- 술포닐)-피페리딘-4-일메틸]- 1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	445
84		6,7-디메톡시-2-[1-(나프탈렌-1- 술포닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2, 3,4- 테트라하이드로이소퀴놀린하이드 로클로라이드	481

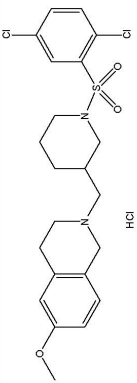
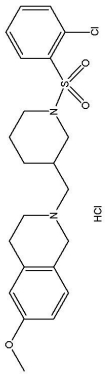
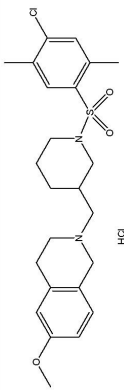
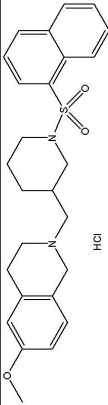
85		2-[1-(2,5-디클로로-4-페닐)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.22 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H) 2.05 (m, 1 H) 2.76 (m, 2 H) 2.91 (m, 1 H) 3.07 (m, 2 H) 3.15 (m, 1 H) 3.60 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.77 (m, 2 H) 4.11 (dd, <i>J</i> =15.23, 7.18 Hz, 1 H) 4.41 (d, <i>J</i> =13.62 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.77 (td, <i>J</i> =7.80, 5.35 Hz, 2 H) 7.93 (m, 1 H) 10.21 (br, 1 H)	499
86		2-[1-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드		495
87		6-메톡시-2-[1-(4-메톡시-페닐)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드		431
88		6-메톡시-2-[1-(2-메톡시-4-메틸-페닐)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드		445

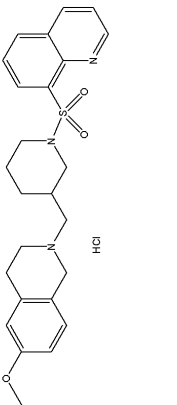
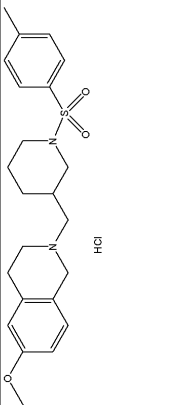
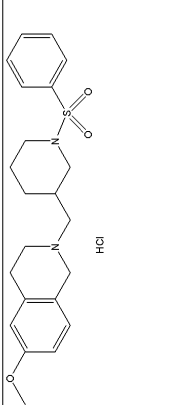
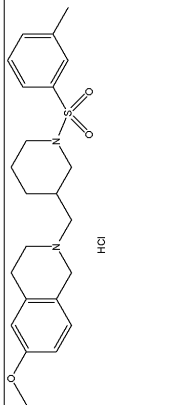


89		2-(1-벤젠술폰닐-피페리딘-4-일메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린	431
90		8-[4-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-일-1-술폰닐]-퀴놀린하이드로클로라이드	482
91		2-[1-(2,5-디메톡시-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	491
92		6,7-디메톡시-2-[1-(4-메톡시-벤젠술폰닐)-피페리딘-4-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	491

93		2-[1-(2,5-디클로로-벤젠술폰닐)- 피페리딘-3-일메틸]-6,7- 디메톡시-1,2,3,4- 테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	499
94		2-[1-(2-클로로-벤젠술폰닐)- 피페리딘-3-일메틸]- 6,7디메톡시-1,2,3,4- 테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	465
95		2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸- 벤젠술폰닐)-피페리딘-3- 일메틸]-6,7 -디메톡시-1,2,3,4- 테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	493
96		6,7-디메톡시-2-[1-(나프탈렌-1- 술폰닐)-피페리딘-3-일메틸]- 1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	481

97		8-[3-(6,7-디메톡시-3,4- 디하이드로-1H-이소퀴놀린-2- 알메틸)-피페리딘- 1-술포닐]- 퀴놀린하이드로클로라이드	482
98		6,7-디메톡시-2-[1-(톨루엔-4- 술포닐)-피페리딘-3-알메틸]- 1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	445
99		2-(1-메틸-3-톨루엔-4- 알메틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4- 테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	431
100		6,7-디메톡시-2-[1-(톨루엔-3- 술포닐)-피페리딘-3-알메틸]- 1,2,3,4-테트라하이드로- 이소퀴놀린하이드로클로라이드	445

101		2-[1-(2,5-디클로로-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	469
102		2-[1-(2-클로로-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	435
103		2-[1-(4-클로로-2,5-디메틸-벤젠술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	463
104		6-메톡시-2-[1-(나프탈렌-1-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드	451

452		8-[3-(6-메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘-1-일-술포닐]-퀴놀린하이드로클로라이드		105
415		6-메톡시-2-[1-(톨루엔-4-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드		106
401		2-(1-벤젠술포닐-피페리딘-3-일메틸)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드		107
415		6-메톡시-2-[1-(톨루엔-3-술포닐)-피페리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린하이드로클로라이드		108

<177>

<178>

## 생물학적 분석

<179>

## 방사성리간드 결합

<180>

클로닝된 인간 세로토닌 수용체인, CHO 세포에서 발현되고, 퍼킨엘머 (PerkinElmer) 사의 (카탈로그 번호: 6120512) 플래쉬플레이트 (Flashplate) (기본 플래쉬플레이트 카탈로그 번호: SMP200) 상에서 코팅된 서브타입 7 (h5HT<sub>7</sub>)을 사용하여 방사성리간드 결합 분석을 수행하였다. 프로토콜 분석은 본질적으로 퍼킨엘머 라이프 및 애널래티컬 사이언시스 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences)에 의한 기술 데이터 시트에서 권장된 프로토콜이었다. 매스(Mass) 막 단백질/웰(well)은 전형적으로 12 µg 이었으며, 수용체/웰은 약 9-10 f몰 이었다. 상기 플래쉬플레이트는, 분석 혼합물의 성분들의 첨가 전에 한 시간 동안 실온에서 평형이 되도록 두었다. 결합 버퍼는 50 mM Tris-HCl, pH 7.4로, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EDTA 및 0.5% BSA를 함유하였다. 방사성리간드는 최종 농도 0.82 nM 의 [<sup>125</sup>I]LSD 이었다. 비특이적 결합을 50 µM 의 클로자핀 (Clozapine)을 사용하여 결정하였다. 분석 부피는 25 µl 이었다. TopSeal-A 를 플래쉬플레이트 미세플레이트 상에 적용하였으며, 이들을 어두운 상태로 실온에서 240 분 동안 인큐베이션하였다. 액체 신타레이션 분광광도계(Wallac 1450 Microbeta Trilux)에 의해, 계수 전 4 분 동안의 계수 지연 (count delay) 및 웰 당 30 초의 계수 시간으로, 방사능을 정량하였다. 경쟁 결합 데이터를 LIGAND 프로그램 (Munson and Rodbard, LIGAND: A versatile, computerized

approach for characterization of ligand-binding systems. *Anal. Biochem.* 107: 220-239, 1980)을 사용하여 분석하였으며, 분석들은 각 지점에 대해 3 회 반복 결정으로 수행되었다. 대표적인 화합물들에 대한 결과들을 아래 표 2에 나타내었다:

**【표 2】**

<181>

화합물	5-HT7 IC-50(nM)
1	70.2
2	28.4±18.2
3	76.4
5	63
6	18.2±3.7
16	36.1±16.0
22	16.8±8.0
23	83.4
77	41.8
85	60.7