(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0021193
(43) 공개일자 2009년02월27일

(51) Int. Cl.
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7031631
(22) 출원일자 2008년12월26일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년12월26일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2007/001070
국제출원일자 2007년06월26일
(87) 국제공개번호 WO 2008/000951
국제공개일자 2008년01월03일
(30) 우선권주장
0605785 2006년06월27일 프랑스(FR)
0700507 2007년01월25일 프랑스(FR)

(71) 출원인
사노피-아벤티스
프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174
(72) 발명자
알레므뤼, 미셸
프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내
브롱, 알랭
프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
심미성, 양영준, 양영환

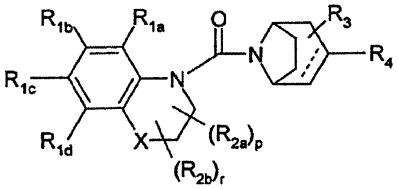
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 트로판의 우레아 유도체, 그의 제법 및 그의 치료 용도

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 제조 방법 및 치료 용도가 개시된다.

<화학식 I>



식 중, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{2a}, R_{2b}, R_3, R_4, p, r 및 X는 본원에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

나만, 끌로디

프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내

베니에, 올리비에

프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내

필립뽀, 크리스토프

프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내

무즈노, 파트리끄

프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내

니꼴라이, 에리끄

프랑스 에프알-92160 앙또니 아브뉘 레이몽 아롱 20 데빠뜨망 브레베뜨 트리 이2/300 사노피-아벤티스 내

구스레겐, 스테판

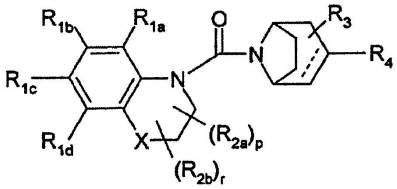
독일 65926 프랑크푸르트 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물, 그의 염, 용매화물 및 수화물, 및 또한 그의 라세미체 혼합물을 포함한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체.

<화학식 I>



식 중,

- X는 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자, 또는 $-SO_2$기를 나타내고;

- 점선 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

- 동일하거나 상이할 수 있는 $R_{1a,b,c,d}$ 및 $R_{2a,b}$는 각각 수소 또는 할로겐 원자; (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; (C_1-C_5)할로알킬, 히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시(C_1-C_5)알킬; 또는 시아노기; $-COOR_5$기; $-NR_6R_7$기; $-COOR_5-(C_1-C_5)$알킬기, $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기, $-CONR_6R_7$기, $-CONR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기 또는 $-SO_2NR_6R_7$기를 나타내고;

- $(R_{2a})_p$ 또는 $(R_{2b})_r$은 또한 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C=O기를 형성할 수 있고;

- R_3은 수소 원자, 불소 원자, (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; 알콕시(C_1-C_5)알킬; 히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)할로알킬; 또는 시아노기; $-COOR_5$기; $-NR_6R_7$기; $-COOR_5-(C_1-C_5)$알킬기, $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기, $-CONR_6R_7$기 또는 $-CONR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기를 나타내고;

- R_4는

• 수소 원자 또는 (C_1-C_5)알킬기;

• (C_3-C_6)시클로알킬기;

• 헤테로사이클;

• 5 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴기;

• 2 내지 9개의 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴기

를 나타내고;

- 상기 아릴기 또는 헤테로아릴기는 할로겐 원자 및 다음의 기: (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; (C_1-C_5)할로알킬, 히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시(C_1-C_5)알킬; 시아노; 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 벤질; $-COOR_5$; $-NR_6R_7$; $-COOR_5-(C_1-C_5)$알킬기, $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기, $-CONR_6R_7$기, $-CONR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기, $-SO_2NR_6R_7$기, $-NR_6-COR_5$기로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환되고;

- 동일하거나 상이할 수 있는 p 및 r은 1 또는 2와 동일한 정수이고;

- R_5는 수소 원자, (C_1-C_5)알킬기 또는 (C_3-C_6)시클로알킬기를 나타내고;

- 동일하거나 상이할 수 있는 R_6 및 R_7은 각각 수소 원자, (C_1-C_5)알킬기; (C_3-C_6)시클로알킬기; (C_1-C_5)알킬카르보닐기; 히드록시메틸(C_1-C_5)알킬기; (C_1-C_5)알콕시메틸(C_1-C_5)알킬기; 아릴기 또는 $-SO_2-R_5$기를 나타내거나, 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 탄소 또는 산소이고, R_1 내지 R_7, p, r 및 점선 결합이 제1항에서 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

p 및 r이 1을 나타내고;

점선 결합이 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

$R_{1a,b,c,d}$가 수소를 나타내거나, 또는 $R_{1a,b,c,d}$기 중 하나가 할로겐이고 나머지 $R_{1a,b,c,d}$기가 수소이고;

$R_{2a,b}$가 수소를 나타내거나, 또는 $R_{2a,b}$기 중 하나가 (C_1-C_5)알킬기, 바람직하게는 메틸이고 나머지 $R_{2a,b}$기가 수소이고;

R_3이 수소를 나타내고;

위치 4에서 R_4가 다음의 아릴 또는 헤테로아릴:

- 피리딘
- 페닐
- 피라졸

로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, X가 탄소 원자를 나타내고, 점선 결합이 이중 결합을 나타내고, R_4가 페닐 또는 피리딘이고, $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_5 내지 R_7, p 및 r이 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, X가 산소 원자를 나타내고, 점선 결합이 단일 결합을 나타내고, R_4가 페닐 또는 피리딘이고, $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_5 내지 R_7, p 및 r이 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물.

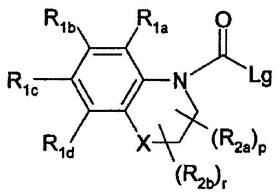
청구항 6

제2항에 있어서, X가 탄소 원자를 나타내고, 점선 결합이 단일 결합을 나타내고, R_4가 페닐, 피리딘 또는 피라졸이고, $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_5 내지 R_7, p 및 r이 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물.

청구항 7

하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키고, 임의로 이에 따라 얻어진 화합물을 그의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 청구된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 IV

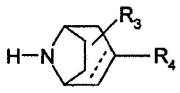


식 중,

- $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, p 및 r은 화학식 I의 화합물에 대해 제1항에서 정의된 바와 같고,

- Lg는 이탈기이고;

화학식 V



식 중,

- R_3 및 R_4는 화학식 I의 화합물에 대해 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 청구된 화학식 I의 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용가능한 산 부가염, 또는 화학식 I의 화합물의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 청구된 화학식 I의 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 또한 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 10

비만, 당뇨병, 인슐린 저항, 대사성 증후군, 쿠싱 증후군, 고혈압, 아테롬성 동맥경화증, 인지 장애 및 치매, 녹내장, 골다공증, 및 면역계의 활성화를 요구하는 특정 병리학적 상태 치료용 의약 제조를 위한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 청구된 화학식 I의 화합물의 용도.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 트로판의 우레아 유도체, 그의 제법 및 그의 치료 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 11β-히드록시스테로이드 탈수소효소 유형 1 (11βHSD1)의 활성을 조정하고, 대사성 증후군 또는 비-인슐린-의존성 제2형 당뇨병의 경우에서와 같이 이러한 조정이 유익한 병리의 치료에서 사용된다.

배 경 기 술

<2> 11β-히드록시스테로이드 탈수소효소 유형 1 (11βHSD1)은 다양한 조직 및 기관, 주로 간 및 지방 조직, 또한 근육, 뼈, 췌장, 내피 및 안구 조직, 및 중추신경계의 특정 부분에서 불활성 글루코코르티코이드 (인간에서 코르티손)의 활성 글루코코르티코이드 (인간에서 코르티솔)로의 전환을 국소적으로 촉매한다. 11βHSD1은 이들이 발현되는 조직 및 기관에서 글루코코르티코이드 작용의 조절제로서 작용한다 [Tomlinson et al., Endocrine Reviews 25(5), 831-866 (2004, Davani et al., J. Biol. Chem. 275, 34841 (2000); Moisan et al., Endocrinology, 127, 1450 (1990)].

<3> 글루코코르티코이드 및 11βHSD1의 억제와 관련된 가장 중요한 병리를 하기에 나타낸다.

<4> A. 비만, 제2형 당뇨병 및 대사성 증후군

<5> 증상으로 내장 비만, 글루코스 불내성, 인슐린 저항, 고혈압, 제2형 당뇨병 및 고지혈증을 들 수 있는 [Reaven Ann. Rev. Med 44, 121 (1993)] 비만, 제2형 당뇨병 및 대사성 증후군 (증후군 X 또는 인슐린 저항 증후군으로도 알려짐)에서 11βHSD1의 역할은 많은 문헌에 기재되어 있다. 인간에서, 카르베녹솔론 (11βHSD1의 비특이적 억제제)을 사용한 치료는 마른 자원 환자 및 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린 민감도를 개선한다 [Andrews et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 285 (2003)]. 또한, 11βHSD1 유전자를 녹아웃한 마우스는 스트레스 및 비만에 의해 유발되는 고혈당증에 내성이 있고, 간 당신생(neoglucogenesis) 효소 (PEPCK 및 G6P)의 약화된

유도를 나타내며, 지방 조직에서 인슐린에 대한 증가된 민감도를 나타낸다 [Kotelevstev et al., Proc Nat Acad. Sci. 94, 14924 (1997); Morton et al., J. Biol. Chem. 275, 41293 (2001)]. 게다가, 11βHSD1 유전자가 지방 조직에서 과발현되는 트랜스제닉 마우스는 인간 대사성 증후군의 표현형과 유사한 표현형을 나타낸다 [Masuzaki et al., Science 294, 2166 (2001)]. 관찰된 표현형은 총 순환 글루코코르티코이드의 어떠한 증가도 없이 존재하지만, 지방 침착물 내 활성 글루코코르티코이드의 특이적 증가에 의해 유발된다는 것을 알아야 한다.

<6> 게다가, 특이적인 11βHSD1 억제제의 새로운 부류가 최근 알려졌다:

<7> - 아릴술폰아미도티아졸은 인슐린에 대한 민감도를 개선시키고, 고혈당증을 나타내는 마우스에서 혈액 글루코스 수준을 감소시키는 것으로 나타났다 [Barf et al., J. Med. Chem. 45, 3813 (2002)]. 또한, 최근 연구에서 상기 유형의 화합물이 비만 마우스에서 섭식 및 또한 체중 증가를 감소시키는 것으로 나타났다 [Wang et al., Diabetologia 49, 1333 (2006)];

<8> - 트리아졸은 마우스에서 대사성 증후군을 개선시키고, 아테롬성 동맥경화증의 진행을 늦추는 것으로 나타났다 [Hermanowski-Vosatka et al., J. Exp. Med. 202, 517 (2005)].

<9> B. 인지 장애 및 치매

<10> 경미한 인지 문제는 노인들에게서 일반적인 현상이고, 결국 치매의 진행을 초래할 수 있다. 노령 동물의 경우에서와 같이 노인의 경우, 일반적인 인지 기능에 대한 개인차가 글루코코르티코이드에 대한 장기간 노출의 차이와 관련이 있었다 [Lupien et al., Nat. Neurosci. 1, 69, (1998)]. 게다가, 글루코코르티코이드에 대한 뇌의 특정 하부-영역의 만성 노출로 인한 HPA (시상하부-뇌하수체-부신)계의 조절 곤란은 인지 기능 감퇴에 기여하는 것으로 제시되어 왔다 [McEwen et al., Curr. Opin. Neurobiol. 5, 205, 1995]. 11βHSD1은 뇌에 풍부하고, 시상하부, 전두 피질 및 소뇌를 비롯한 많은 하부-영역에서 발현된다 [Sandeep et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 101, 6734 (2004)]. 11βHSD1 결핍 마우스는 노화와 관련된 글루코코르티코이드-관련 시상하부 기능이상으로부터 보호된다 [Yau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 98, 4716, (2001)]. 또한, 인간 연구에서, 카르베녹솔론의 투여는 노인의 언어 유동성 및 언어 기억을 개선시킨다 [Yau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 98, 4716, (2001), Sandeep et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 101, 6734 (2004)]. 최종적으로, 트리아졸 유형의 선택적인 11βHSD1 억제제의 사용은 노령 마우스에서 기억 유지를 연장하는 것으로 나타났다 [Rocha et al., Abstract 231 ACS meeting, Atlanta, 25 30 March 2006].

<11> C. 안내압

<12> 글루코코르티코이드는 임상 안과학의 매우 다양한 병리에 대해 국소적으로 또는 전신적으로 사용될 수 있다. 이들 치료의 한 특정 합병증은 코르티코스테로이드의 사용에 의해 유발되는 녹내장이다. 상기 병리는 상승된 안내압 (IOP)을 특징으로 한다. 가장 심각한 경우에 및 비-치료된 형태에서, IOP는 시야의 부분적 손실 및 심지어는 시력의 완전한 손실을 초래할 수 있다. IOP는 안방수의 생성 및 그의 배출 사이의 불균형의 결과이다. 안방수는 비-색소 상피 세포에서 생성되고, 소주망(trabecular network) 세포를 통해 배출이 수행된다. 11βHSD1은 비-색소 상피 세포에 국소화되고, 그의 기능은 명확히 이들 세포에서 글루코코르티코이드 활성의 증폭이다 [Stokes et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41, 1629 (2000)]. 상기 견해는 유리 코르티솔의 농도가 안방수 내 코르티손에 비해 상당히 과량 (14/1 비) 관찰됨으로써 확인된다. 눈에서 11βHSD1의 기능적 활성은 정상 자원자에서 카르베녹솔론의 작용을 연구하여 평가되었다. 카르베녹솔론으로 처치한 지 7일 후, IOP는 18 % 감소한다 [Rauz et al., Invest. Ophthamol. Vis. Sci. 42, 2037 (2001)]. 따라서, 눈에서 11βHSD1의 억제는 글루코코르티코이드의 국소 농도 및 IOP를 감소시켜 녹내장 및 기타 시력 장애의 치료에 유익한 효과를 생성하는 것으로 예상된다.

<13> D. 고혈압

<14> 지방 세포로부터 유래된 고혈압성 물질, 예컨대 렙틴 및 안지오텐시노겐이 비만-관련 고혈압 병리에서 핵심 요소인 것으로 제안되었다 [Wajchenberg et al., Endocr. Rev. 21, 697 (2000)]. 트랜스제닉 aP2-11βHSD1 마우스에서 과량 분비되는 렙틴 [Masuzaki et al., J. Clinical Invest. 112, 83 (2003)]은 동맥압 조절을 비롯한 교감신경 뉴론계의 다양한 네트워크를 활성화할 수 있다 [Matsuzawa et al., Acad. Sci. 892, 146 (1999)]. 또한, 레닌-안지오텐신계 (RAS)는 동맥압의 변화에서 결정 경로인 것으로 확인되었다. 간 및 지방 조직에서 생성되는 안지오텐시노겐은 레닌에 대한 핵심 기질이고, RAS를 활성화시킨다. 혈장 안지오텐시노겐 수준은 안지오텐신 II 및 알도스테론의 수준과 같이 트랜스제닉 aP2-11βHSD1 마우스에서 유의하게 상승되며 [Masuzaki et

al., J. Clinical Invest. 112, 83 (2003)], 이들 요소는 동맥압을 상승시킨다. 낮은 투여량의 안지오텐신 II 수용체 길항제를 사용한 상기 마우스의 처치는 고혈압을 없앤다 [Masuzaki et al., J. Clinical Invest. 112, 83 (2003)]. 상기 정보는 지방 조직 및 간에서 글루코코르티코이드의 국소 활성화의 중요성을 설명하며, 고혈압이 이들 조직에서 11βHSD1의 활성화에 의해 유발되거나 악화될 수 있다는 것을 제시한다. 따라서, 지방 조직 및/또는 간에서 11βHSD1의 억제 및 글루코코르티코이드 수준의 감소는 고혈압 및 관련 심혈관 병리의 치료에 유익한 역할을 하는 것으로 예상된다.

<15> E. 골다공증

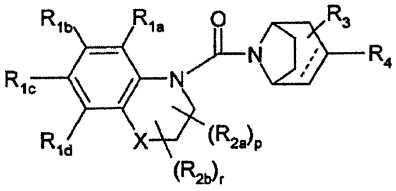
<16> 골격 발생 및 골 기능도 또한 글루코코르티코이드의 작용에 의해 조절된다. 11βHSD1은 파골세포 및 조골세포에 존재한다. 카르베녹솔론을 사용한 정상 자원자의 처치는 골 형성 마커의 어떠한 변화도 없이 골 재흡수 마커를 감소시키는 것으로 나타났다 [Cooper et al., Bone, 27, 375 (2000)]. 따라서, 뼈에서 11βHSD1의 억제 및 글루코코르티코이드 수준의 감소는 골다공증의 치료에서 보호 기작으로 이용될 수 있었다.

<17> 11βHSD1 활성을 조정하는 트로판의 우레아 유도체가 본 발명에 와서야 발견되었다.

발명의 상세한 설명

<18> 본 발명의 주제는 하기 화학식 I에 상응하는 화합물이다.

화학식 I

<19> 

<20> 식 중,

<21> - X는 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자, 또는 $-SO_2$기를 나타내고;

<22> - 점선 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

<23> - 동일하거나 상이할 수 있는 $R_{1a,b,c,d}$ 및 $R_{2a,b}$는 각각 수소 또는 할로겐 원자; (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; (C_1-C_5)할로알킬, 히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시(C_1-C_5)알킬; 또는 시아노기; $-COOR_5$기; $-NR_6R_7$기; $-COOR_5-(C_1-C_5)$알킬기, $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기, $-CONR_6R_7$기, $-CONR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기 또는 $-SO_2NR_6R_7$기를 나타내고;

<24> - $(R_{2a})_p$ 또는 $(R_{2b})_r$은 또한 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C=O기를 형성할 수 있고;

<25> - R_3은 수소 원자, 불소 원자, (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; 알콕시(C_1-C_5)알킬; 히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)할로알킬; 또는 시아노기; $-COOR_5$기; $-NR_6R_7$기; $-COOR_5-(C_1-C_5)$알킬기, $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기, $-CONR_6R_7$기 또는 $-CONR_6R_7-(C_1-C_5)$알킬기를 나타내고;

<26> - R_4는

<27> ·수소 원자 또는 (C_1-C_5)알킬기;

<28> ·(C_3-C_6)시클로알킬기;

<29> · 헤테로사이클;

<30> · 5 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴기;

<31> · 2 내지 9개의 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴기

<32> 를 나타내고;

<33> - 상기 아릴기 또는 헤테로아릴기는 할로겐 원자 및 다음의 기: (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; (C_1-C_5)할로알킬,

히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시(C_1-C_5)알킬; 시아노; 임의 치환된 페닐; 임의 치환된 벤질; $-COOR_5$; $-NR_6R_7$; $-COOR_5$-(C_1-C_5)알킬기, $-NR_6R_7$-(C_1-C_5)알킬기, $-CONR_6R_7$기, $-CONR_6R_7$-(C_1-C_5)알킬기, $-SO_2NR_6R_7$기, $-NR_6$-COR_5기로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환되고;

<34> - 동일하거나 상이할 수 있는 p 및 r은 1 또는 2와 동일한 정수이고;

<35> - R_5는 수소 원자, (C_1-C_5)알킬기 또는 (C_3-C_6)시클로알킬기를 나타내고;

<36> - 동일하거나 상이할 수 있는 R_6 및 R_7은 각각 수소 원자, (C_1-C_5)알킬기; (C_3-C_6)시클로알킬기; (C_1-C_5)알킬카르보닐기; 히드록시메틸(C_1-C_5)알킬기; (C_1-C_5)알콕시메틸(C_1-C_5)알킬기; 아릴기 또는 $-SO_2$-R_5기를 나타내거나, 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

<37> 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 이들은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 이들 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 또한 라세미체 혼합물을 포함한 이들의 혼합물은 본 발명의 일부이다.

<38> 화학식 I의 화합물은 엔도/엑소 입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 이들 엔도/엑소 입체이성질체 및 또한 이들의 혼합물은 본 발명의 일부이다.

<39> 화학식 I의 화합물은 염기 형태, 또는 산 또는 염기, 특히 제약상 허용가능한 산 또는 염기로 염화된 형태로 존재할 수 있다. 이러한 부가염은 본 발명의 일부이다.

<40> 이들 염은 유리하게는 제약상 허용가능한 산으로 제조되지만, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 정제 또는 단리하는 데 사용되는 다른 산의 염도 또한 본 발명의 일부이다.

<41> 화학식 I의 화합물은 또한 수화물 또는 용매화물의 형태, 즉, 하나 이상의 물 분자 또는 용매와의 회합물 또는 조합물의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 수화물 및 용매화물도 또한 본 발명의 일부이다.

<42> 본 발명의 맥락에서 및 본원에서 달리 언급하지 않는 한:

<43> - 용어 "할로겐 원자"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하고;

<44> - 용어 "(C_1-C_5)알킬기"는 1 내지 5개의 연속하는 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지된 포화 지방족 기를 의미하며, 예로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 기 등이 언급될 수 있고;

<45> - 용어 "(C_3-C_6)시클로알킬기"는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클릭 알킬기를 의미하고, 예로 시클로프로필, 메틸시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 기 등이 언급될 수 있고;

<46> - 용어 "(C_1-C_5)알콕시기"는 -O-(C_1-C_5)알킬 라디칼을 의미하고, 여기서 (C_1-C_5)알킬기는 상기에서 정의된 바와 같고;

<47> - 용어 "아릴기"는 5 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 기를 의미하고, 아릴기의 예로 페닐기, 티오펜기, 푸란기 또는 나프탈렌기가 언급될 수 있고;

<48> - 용어 "헤테로아릴기"는, 5 내지 9개의 탄소 원자를 함유하고, 1 내지 3개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 또는 황을 포함하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 기를 의미하고, 헤테로아릴기의 예로

<49> - 피리딘

<50> - 피라진

<51> - 피리미딘

<52> - 피라졸

<53> - 옥사디아졸

<54> - 티아졸

<55> - 이미다졸

<56> - 벤조티오펜

<57> - 퀴놀린

<58> - 인돌

<59> 기가 언급될 수 있고;

<60> - 용어 "(C_1-C_5)할로알킬기"는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 상기에서 정의된 바와 같은 (C_1-C_5)알킬기를 의미하고, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸 또는 펜타플루오로에틸기가 언급될 것이고;

<61> - 용어 "헤테로사이클"은, 4 내지 10개의 원자를 포함하고 이들 중 하나 이상이 산소, 질소 또는 황 원자로부터 선택되는, 임의로 융합 또는 가교된 모노시클릭 또는 바이시클릭 기를 의미하고, 예를 들어 2,3-디히드로-벤조푸란 및 1,4-벤조디옥산 기가 언급될 것이고;

<62> - 용어 "임의 치환된 페닐기", "임의 치환된 벤질기" 또는 "임의 치환된 헤테로사이클"은 다음의 하나 이상의 기로 임의 치환된 페닐기 또는 벤질기 또는 헤테로사이클을 의미하고: 할로겐 원자; (C_1-C_5)알킬; (C_1-C_5)알콕시; (C_1-C_5)할로알킬, 히드록실; 히드록시(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시(C_1-C_5)알킬; 시아노; 페닐; 벤질; $-COOR_5$; $-NR_6R_7$; $-COOR_5$-(C_1-C_5)알킬기, $-NR_6R_7$-(C_1-C_5)알킬기, $-CONR_6R_7$기, $-CONR_6R_7$-(C_1-C_5)알킬기 또는 $-SO_2NR_6R_7$기;

<63> - $R_{1a,b,c,d}$는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} 및 R_{1d} 기를 나타내고, $R_{2a,b}$는 R_{2a} 및 R_{2b} 기를 나타낸다.

<64> 본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물 중 X가 탄소 또는 산소이고, R_1 내지 R_7, p, r 및 점선 결합이 상기에서 정의된 바와 같은 특히 바람직한 화합물의 하위군이 언급될 수 있다.

<65> 후자의 화합물 중 본 발명의 특히 바람직한 화합물은

<66> p 및 r이 1을 나타내고;

<67> 점선 결합이 단일 또는 이중 결합을 나타내고;

<68> $R_{1a,b,c,d}$가 수소를 나타내거나, 또는 $R_{1a,b,c,d}$기 중 하나가 할로겐이고 나머지가 수소이고;

<69> $R_{2a,b}$가 수소를 나타내거나, 또는 $R_{2a,b}$기 중 하나가 (C_1-C_5)알킬기, 바람직하게는 메틸이고 다른 $R_{2a,b}$기가 수소이고;

<70> R_3이 수소를 나타내고;

<71> 위치 4에서 R_4가 다음의 아릴 또는 헤테로아릴:

<72> - 피리딘

<73> - 페닐

<74> - 피라졸

<75> 로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물이다.

<76> 본 발명의 목적에 특히 바람직한 화합물의 또다른 군은 X가 탄소 원자를 나타내고, 점선 결합이 이중 결합을 나타내고, R_4가 페닐 또는 피리딘이고, $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 내지 R_7, p 및 r이 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 유도체에 상응한다.

<77> 본 발명의 목적에 특히 바람직한 화합물의 또다른 군은 X가 산소 원자를 나타내고, 점선 결합이 단일 결합을 나타내고, R_4가 페닐 또는 피리딘이고, $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 내지 R_7, p 및 r이 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 유도체에 상응한다.

<78> 본 발명의 목적에 특히 바람직한 화합물의 또다른 군은 X가 탄소 원자를 나타내고, 점선 결합이 단일 결합을 나타내고, R_4가 페닐, 피리딘 또는 피라졸이고, $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 내지 R_7, p 및 r이 상기에서 정의된 바와 같

은 화학식 I의 유도체에 상응한다.

<79> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 중

<80> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-((1S,3S,5R)-3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄온

<81> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<82> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<83> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-((1S,5R)-3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄온

<84> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄온

<85> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄온

<86> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-페닐-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄온

<87> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(6-플루오로피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]메탄온

<88> [3-(4-클로로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<89> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-플루오로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<90> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-에틸페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<91> 2-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]벤조니트릴

<92> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-플루오로피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<93> [3-(2-클로로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<94> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<95> 5-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]티오펜-2-카르보니트릴

<96> (3-벤조[b]티오펜-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<97> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-m-톨릴-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<98> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(4-이소프로필페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<99> 4-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]벤조니트릴

<100> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(4-메톡시페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<101> 3-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]벤조니트릴

<102> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-메톡시페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<103> 2-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]벤즈아미드

<104> [3-(2-클로로티오펜-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<105> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(4-에틸페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<106> [3-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<107> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(1H-인돌-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<108> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-퀴놀린-5-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<109> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(6-메톡시피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<110> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(6-메톡시피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<111> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(3-플루오로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<112> [3-(2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<113> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<114> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(4-플루오로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<115> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-p-톨릴-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<116> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(4-히드록시메틸-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<117> N-{4-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]페닐}아세트아미드

<118> 4-[8-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일]-N,N-디메틸벤즈아미드

<119> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(1H-인돌-6-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<120> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-메톡시피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<121> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-이소퀴놀린-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<122> [3-(2-클로로피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<123> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-나프탈렌-1-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<124> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-티오펜-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<125> [3-(4-아미노페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<126> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(6-플루오로피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<127> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(6-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<128> [3-(2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-2-엔-8-일-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<129> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<130> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-이소퀴놀린-5-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<131> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(8-메틸퀴놀린-5-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<132> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(6-에톡시피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<133> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2-에톡시피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<134> [3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<135> [3-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<136> [3-(2,5-디클로로피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<137> (3-벤조[b]티오펜-5-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<138> (3-벤조[b]티오펜-7-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<139> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]메탄온

<140> [3-(6-클로로-4-메틸피리딘-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)메탄온

<141> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<142> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-(3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄온

<143> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2H-피라졸-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-일]메탄온

<144> (3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-[3-(2H-피라졸-3-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]메탄온

<145> 이 언급될 수 있다.

<146> 다음에서, 용어 "보호기" (Pg)는 한편으로는 반응성 관능기, 예컨대 히드록실 또는 아민을 합성 중에 보호하고, 다른 한편으로는 합성의 마지막에 손상되지 않은 반응성 관능기를 재생시키는 것이 가능한 기를 의미한다. 보

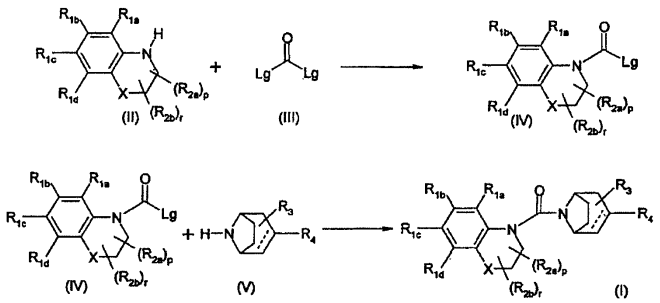
호기, 및 또한 보호 및 탈보호 방법의 예가 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 3rd edition (John Wiley & Sons, Inc., New York)]에서 제시된다.

<147> 다음에서, 용어 "이탈기" (Lg)는 한 쌍의 전자 이탈로 불균일 결합을 파괴함으로써 분자로부터 용이하게 분해될 수 있는 기를 의미한다. 따라서, 상기 기는, 예를 들어 치환 반응에서 또다른 기로 용이하게 대체될 수 있다. 이러한 이탈기는, 예를 들어 할로겐 또는 활성화된 히드록실기, 예컨대 메실, 토실, 트리플레이트, 아세틸, 파라-니트로페닐 등이다. 이탈기의 예 및 그의 제조에 대한 참조는 문헌 ["Advances in Organic Chemistry", J. March, 3rd edition, Wiley Interscience, p. 310-316]에서 제시된다.

<148> 본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물을 하기 공정에 따라 제조할 수 있다. X가 질소 원자를 나타내는 경우, $R_{2a,b}$기 (H 이외의 기) 또는 상기에서 정의된 바와 같은 보호기 Pg로 치환되어야 한다.

반응식 1

<149> (방법 1)



<150>

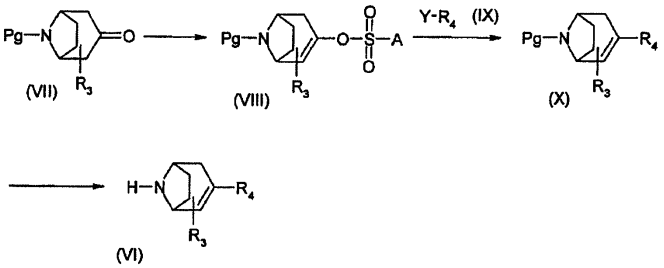
<151> 반응식 1에서, 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민의 존재하에 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중에서 주위 온도 및 80 ℃ 사이의 온도 범위에서 화학식 II의 중간체와 2개의 이탈기 Lg (예를 들어, 염소 원자, 트리클로로메톡시기, 파라-니트로페닐기, 이미다졸기 또는 메틸이미다졸리움 기)를 갖는 화학식 III의 카르보닐 사이의 반응으로 화학식 IV의 화합물을 제조할 수 있다. 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 탄산칼륨의 존재 또는 부재하에 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 물 중에서 주위 온도 내지 100 ℃의 온도 범위에서 활성화된 유도체 (IV) 및 아민 (V) 사이의 커플링에 의해 화학식 I의 화합물을 수득한다.

<152> 화학식 II의 헤테로사이클은 시판되거나, 또는 문헌 ["Comprehensive heterocyclic chemistry", Katritzky et al., 2nd edition (Pergamon Press)]에 기재된 방법으로 제조될 수 있다.

<153> 화학식 V의 헤테로사이클은 시판되거나, 또는 문헌 [Sikazwe et al., Biorg. Med. Chem. Lett 14, 5739 (2004); Gilbert et al., Biorg. Med. Chem. Lett 14, 515 (2004); Lu et al., Biorg. Med. Chem. Lett 13, 1817 (2003)]에 기재된 방법으로 제조될 수 있다.

<154> 반응식 2는 점선 결합이 이중 결합이고, R_4가 상기에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내는 화학식 VI의 화합물의 합성을 자세히 제공한다.

반응식 2



<155>

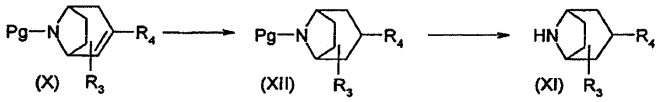
<156> 반응식 2에서, 염기, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬 헥사메틸 디실라잔의 존재하에 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중에서 -78 ℃ 내지 주위 온도의 온도 범위에서 술폰화제,

예컨대 트리플루오로술폰산 무수물 또는 N-페닐트리플루오로메탄술폰이미드를 사용하여 케톤 (VII)을 전환함으로써, 아민 관능기가 보호기 Pg (예를 들어, Boc 또는 Fmoc 기)로 보호되고, 비닐 술포네이트-A기 (예를 들어, A는 트리플루오로메틸기 또는 노나플루오로부틸기일 수 있음)를 갖는 헤테로사이클 (VIII)을 제조할 수 있다. 적합한 금속 유도체 (예를 들어, 팔라듐, 아연 또는 구리 유도체)의 존재하에 염기, 예컨대 탄산칼륨, 불화칼륨 또는 인산나트륨의 존재 또는 부재하에 용매 또는 용매의 혼합물, 예컨대 디옥산, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 톨루엔 또는 물 중에서 주위 온도 내지 120 ℃의 온도 범위에서 화합물 (VIII) 및 화합물 (IX) (식 중, Y는 붕소 유도체 (예를 들어, 보론산 또는 보론산 에스테르) 또는 주석 유도체 (예를 들어, 트리(n-부틸)주석) 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 브롬 또는 요오드)임) 사이의 유기금속 커플링으로 헤테로사이클 (X)을 수득한다. 최종 단계에서, 당업계에 공지된 것으로부터 선택된 방법으로 화학식 X의 화합물의 아민 관능기를 탈보호하여 화학식 VI의 아민을 수득한다. 이는 특히, -10 내지 100 ℃의 온도 범위에서, Boc기로 보호된 경우 디클로로메탄, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르에서 트리플루오로아세트산 또는 염산을 사용하고, Fmoc기의 경우 피페리딘을 사용하는 것을 포함한다.

<157> 반응식 3은 점선 결합이 단일 결합이고, R_4가 상기에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내는 화학식 XI의 화합물의 합성을 자세히 제공한다.

반응식 3

<158>

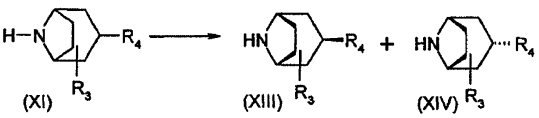


<159> 반응식 3에서, 헤테로사이클 (X)의 이중 결합을 메탄올 또는 에탄올 중에서 적합한 금속 촉매로 수소화하여 헤테로사이클 (XII)을 수득한다. 제2 단계에서, 당업계에 공지된 것으로부터 선택된 방법으로 화학식 XII의 화합물의 아민 관능기를 탈보호하여 화학식 XI의 아민을 수득한다. 이는 특히, -10 내지 100 ℃의 온도 범위에서, Boc기로 보호된 경우 디클로로메탄, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르에서 트리플루오로아세트산 또는 염산을 사용하고, Fmoc기의 경우 피페리딘을 사용하는 것을 포함한다.

<160> 임의로, 반응식 4에서, 엔도 (XIII)/엑소 (XIV) 입체이성질체의 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 또는 재결정화로 분리할 수 있고, 다르게는 이를 그대로 사용하고, 혼합물 (XI)로 지칭한다.

반응식 4

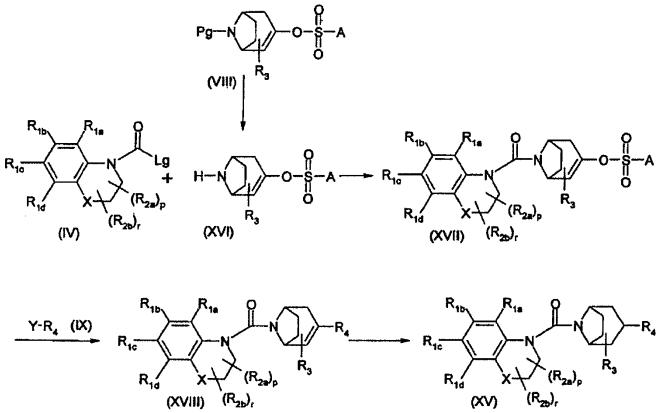
<161>



<162> 반응식 5는 점선 결합이 단일 결합이고, R_4가 상기에서 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기인 화학식 I의 화합물 (이들 화합물은 하기에서 화학식 XV의 화합물로 알려짐)을 제조하는 또다른 경로를 나타낸다. X가 질소 원자를 나타내는 경우, $R_{2a,b}$기 (H 이외의 기) 또는 상기에서 정의된 바와 같은 보호기 Pg로 치환되어야 한다.

반응식 5

<163> (방법 2)

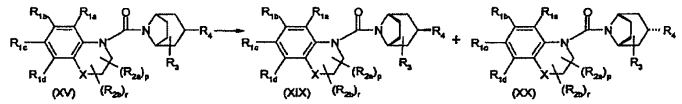


<164>

<165> 반응식 5에서, 당업계에 공지된 것으로부터 선택된 방법으로 화학식 VIII의 화합물의 아민 관능기를 탈보호하여 아민 (XVI)을 수득한다. 이는 특히, -10 내지 100 ℃의 온도 범위에서, Boc기로 보호된 경우 디클로로메탄, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르에서 트리플루오로아세트산 또는 염산을 사용하고, Fmoc기인 경우 피페리딘을 사용하는 것을 포함한다. 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 탄산칼륨의 존재 또는 부재하에 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 물 중에서 주위 온도 내지 100 ℃의 온도 범위에서 활성 유도체 (IV) 및 아민 (XVI) 사이의 커플링으로 화학식 XVII의 화합물을 수득한다. 다음 단계에서, 적합한 금속 유도체 (예를 들어, 팔라듐, 아연 또는 구리 유도체)의 존재하에 염기, 예컨대 탄산칼륨, 불화칼륨 또는 인산나트륨의 존재 또는 부재하에 용매 또는 용매의 혼합물, 예컨대 디옥산, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 톨루엔 또는 물 중에서 주위 온도 내지 120 ℃의 온도 범위에서 화합물 (XVII) 및 화합물 (IX) (식 중, Y는 붕소 유도체 (예를 들어, 보론산 또는 보론산 에스테르) 또는 주석 유도체 (예를 들어, 트리(n-부틸)주석기) 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 브롬 또는 요오드)임) 사이의 유기금속 커플링으로 헤테로사이클 (XVIII)을 수득한다. 최종 단계에서, 헤테로사이클 (XVIII)의 이중 결합을 메탄올 또는 에탄올에서 적합한 금속으로 수소화하여 유도체 (XV)를 수득한다.

<166> 임의로, 반응식 6에서, 엔도 (XIX)/엑소 (XX) 입체이성질체의 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 또는 재결정화로 분리할 수 있고, 다르게는 이를 그대로 사용하고, 혼합물 (XV)로 지칭한다.

반응식 6



<167>

<168> 하기 실시예는 본 발명에 따른 특정 화합물의 제법을 기재하고 있다. 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않고, 단지 예시한다. 예시된 화합물의 번호는 본 발명에 따른 일부 화합물의 화학적 구조 및 물리적 특성을 예시한 하기 표에서 주어진 번호를 재칭한다.

실 시 예

<169> 실시예 1: 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드 (화합물 4)

<170> 1.1: tert-부틸 3-{[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트

<171> 질소하에 500 mL 3구 플라스크에서 헥산 중 n-부틸 리튬 2.5 N 용액 10 mL를 -60 ℃로 냉각된 테트라히드로푸란 100 mL 중 디이소프로필아민 3.73 mL의 용액에 적가하였다. 1/4시간 동안 냉각한 후, 0 ℃에서 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 N-tert-부틸옥시카르보닐 노르트로피논 5 g을 첨가하였다. 최종적으로, 여전히 0 ℃에서 8.32 g의 N-페닐트리플루오로메탄술폰이미드를 첨가하였다. 주위 온도에서 24시간 동안 교반한 후, 테트라히드로푸란을 증발 제거하고, 생성물을 용리액으로서 헵탄/에틸 아세테이트 2/1 혼합물을 사용하여 알루미나 상에서 급속 여과하여 정제하였다. 6.13 g의 tert-부틸 3-{[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트를 수득하였다.

<172> $M+H^+$ = 358

<173> 1.2: 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메틸-술포네이트 히드로클로라이드

<174> 13 mL의 디옥산 중 2.76 g의 tert-부틸 3-{[(트리플루오로메틸)술포닐]-옥시}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트를 100 mL 둥근-바닥 플라스크에 두었다. 이어서, 디옥산 중 염산의 4 N 용액 12.8 mL를 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 디옥산을 증발 제거하여 2.27 g의 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메틸술포네이트 히드로클로라이드를 수득하였다.

<175> $M+H^+$ = 258

<176> 1.3: 8-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

<177> 1.13 g의 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 85 mL의 디클로로메탄 및 1.54 mL의 트리에틸아민을 질소 분위기하에 250 mL 3구 플라스크에 두었다. 0.834 g의 트리포스겐을 0 ℃에서 첨가하고, 이어서 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 2.27 g의 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메틸술포네이트 히드로클로라이드 및 1.19 mL의 트리에틸아민을 후속적으로 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 탄산수소나트륨의 포화 수용액 200 mL를 첨가하고, 수성상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 8/2 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 3.21 g의 8-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다.

<178> $M+H^+$ = 417

<179> 1.4: 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

<180> 0.5 g의 디히드로퀴놀린-1(2H)-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메탄술포네이트, 0.419 g의 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘, 0.1 g의 염화리튬, 0.765 g의 인산칼륨, 0.067 g의 2'-(디메틸아미노)-2-비페닐팔라듐(II) 클로라이드 디노르보르닐포스핀 및 4.3 mL의 디옥산을 10 mL 유리 튜브에 투입하였다. 상기 튜브를 밀봉하고, 이어서 마이크로파 조사하에 50분 동안 100 ℃에서 가열하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 3/7 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.3 g의 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

<181> $M+H^+$ = 346

<182> 1.5: 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

<183> 고압 반응기에서 질소하에 0.148 g의 5% 목탄상 팔라듐을 9 mL의 에탄올에서 가용화된 0.240 g의 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 3기압의 수소압하에 두고, 15시간 동안 기계적으로 교반하였다. 상기 팔라듐을 와트만 종이(Whatman paper) 상에서 여과 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 이어서 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 (3/7) 내지 헵탄/에틸 아세테이트 (2/8)의 용리액 구배를 이용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.146 g의 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

<184> $M+H^+$ = 348.3

<185> 1.6: 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드

<186> 0.146 g의 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 6 mL의 디클로로메탄에 용해하고, 디옥산 중 염산 4 N 용액 4.2 mL를 첨가하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 침전물을 여과 제거하고, 이어서 진공하에 건조하였다. 0.122 g의 1-[(3-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드를 수득하였다.

융점= 218-220°C
$M+H^+$ = 348.3
^1H NMR (DMSO, 200 MHz), δ(ppm): 1.4-2 (m, 9H); 2.2-2.44 (m, 1H); 2.6-2.78 (t, 2H); 2.9-3.1 (m, 0.4H); 3.2-3.45 (m, 0.6H); 3.5-3.61 (m, 2H); 4.1 (sl, 2H); 6.78-6.98 (m, 1H); 7-7.2 (m, 3H); 7.8-7.96 (m, 1H); 8.3-8.55 (m, 1H); 8.64-8.9 (m, 2H)

<187>

<188> 실시예 2: 1-{[(3-엔도)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 5)

<189> 2.1: 1-[(3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

<190> 2.87 g의 트리(n-부틸)주석 2-피리딘, 0.6 g의 염화리튬, 0.5 g의 디히드로퀴놀린-1(2H)-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 트리플루오로메탄술포네이트, 0.249 g의 디페닐포스핀팔라듐(II) 디클로라이드 및 19 mL의 테트라히드로푸란을 80 mL 유리 튜브에 주입하였다. 상기 튜브를 밀봉하고, 이어서 마이크로파 조사하에 1시간 동안 140 ℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 이어서 에틸 아세테이트 및 불화칼륨의 0.5 N 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 후속적으로 여과하고, 이어서 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.73 g의 1-[(3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

<191> $M+H^+$ = 346

<192> 2.2: 1-{[(3-엔도)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

<193> 고압 반응기에서 질소하에 0.5 g의 5% 목탄상 팔라듐을 29 mL의 에탄올에서 가용화된 0.81 g의 1-[(3 피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 3기압의 수소압하에 두고, 7시간 동안 기계적으로 교반하였다. 상기 팔라듐을 와트만 종이 상에서 여과 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 이어서 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트 용리액 구배를 이용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.221 g의 1-{[(3-엔도)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 및 0.141 g의 1-{[(3-엑소)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

<194> $M+H^+$ = 348.3

<195> 2.3: 1-{[(3-엔도)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드

<196> 0.221 g의 1-{[(3-엔도)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 5.3 mL의 디클로로메탄에 용해하고, 에테르 중 염산 0.2 N 용액 6.4 mL를 첨가하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 침전물을 여과 제거하고, 이어서 진공하에 건조하였다. 0.161 g의 1-{[(3-엔도)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드를 수득하였다.

융점= 161-163°C
$M+H^+$ = 348.3
^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz), δ(ppm): 1.36-1.56 (m, 2H); 1.67-1.8 (m, 2H); 1.85-2.1 (m, 4H); 2.24-2.4 (m, 2H); 2.7 (t, 2H); 3 (q, 1H); 3.62 (t, 2H); 4-4.12 (m, 2H); 6.82 (t, 1H); 6.93-7.09 (m, 3H); 7.15-7.3 (m, 2H); 7.43-7.59 (m, 1H); 8.4-8.5 (m, 1H).

<197>

<198> 실시예 3: 1-{[(3-엑소)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드 (화합물 6)

<199> 실시예 2 (2.2 부분)에 따라 수득된 0.13 g의 1-{[(3-엑소)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 3.1 mL의 디클로로메탄에 용해하고, 에테르 중 염산 0.2 N 용액 3.7 mL를 첨가하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 침전물을 여과 제거하고, 이어서 진

공하에 건조하였다. 0.101 g의 1-{[(3-엑소)-3-피리딘-2-일-8-아자비시클로-[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드를 수득하였다.

융점= 178-180°C
$M+H^+$ = 348.3
^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz), δ(ppm): 1.65-2 (m, 10H); 2.7 (t, 2H); 3.09-3.3 (m, 1H); 3.2 (t, 2H); 4-4.2, (t, 2H); 6.84 (t, 1H); 6.95-7.23 (m, 5H); 7.5-7.67 (m, 1H); 8.45 (d, 1H).

<200>

<201> 실시예 4: 1-[(4-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드 (화합물 1)

<202> 4.1: tert-부틸 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트

<203> 1 g의 tert-부틸 3-{[(트리플루오로메틸)술포닐]옥시}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트, 0.975 g의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘, 0.24 g의 염화리튬, 1.78 g의 인산칼륨, 0.157 g의 2'-(디메틸아미노)-2-비페닐팔라듐(II) 클로라이드 디노르보르닐포스핀 및 10 mL의 디옥산을 80 mL 유리 튜브에 투입하였다. 상기 튜브를 밀봉하고, 이어서 마이크로파 조사하에 30분 동안 100 ℃에서 가열하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.458 g의 tert-부틸 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트를 수득하였다.

<204> $M+H^+$ = 387

<205> 4.2: tert-부틸 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]-옥탄-8-카르복실레이트

<206> 고압 반응기에서 질소하에 0.17 g의 5% 목탄상 팔라듐을 20 mL의 메탄올에서 가용화된 0.46 g의 tert-부틸 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실레이트에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 3기압의 수소압하에 두고, 2.5시간 동안 기계적으로 교반하였다. 상기 팔라듐을 와트만 종이 상에서 여과 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 증발 제거하고, 0.46 g의 tert-부틸 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트를 수득하였다.

<207> $M+H^+$ = 289

<208> 4.3: 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드

<209> tert-부틸 3 피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 2.76 g 및 디옥산 중 염산 4 N 용액 4 mL를 10 mL 둥근-바닥 플라스크에 두었다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 디옥산을 증발 제거하고, 0.341 g의 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드를 수득하였다.

<210> $M+H^+$ = 189

<211> 4.4: 1-[(4-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

<212> 0.241 g의 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 20 mL의 디클로로메탄 및 0.24 mL의 트리에틸아민을 질소 분위기하에 50 mL 둥근-바닥 플라스크에 두었다. 0.178 g의 트리포스겐을 0 ℃에서 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 0.34 g의 3-피리딘-4-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 및 1.19 mL의 트리에틸아민을 후속적으로 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 200 mL의 탄산수소나트륨 포화 수용액을 첨가하고, 이어서 수성상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 9/1 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.04 g의 1-[(4-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 수득하였다.

<213> $M+H^+$ = 348

<214> 4.5: 1-[(4-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라

이드

<215> 0.04 g의 1-[(4-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 에테르 중 염산 0.2 N 용액 1.15 mL에 용해하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 침전물을 여과 제거하고, 이어서 진공하에 건조하였다. 0.004 g의 1-[(4-피리딘-3-일-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로클로라이드를 수득하였다.

융점= 216-222°C

$M+H^+$ = 348.2

^1H NMR (DMSO, 200 MHz), δ(ppm): 1.65-1.95 (m, 10H); 2.65 (t, 2H); 3.2-3.4 (m, 1H); 3.45 (t, 2H); 4.05 (sl, 1H); 6.75-6.9 (m, 1H); 6.95-7.2 (m, 2H); 7.78 (d, 2H);

<216> 8.64 (d, 2H).

<217> 하기 표는 본 발명에 따른 화합물의 일부 실시예의 화학적 구조 및 물리적 특성을 예시한다.

<218> - "염" 열에서 "-"는 자유 염기 형태의 화합물을 나타내는 반면, "HCl"은 히드로클로라이드 형태의 화합물을 나타낸다.

표 1

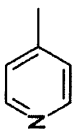
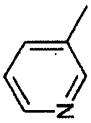
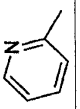
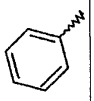
(I)

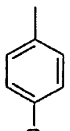
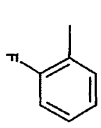
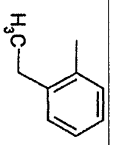
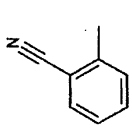
하기 실시예 1내지 64에서: p = r = 1 및 R_{2a} = R_{2b} = H

번호	X	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
1	C	H	H	H	H	H	엔도 / 엑소		HCl	211-216		1
2	C	H	H	H	H	H	-		HCl	150-176		2

<219>

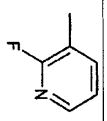
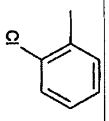
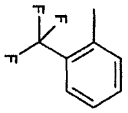
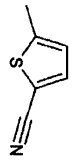
<220>

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
3	C	═══	H	H	H	H	H	-		HCl	218-222		2
4	C	———	H	H	H	H	H	엔도 / 엑소		HCl	218-222		2
5	C	———	H	H	H	H	H	엔도		HCl	161-163		2
6	C	———	H	H	H	H	H	엑소		HCl	178-180		2
7	C	———	H	H	H	H	H	엔도 / 엑소		-	133-134		2

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	MP (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
8	C	——	H	H	H	H	H	엔도 / 엑소		HCl	98-99		2
9	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	379.22	2
10	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	363.24	2
11	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	373.32	2
12	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	370.24	2

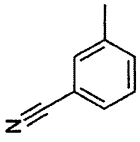
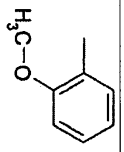
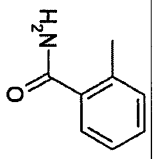
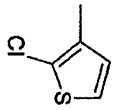
<221>

<222>

번호	X	-----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
13	C	——	H	H	H	H	H	-		-	364.23	2
14	C	═	H	H	H	H	H	-		-	379.21	2
15	C	═	H	H	H	H	H	-		-	413.23	2
16	C	═	H	H	H	H	H	-		-	376.24	2

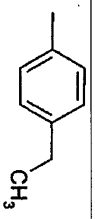
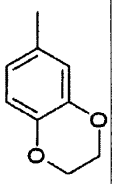
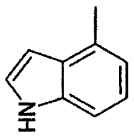
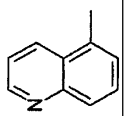
<223>

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엠도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
17	C	═══	H	H	H	H	H	-		-	-	401.28	2
18	C	═══	H	H	H	H	H	-		-	-	359.29	2
19	C	═══	H	H	H	H	H	-		-	-	387.34	2
20	C	═══	H	H	H	H	H	-		-	-	370.27	2
21	C	═══	H	H	H	H	H	-		-	-	375.26	2

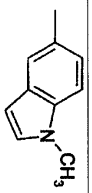
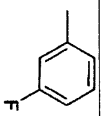
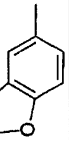
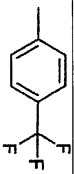
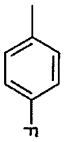
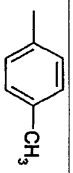
번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
22	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	370.21	2
23	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	375.26	2
24	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	388.21	2
25	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	385.16	2

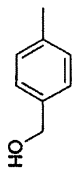
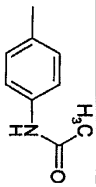
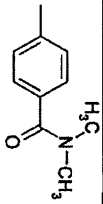
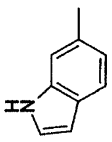
<224>

<225>

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
26	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	373.27	2
27	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	403.23	2
28	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	384.23	2
29	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	396.25	2

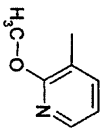
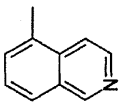
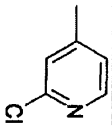
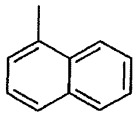
<226>

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엠도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 실량 (amu)	방법
30	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	398.24	2
31	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	363.17	2
32	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	387.22	2
33	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	413.19	2
34	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	363.17	2
35	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	359.18	2

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엘도 / 에소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
36	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	375.26	2
37	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	402.3	2
38	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	416.26	2
39	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	384.23	2

<227>

<228>

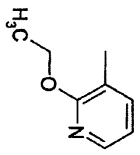
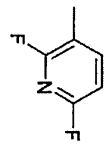
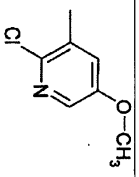
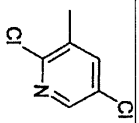
번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
40	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	376.19	2
41	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	396.23	2
42	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	380.5	2
43	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	395.25	2

<229>

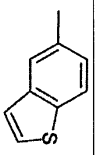
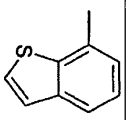
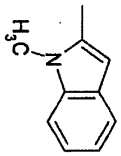
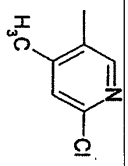
번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엘도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 실량 (amu)	방법
44	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	351.15	2
45	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	360.26	2
46	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	364.18	2
47	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	378.21	2
48	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	394.18	2

<230>

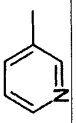
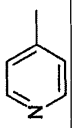
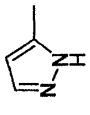
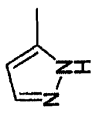
번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엘도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
49	C	═══	H	H	H	H	H	-		-	-	406.17	2
50	C	═══	H	H	H	H	H	-		TFA	-	396.22	2
51	C	═══	H	H	H	H	H	-		TFA	-	410.2	2
52	C	═══	H	H	H	H	H	-		TFA	-	390.2	2

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
53	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	390.17	2
54	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	382.19	2
55	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	410.18	2
56	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	414.13	2

<231>

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
57	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	401.18	2
58	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	401.17	2
59	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	398.24	2
60	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	394.16	2

<232>

번호	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	엔도 / 엑소	R_4	염	Mp (°C)	LCUVMS 질량 (amu)	방법
61	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	346	2
62	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	346.2	2
63	C	——	H	H	H	H	H	엔도		-	146-166		2
64	C	——	H	H	H	H	H	엑소		-	70-81		2

<233>

<234> 본 발명에 따른 화합물은 지질 대사 또는 글루코스 대사에 관여하는 효소인 11베타-HSD1 효소에 대한 그의 억제 활성을 측정하는 약리 시험의 주제였다.

<235> 이들 시험은 384웰 형식에서 SPA (섬광근접측정법)로 본 발명의 화합물의 시험관내 억제 활성을 측정하는 것으로 이루어졌다. 재조합 11베타-HSD1 단백질은 효모 사카로마이세스 세레비지애(*S.cerevisiae*)에서 생성되었다. ^{3}H-코르티손 및 NADPH의 존재하에 억제제의 농도를 증가시키지 않거나 또는 증가시키면서 상기 효소를 인큐베이션하여 반응을 수행하였다. 항-코르티솔 항체와 함께 미리 인큐베이션된 항-마우스 항체와 커플링된 SPA 비드로 반응 과정 중에 형성된 코르티솔의 양을 측정하는 것이 가능하였다.

<236> 11베타-HSD1 효소에 대한 억제 활성은 11베타-HSD1 활성의 50%를 억제하는 농도 (IC_{50})로 제공된다.

<237> 본 발명에 따른 화합물의 IC_{50}값은 1 μM 미만이다. 예를 들어, 화합물 번호 4, 7, 13, 28 및 55의 IC_{50}값은 각각 0.019 μM, 0.004 μM, 0.122 μM, 0.19 μM 및 0.534 μM이다.

<238> 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 11베타-HSD1 효소에 대해 억제 활성을 갖는 것으로 나타났다. 이에 따라, 본

발명에 따른 화합물은 의약, 특히 11베타-HSD1 효소를 억제하는 의약 제조에 사용될 수 있다.

<239> 따라서, 그의 또다른 측면에 따라, 본 발명의 주제는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 산 부가염, 또는 그밖에 화학식 I의 화합물의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 의약이다.

<240> 이들 의약은 요법, 특히 비만, 당뇨병, 인슐린 저항, 대사성 증후군, 쿠싱 증후군, 고혈압, 아테롬성 동맥경화증, 인지 장애 및 치매, 녹내장, 골다공증, 및 면역계의 효능 증가에 의한 특정 감염성 질환의 치료에서 사용된다.

<241> 그의 또다른 측면에 따라, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이들 제약 조성물은 유효 투여량의 1종 이상의 본 발명에 따른 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 또한 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제를 함유한다.

<242> 상기 부형제는 제약 형태 및 목적하는 투여 방법에 따라 당업계에 공지된 일반적인 부형제로부터 선택된다.

<243> 경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 국소, 국부, 기관내, 비강내, 경피 또는 직장 투여를 위한 본 발명의 제약 조성물에서, 상기 화학식 I의 활성 성분, 또는 그의 임의의 염, 용매화물 또는 수화물은 통상의 제약 부형제와의 혼합물로서 단위 투여 형태로 상기 상태 또는 질환의 예방 또는 치료를 위해 동물 및 인간에게 투여될 수 있다.

<244> 적합한 단위 투여 형태는 경구 투여 형태, 예컨대 정제, 연질 또는 경질 겔 캡슐제, 산제, 입제 및 경구 액제 또는 현탁액제, 설하, 협측, 기관내, 안내 또는 비강내 투여 형태, 흡입에 의한 투여 형태, 국소, 경피, 피하, 근육내 또는 정맥내 투여 형태, 직장 투여 형태, 및 삽입물을 포함한다. 국소 도포를 위해, 본 발명에 따른 화합물을 크림, 겔, 연고 또는 로션으로 사용할 수 있다.

<245> 예를 들어, 정제 형태의 본 발명에 따른 화합물의 단위 투여 형태는 하기 성분들을 포함할 수 있다:

<246> 본 발명에 따른 화합물	50.0 mg
<247> 만니톨	223.75 mg
<248> 나트륨 크로스카르멜로스	6.0 mg
<249> 옥수수 전분	15.0 mg
<250> 히드록시프로필메틸셀룰로스	2.25 mg
<251> 마그네슘 스테아레이트	3.0 mg

<252> 그의 또다른 측면에 따라, 본 발명은 또한 유효 투여량의 본 발명에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 수화물 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기에 나타낸 병리를 치료하는 방법에 관한 것이다.