(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월25일
(11) 등록번호 10-1547214
(24) 등록일자 2015년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 451/02 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 1/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7006348
(22) 출원일자(국제) 2008년08월26일
심사청구일자 2013년06월21일
(85) 번역문제출일자 2010년03월23일
(65) 공개번호 10-2010-0045524
(43) 공개일자 2010년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/010100
(87) 국제공개번호 WO 2009/029256
국제공개일자 2009년03월05일
(30) 우선권주장
60/966,364 2007년08월27일 미국(US)
61/051,065 2008년05월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004089908 A1
WO2004089909 A1

(73) 특허권자
세라밴스 바이오파마 알앤디 아이피, 엘엘씨
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이트웨이 불러바드 901
(72) 발명자
사이토 다이스케 롤랜드
미국 캘리포니아 94010 벌링엄 브로드웨이 애비뉴 1515 아파트먼트 1
롱 대니얼 디
미국 캘리포니아 94114 샌 프란시스코 23rd 스트리트 4358
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트인 8-아자비시클로[3.2.1]옥틸-2-히드록시벤즈아미드 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 R^2, R^7, 및 m은 본 명세서에 정의된 것인, 뮤 오피오이드 수용체에서 안타고니스트인 식(I)의 8-아자비시클로[3.2.1]옥틸-2-히드록시벤즈아미드 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 화합물을 이용하여 뮤 오피오이드 수용체 활성과 관련한 상태를 치료하는 방법, 및 상기 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체를 제공한다.

(72) 발명자

반 다이크 프리실라

미국 캘리포니아 94102 샌 프란시스코 펠 스트리트 550 #5

처치 티모시 제이

미국 캘리포니아 94403 산 마테오 패서디나 드라이브 3913

지앙 란

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 산타 마리아 레인 788

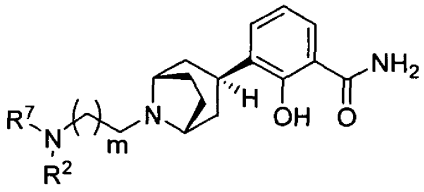
프리맨 브라이언

미국 캘리포니아 92122 샌 디에고 피오레 테라스 5220 아파트먼트 301

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식(I)을 가지며:



(I)

식 중,

R^7은 수소 또는 $-CH_2-R^1$이고;

R^1은 C_{4-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-12}시클로알킬 및 페닐은 각각 선택적으로 1개 또는 2개의 할로(halo)로 치환되며;

R^2는 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^6$, 및 $-C(O)R^8$ 로부터 선택되고;

R^3은 $-OR^a$, $-S(O)_2R^b$, 및 $-C(O)R^c$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^4 및 R^5 은 각각 독립적으로 $-OR^a$ 및 $-S(O)_2R^b$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^6은 C_{1-3} 알킬이고;

R^8은 선택적으로 1개 또는 2개의 할로로 치환된 페닐이고;

R^a는 수소 또는 C_{1-3}알킬이고;

R^b는 C_{1-3}알킬이고;

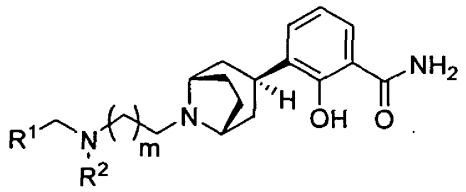
R^c는 수소, C_{1-3}알킬, 및 벤질로부터 선택되며; 및

m은 1 또는 2이고;

R^7 이 수소인 경우, R^2 은 $-C(O)R^8$인 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 식(I)의 화합물은 하기 식(Ia)를 가지며:



(Ia)

식 중,

R^2은 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, 및 $-S(O)_2R^6$로부터 선택되고; 및

R^3, R^4, 및 R^5 은 각각 독립적으로 $-OR^a$ 및 $-S(O)_2R^b$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬인 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 것인 화합물.

청구항 3

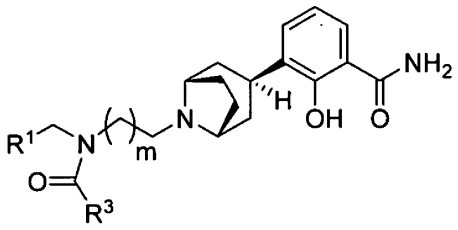
제2항에 있어서, 상기 R^1은 C_{4-6}알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 상기 C_{3-6}시클로알킬은 1개 또는 2개의 플루오로에 의하여 선택적으로 치환된 것인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 R^1은 1-에틸프로필, 터트-부틸, 시클로헥실, 또는 4,4-디플루오로시클로헥실인 것인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 식(Ia)의 화합물은 하기 식(Ic)의 화합물인 것인 화합물:



(Ic)

.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 R^3은 1개 또는 2개의 -OH, 또는 1개의 $-S(O)_2CH_3$ 로 치환된 C_{1-3}알킬인 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 것인 화합물:

3-엔도-(8-{2-[((S)-2,3-디히드록시프로피오닐-(2-에틸부틸)-아미노]에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-2-[(2-에틸부틸)-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸-8-아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-2-[(2-에틸부틸)-(2-메탄술포닐아세틸)아미노]에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)-(2-히드록시아세틸)-아미노]에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-2-[(2,2-디메틸프로필)-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-{2-[((S)-2,3-디히드록시프로피오닐)-(2,2-디메틸프로필)아미노]에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-{2-[시클로헥실메틸-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)-((S)-2,3-디히드록시-1-옥소-프로필)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드;

3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)-(2-메탄술포닐아세틸)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드; 및

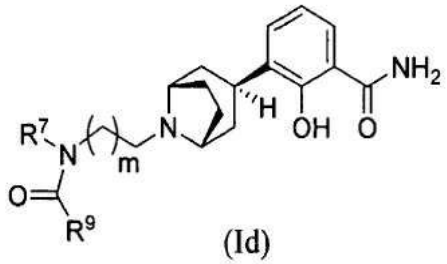
이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 오피오이드-유발 장기능장애(opioid-induced bowel dysfunction) 또는 수술 후 장폐색증(post-operative ileus)의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9

하기 식(Id)을 가지며,



(Id)

식 중,

R^7은 수소 또는-CH_2-R^1이고;

R^1은 C_{4-10}알킬, C_{3-12}시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-12}시클로알킬 및 페닐은 각각 1개 또는 2개의 할로로 선택적으로 치환되며;

R^9은 R^3 또는 R^8이고;

R^3은 -OR^a, -$S(O)_2R^b$, 및 -$C(O)R^C$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^8은 선택적으로 1개 또는 2개의 할로로 치환된 페닐이고;

R^a는 수소 또는 C_{1-3}알킬이고;

R^b는 C_{1-3}알킬이고;

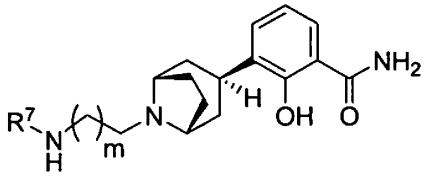
R^c는 수소, C_{1-3}알킬, 및 벤질로부터 선택되고; 및

m은 1 또는 2이고;

R^7이 수소일 때, R^2는 $-C(O)R^8$인 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,

상기 방법은

(a) 하기 식(II)의 화합물을



(II)

R^{9a}는 R^3, R^3의 보호된 형태, 또는 R^8이고, 및 L은 할로 또는 -OH인 것인 식 $R^{9a}C(O)$-L의 화합물과 반응시키는 단계; 및

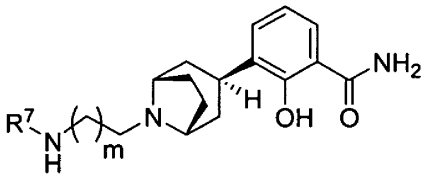
(b) R^{9a}가 R^3의 보호된 형태인 경우, 상기 반응의 산물을 탈보호시켜 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 R^7은 $-CH_2-R^1$ 이고, 상기 R^9은 R^3이고, 및 상기 R^{9a}는 R^3 또는 R^3의 보호된 형태인 것인 방법.

청구항 11

하기 식(II)을 가지며:



(II)

식 중,

R^7은 수소 또는$-CH_2-R^1$이고;

R^1은 C_{4-10} 알킬, C_{3-12}시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-12}시클로알킬 및 페닐은 각각 선택적으로 1개 또는 2개의 할로로 치환되며; 및

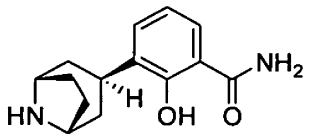
m은 1 또는 2인 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 R^7 은 $-CH_2-R^1$인 것인 화합물.

청구항 13

하기 식(IV)의 화합물:



(IV)

.

청구항 14

치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 15

뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트에 의한 치료로 개선되는 포유동물의 질병 또는 의학적 상태의 치료에 있어 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물로서, 상기 질병 또는 상태는 오피오이드-유발 장 기능 장애(opioid-induced bowel dysfunction) 또는 수술 후 장폐색증(post-operative ileus)인 것인 화합물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트로서 유용한 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 상기 화합물들을 이용하여 뮤 오피오이드 수용체 활성에 의해 매개되는 의학적 상태를 치료 또는 개선하는 방법, 및 상기 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 일반적으로 내부의 오피오이드가 위장관 생리 기능에 있어 복합적 역할을 수행하는 것으로 이해된다. 오피오이

드 수용체는, 중추신경계, 및 위장관(GI)을 포함하는 말초 영역 모두에서, 즉 신체 전체에서 발현된다.

[0003] 모르핀이 전형적인 예인, 오피오이드 수용체에서 아고니스트로서 기능하는 화합물이 중등도 내지 중증의 통증의 치료를 위한 진통 요법의 주축이다. 불행하게도, 오피오이드 진통제의 사용은 오피오이드-유발 장 기능장애(opioid-induced bowel dysfunction :OBD)로 통칭되는, 위장관에 대한 유해한 효과와 종종 연관된다. OBD는 변비, 감소된 위 배출, 복부의 통증 및 불쾌감, 복부 팽만감(bloating), 구역, 및 위식도역류 같은 증상들을 포함한다. 중추 및 말초의 오피오이드 수용체 모두 오피오이드 사용 후에 위장관 이동의 지연에 관여할 것으로 보인다. 그러나 위장관에 있는 말초 오피오이드 수용체들이 오피오이드가 위장관 기능에 미치는 유해한 효과에 주된 책임이 있다는 증거가 있다.

[0004] 오피오이드의 부작용은 주로 말초 수용체에 의해 매개되는 것인 반면 진통은 그 기원이 중추적이므로, 말초신경 선택적 안타고니스트(peripherally selective antagonist)는 진통의 유익한 중추적 효과를 방해하거나, 또는 약물중단에 따른 중추신경계 금단 증상을 촉발시키지 않으면서 원하지 않는 위장관 관련 부작용을 잠재적으로 막을 수 있을 것이다.

[0005] 뮤(mu), 델타(delta), 및 카파(kappa)로 표시되는, 세 가지 주요 오피오이드 수용체 아형(subtype)들 중에서 가장 임상적으로 많이 사용되는 오피오이드 진통제는, 뮤 오피오이드 수용체를 통해 작용하여 진통효과를 발휘하고 위장관 운동성을 변경시키는 것으로 생각된다. 따라서 말초신경 선택적 뮤 오피오이드 안타고니스트는 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 바람직한 작용제(agent)는 인 비트로에서 뮤 오피오이드 수용체로의 유의성 있는 결합을 보이고 위장관 동물 모델에서 인 비보 활성을 가질 것이다.

[0006] 수술 후 장폐색증(Postoperative ileus: POI)은 복부수술 또는 다른 수술 후에 발생하는, 위장관의 운동성이 감소 되는 질환이다. POI의 증상은 OBD의 증상과 비슷하다. 더욱이, 외과 환자들은 종종 수술 중 및 후에 오피오이드 진통제로 치료받기 때문에, POI의 지속이 오피오이드 사용과 관련한 감소된 GI 운동성에 의해 악화될 수 있다. 따라서 OBD를 치료하는데 유용한 뮤 오피오이드 안타고니스트는 POI의 치료에 있어서도 유익할 것으로 기대된다.

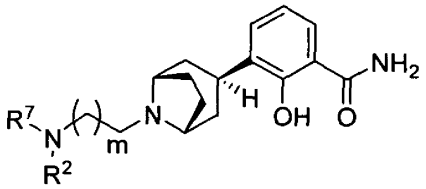
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] **발명의 요약**

[0008] 본 발명은 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트 활성을 갖는 신규한 화합물을 제공한다.

[0009] 그에 따라, 본 발명은 하기 식(I)을 가지며:



(I)

[0010]

[0011] 식 중,

[0012] R^7은 수소 또는 $-CH_2-R^1$이고;

[0013] R^1은 C_{4-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-12}시클로알킬 및 페닐은 각각 선택적으로 1개 또는 2개의 할로(halo)로 치환되며;

[0014] R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^6$, 및 $-C(O)R^8$ 로부터 선택되고;

[0015] R^3은 $-OR^a$,$-S(O)_2R^b$, 및 $-C(O)R^C$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0016] R^4 및 R^5 은 각각 독립적으로 $-OR^a$ 및 $-S(O)_2R^b$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0017] R^6 은 C_{1-3} 알킬이고;

[0018] R^8은 선택적으로 1개 또는 2개의 할로(halo)로 치환된 페닐이고;

[0019] R^a은 수소 또는 C_{1-3}알킬이고;

[0020] R^b은 C_{1-3}알킬이고;

[0021] R^c는 수소, C_{1-3}알킬, 및 벤질로부터 선택되고; 및

[0022] m은 1 또는 2이고;

[0023] R^7 이 수소인 경우, R^2 은 $-C(O)R^8$인 것인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0024] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0025] 본 발명은 또한 뮤 오피오이드 수용체 활성과 연관된 질병 또는 상태, 예를 들면, 오피오이드-유발 장 기능장애 및 수술 후 장폐색증과 같은 위장관의 운동성 감소 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 본 발명의 화합물은 연구 도구, 즉 생물학적 시스템 또는 샘플을 연구하거나 또는 다른 화학 화합물의 활성을 연구하기 위한 연구 도구로도 사용될 수 있다. 그에 따라, 본 발명의 방법의 또 다른 양태(aspect)에서는, 본 발명은 생물학적 시스템이나 샘플을 연구하거나 또는 뮤 오피오이드 수용체 활성을 가진 새로운 화합물들을 발견하기 위한 연구 도구로서 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이나 그의 용매화합물을 이용하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 생물학적 시스템이나 샘플과 본 발명의 화합물을 접촉시키는 단계 및 상기 화합물에 의해 유발된 상기 생물학적 시스템이나 샘플에 대한 효과를 결정하는 단계를 포함한다.

[0027] 분리된 별개의 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 유용한, 합성 방법 및 본 명세서에 기술된 중간체를 또한 제공한다.

[0028] 본 발명은 또한 의학적 치료에 이용하기 위한 본 명세서에 기술된 것과 같은 본 발명의 화합물, 및 포유동물에서 뮤 오피오이드 수용체 활성과 관련된 질병 또는 상태, 예를 들면 위장관의 운동성 감소 질환을 치료하기 위한 제제(formulation) 또는 약제의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0029] **발명의 상세한 설명**

[0030] 본 발명은 식(I)의 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화합물을 제공한다. 하기의 치환체들 및 값들은 본 발명의 다양한 실시 형태의 대표적 예를 제공하는 것으로 의도된다. 이 대표값들은 그와 같은 실시 형태들을 더 구체화하기 위한 것이고 다른 값들을 배제하거나 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0031] 특정 실시 형태에서, R^7은 수소 또는 $-CH_2-R^1$ 이다.

[0032] 또 다른 실시 형태에서, R^7은 수소이다.

[0033] 특정 실시 형태에서, R^7은 $-CH_2-R^1$이고, 상기에서 R^1은 C_{4-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-12}시클로알킬 및 페닐은 각각 선택적으로 1개 또는 2개의 할로로 치환된다.

[0034] 또 다른 특정한 실시 형태에서, R^7은 $-CH_2-R^1$이고, 상기에서 R^1은 C_{4-6}알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-6}시클로알킬 및 페닐은 각각 1개 또는 2개의 플루오로로 선택적으로 치환된다.

[0035] 다른 특정 실시 형태에서, R^7은 $-CH_2-R^1$이고, 상기에서 R^1은 C_{4-6}알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 상기 C_{3-6}시클로알

킬은 1개 또는 2개의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 이 실시 형태에서 대표적인 R^1기는 1-에틸프로필, 터트-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 4,4-디플루오로시클로헥실, 4-플루오로시클로헥실, 2,4-디플루오로페닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, R^7은 $-CH_2-R^1$이고, 상기에서 R^1은 1-에틸프로필, 터트-부틸, 시클로헥실, 또는 4,4-디플루오로시클로헥실이다.

[0036] 특정 실시 형태에서, R^2는 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, $-S(O)_2R^6$, 및 $-C(O)R^8$ 에서 선택된다.

[0037] 또 다른 실시 형태에서, R^2는 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, 및 $-S(O)_2R^6$에서 선택된다.

[0038] 또 다른 실시 형태에서, R^2는 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, 및 $-S(O)_2R^6$에서 선택된다.

[0039] 특정 실시 형태에서, R^2 는 $-C(O)R^3$이고, 상기에서 R^3은 $-OR^a$,$-S(O)_2R^b$, 및 $-C(O)R^C$에서 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0040] 특정 실시 형태에서, R^2 는 $-C(O)R^3$이고, 상기에서 R^3은 $-OR^a$ 및 $-S(O)_2R^b$에서 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, R^2 는 $-C(O)R^3$이고, 상기에서 R^3은 1개 또는 2개의 -OH, 또는 1개의 $-S(O)_2CH_3$ 로 치환된 C_{1-3}알킬이다. 이 실시 형태에서 대표적인 R^2는 $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH(OH)CH_2OH$, 및 $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ 을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또 다른 실시 형태에서, R^2 는 $-C(O)R^3$이고, 상기에서 R^3은 $-C(O)R^C$ 로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0041] 또 다른 특정 실시 형태에서, R^2는 $-C(O)R^8$이고, 상기에서 R^8은 플루오로 및 클로로로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이다.

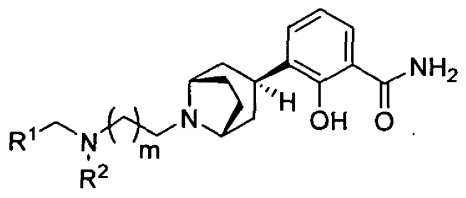
[0042] 특정 실시 형태에서, R^a는 수소 또는 C_{1-3}알킬이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, R^a은 수소 또는 메틸이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, R^a은 수소이다.

[0043] 특정 실시 형태에서, R^b는 C_{1-3}알킬이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, R^b는 메틸이다.

[0044] 특정 실시 형태에서, R^c는 수소, C_{1-3}알킬, 또는 벤질이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, R^c는 수소 또는 벤질이다.

[0045] 특정 실시 형태에서 , m은 1 또는 2 이다. 또 다른 특정 실시 형태에서, m 은 1 이다.

[0046] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 하기 식(Ia)를 가지며:



(Ia)

[0047]

[0048] 식 중,

[0049] R^1은 C_{4-10} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 C_{3-12}시클로알킬 및 페닐은 각각 선택적으로 1개 또는 2개의 할로로 치환되며;

[0050] R^2은 $-C(O)R^3$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)OR^5$, 및 $-S(O)_2R^6$로부터 선택되고;

[0051] R^3, R^4, 및 R^5 은 각각 독립적으로 $-OR^a$ 및 $-S(O)_2R^b$로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

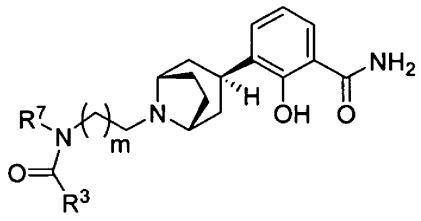
[0052] R^6 은 C_{1-3} 알킬이고;

[0053] R^a은 수소 또는 C_{1-3}알킬이고;

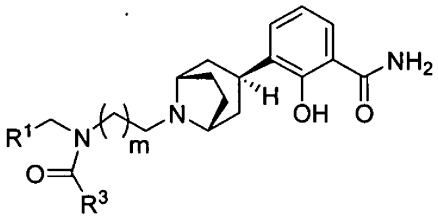
[0054] R^b은 C_{1-3}알킬이고; 및

[0055] m은 1 또는 2;인 것인 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염을 제공한다.

[0056] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 하기 식(Ib) 또는 (Ic)를 가지며:



(Ib)



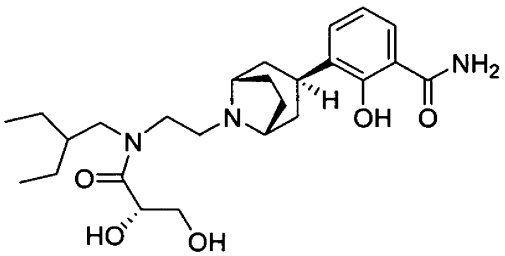
(Ic)

[0057]

[0058] 식 중에서 R^1, R^3, R^7, 및 m은 앞서 정의된 값인 것인 화합물을 제공한다.

[0059] 본 발명은 또한 본 명세서의 실시예 1 내지 26의 화합물을 제공한다.

[0060] 본 명세서에서 사용된 화합물 명명법이 실시예 1의 화합물에 대해 예시된다:



[0061] 3-엔도-(8-{2-[((S)-2,3-디히드록시프로피오닐)-(2-에틸부틸)-아미노]에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드.

[0062] 대안적으로, AutoNom 소프트웨어(MDL 인포메이션 시스템, GmbH, 프랑크푸르트, 독일)에서 구현된 IUPAC 명명법을 이용하면, 상기 화합물은 3-((1R,3R,5S)-8-{2-[((S)-2,3-디히드록시-프로피오닐)-(2-에틸부틸)아미노]에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드로 표시된다. 따라서, 본 명세서에 사용된 명칭은 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄기에 대한 치환된 페닐기의 엔도 배향이 명백히 표시되어 IUPAC 명명법과 일치한다. 본 발명의 모든 화합물들은 엔도 배향으로 존재한다. 편의를 위하여, 본 명세서에 사용된 용어 "8-아자비시클로옥탄"은 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄을 의미한다.

[0063] 비시클로그룹에 대한 엔도 입체화학에 더하여, 본 발명의 화합물은 치환체 R^1 및 R^3에 하나의 키랄 중심(chiral center)을 포함할 수 있다. 그에 따라, 본 발명은 다른 언급이 없으면 라세미 혼합물, 순수한 입체이성질체, 및 그와 같은 입체이성질체의 입체이성질체-증대(stereoisomer-enriched) 혼합물을 포함한다. 8-아자비시클로옥탄기에 대한 배향(orientation) 및 R^1 및/또는 R^3 치환체의 키랄성을 포함하여, 화합물의 입체화학이 특정되는 경우, 당업자는 조성물 전체로서의 유용성이 다른 이성질체의 존재에 의해 제거되지 않는다면, 다른 언급이 없으면 미량의 다른 입체이성질체가 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다고 이해할 것이다.

[0064] **정의**

[0065] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 기술할 때, 다른 언급이 없다면 하기의 용어들은 하기의 의미를 갖는다.

[0066] 용어 "알킬(alkyl)"은 직쇄형 또는 분지형(branched) 또는 그들의 조합일 수 있는 1가의 포화 탄화수소기를 의미한다. 다른 정의가 없다면, 그와 같은 알킬기는 통상적으로 1개 내지 10개의 탄소원자를 포함한다. 대표적인 알킬기는 그 예로, 메틸, 에틸, n-프로필(n-Pr), 이소프로필(i-Pr), n-부틸(n-Bu), 세크-부틸(sec-butyl), 이소부틸, 터트-부틸, n-펜틸, n-헥실, 2,2-디메틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸부틸, 2,2-디메틸펜틸, 2-프로필펜틸 등을 포함한다.

[0067] 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 단일고리형 또는 다중고리형일 수 있는, 1가의 포화된 또는 부분적으로 포화된 탄소고리기를 의미한다. 다른 정의가 없다면, 그와 같은 시클로알킬그룹은 통상적으로 3개 내지 12개의 탄소원자들을 포함한다. 대표적인 시클로알킬기는 그 예로, 시클로프로필(c-프로필), 시클로부틸(c-부틸), 시클로펜틸(c-펜틸), 시클로헥실(c-헥실), 시클로헵틸(c-헵틸), 시클로옥틸 (c-옥틸), 아다멘틸(adamantyl), 시클로헥세닐(cyclohexenyl) 등을 포함한다.

[0068] 용어 "할로(halo)"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

[0069] 용어 "화합물(compound)"은 합성적으로 제조되었거나 또는 생체 내 신진대사와 같은 다른 임의의 방법을 이용하여 제조된 화합물을 의미한다.

[0070] 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료가 필요한 환자에게 투여되었을 때 치료 효과를 나타내는데 충분한 양을 의미한다.

[0071] 본 명세서에 쓰인 용어 "치료(treatment)"는 포유동물(특히 사람)과 같은 환자의 질병, 질환, 또는 의학적 상태의 치료를 의미하며 하기를 포함한다:

[0072] (a) 질병, 질환 또는 의학적 상태의 발생을 예방하는 것, 즉 환자에 대한 예방적 치료;

[0073] (b) 질병, 질환, 또는 의학적 상태를 개선시키는 것, 즉 다른 치료제의 효과를 반전(counteract)시키는 것을 포함하여 환자의 질병, 질환 또는 의학적 상태를 제거하거나 이의 퇴보를 초래하는 것을 포함한다.;

[0074] (c) 질병, 질환, 또는 의학적 상태를 억제하는 것, 즉 환자의 질병, 질환, 또는 의학적 상태의 진행을 늦추거나 정지시키는 것; 또는

[0075] (d) 환자의 질병, 질환, 또는 의학적 상태의 증상을 완화시키는 것.

[0076] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically-acceptable salt)"은 환자,예를 들면 포유동물에게 투여하는 것이 허용가능한 산이나 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 그와 같은 염은 약제학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산 및 약제학적으로 허용가능한 염기로부터 유래할 수 있다. 통상적으로, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 산으로부터 제조된다.

[0077] 약제학적으로 허용가능한 산으로부터 유래한 염은 아세트산염, 아디프산염, 벤젠술폰산(benzensulfonic)염, 벤조산(benzoic)염, 캄포르술폰산(camphorsulfonic)염, 시트르산(citric)염, 에탄술폰산(ethanesulfonic)염, 퓨마르산(fumaric)염, 글루콘산(gluconic)염, 글루탐산(glutamic)염, 글리콜산(glycolic)염, 히드로브롬산(hydrobromic)염, 염산(hydrochloric)염, 락트산(lactic)염, 말레산(maleic)염, 말산(malic)염, 만델산(mandelic)염, 메탄술폰산(methanesulfonic)염, 뮤신산(mucic)염, 질산(nitric)염, 옥살산(oxalic)염, 판토텐산(pantothenic)염, 포스포르산(phosphoric)염, 숙신산(succinic)염, 황산(sulfuric)염, 타르타르산(tartaric)염, p-톨루엔술폰산(p-toluenesulfonic)염, 크시나포산(xinafoic)(1-히드록시-2-나프토산(1-hydroxy-2-naphthoic acid)염)염, 나프탈렌-1,5-디술폰산(naphthalene-1,5-disulfonic)염 등을 포함한다.

[0078] 용어 "아미노-보호기(amino-protecting group)"는 아미노 질소에서 원하지 않는 반응을 방지하기에 적절한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노-보호기는 포밀; 아실기, 예를 들면 아세틸 및 트리플루오로아세틸과 같은 알카노일기(alkanoyl groups); 터트-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐(9-fluorenylmethoxycarbonyl)(Fmoc)과 같은 아릴메톡시카르보닐기(arylmethoxycarbonyl groups); 벤질(Bn), 트리틸(trityl)(Tr), 및 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸기; 트리메틸실릴(TMS) 및 터트-부틸디메틸실릴(TBDMS)과 같은 실릴기; 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

과제의 해결 수단

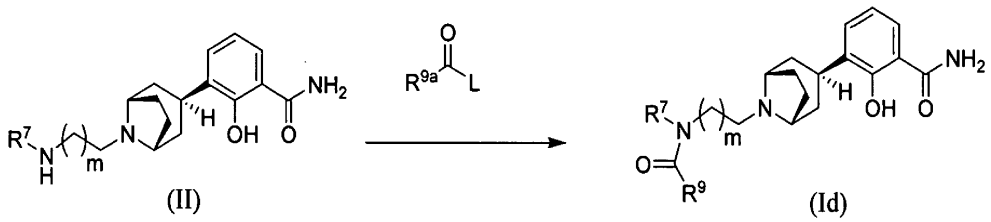
[0079] **일반적인 합성 방법**

[0080] 본 발명의 화합물은 하기의 일반적인 방법 및 절차를 이용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 특정 실시 형태는 하기의 반응식(scheme)에 예시되나, 당업자는 본 발명의 모든 실시 형태들은 본 명세서에 기술된 방법을 이용하거나 당업자에게 알려진 다른 방법, 시약 및 출발 물질을 이용하여서 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 통상적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비율, 용매, 압력 등)이 주어진 경우, 다른 언급이 없는 한 다른 공정 조건들도 이용될 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다. 최적의 반응 조건은 특정 반응물 또는 사용되는 용매에 따라 바뀔 수 있으나, 그러한 조건은 통상적인 최적화 절차에 따라, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0081] 또한, 특정 작용기들에서 원하지 않는 반응이 일어나는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기들이 필요할 수 있다는 것도 당업자들에게 명백할 것이다. 특정한 작용기를 위한 적합한 보호기, 및 보호 및 탈보호를 위한 적합한 조건의 선택은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기들 및 그들의 도입 및 제거가 T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 제3판, Wiley, New York, 1999, 및 그에 인용된 참조문헌에 기술되어 있다.

[0082] 합성의 한 방법에 있어, R^2가 $-C(O)R^3$ 또는 $-C(O)R^8$으로 정의되는 것인 식(Id)의 본 발명의 하기 화합물은 반응식 A에 예시된 바와 같이 제조된다. (하기의 반응식들에서 표시된 치환기들 및 변수들은 다른 언급이 없는 한 앞서 제공된 정의를 갖는다.)

반응식 A



[0083] 반응식 A에서, R^9은 R^3 또는 R^8를 나타내고, R^{9a}는 R^3, R^3의 보호된 형태, 또는 R^8을 나타내고, 및 L은 클로로와 같은 이탈기를 나타내거나, 또는 $R^{9a}C(O)$-L은 카르복실산 또는 카르복실레이트 염을 나타낸다. 예를 들어, R^3이 $-CH_2OH$인 것인 화합물을 제조하기 위해서, 유용한 시약은 R^{9a}이 $-CH_2OC(O)CH_3$ 이고 L은 클로로인 것인 아세트옥시아세틸 클로라이드이다. R^{9a} 가 R^3의 보호된 형태일 때, 상기 반응은 표시되지 않은, 탈보호 단계도 또한 포함한다.

[0084] 반응식 A의 반응을 위한 최적의 반응 조건은 시약 $R^{9a}C(O)$-L의 화학적 특성에 따라 달라질 수 있고, 이는 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들면, L이 클로로와 같은 할로 이탈기일 때, 상기 반응은 통상적으로 중간체(II)를 디클로로메탄과 같은 비활성 희석액 중의 식 $R^{9a}C(O)$-L의 화합물 약 1 당량 내지 약 2 당량과 접촉시키는 것에 의해 수행될 수 있다. 선택적으로, 상기 반응은 염기 존재하에, 예를 들어 약 2 내지 약 6 당량의 염기, 예를 들면 N,N-디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민의 존재 하에서 수행될 수 있다. 적합한 비활성 희석제는 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 테트라히드로퓨란, 디메틸아세트아미드 등을 포함한다. 상기 반응은 통상적으로 약 -50℃에서 약 -30℃의 범위의 온도에서, 약 15분에서 약 16시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

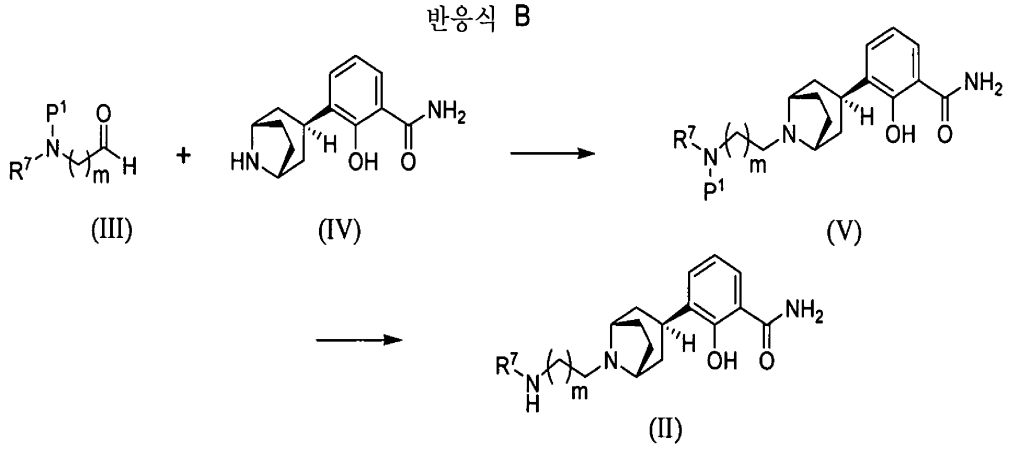
[0085] 상기 시약 $R^{9a}C(O)$-L이 카르복실 산 또는 카르복실레이트 염일 때, 상기 반응은 통상적으로 전술된 바와 같은 비활성 희석제 중에서, 선택적으로 과량의 전술된 바와 같은 염기 존재하에, 약 1 내지 6 당량의 활성화 시약, 예를 들면 N,N-카르보닐 디이미다졸(CDI), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로니움 헥사플루오로포스페이트(HATU) 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC), 존재 하 중간체(II)를 약 1 내지 약 5 당량의 산 $R^{9a}C(O)OH$ 또는 그의 카르복실레이트 염, 예를 들면 $R^{9a}C(O)OLi$를 접촉시키는 것에 의해 수행

된다. 상기 반응은 통상적으로 약 25℃에서 약 100℃ 범위의 온도에서, 약 2시간에서 약 16시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0086] R^2가 -C(O)NHR^4, -C(O)OR^5, 또는 S(O)$_2$R^{6}인 것인 본 발명의 화합물은 R^{9a}C(O)-L 대신에 L'는 할로이탈기를 나타내는 것인 시약 R^4-N=C=O, R^{5}OC(O)-L' 및 R^6-S(O)$_2$-L'을 사용함으로써 비슷한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0087] 식(II)의 중간체를 제조하는 일반적인 과정이 반응식 B에 예시된다. (P^1은 아미노 보호기를 나타낸다.)

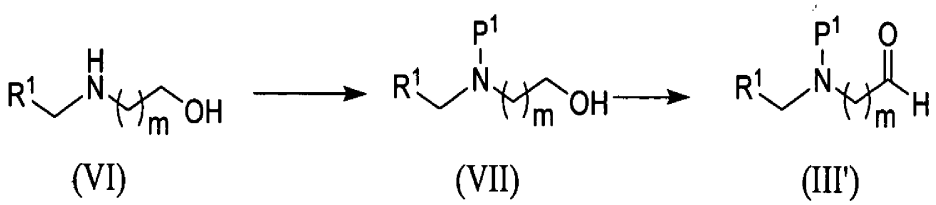
반응식 B



[0088] 반응식 B에서, 중간체(IV)는 알데히드(III)와의 반응에 의해 환원적으로 N-알킬화되어(N-alkylated) 보호된 중간체(V)를 생성한다. 상기 반응은 통상적으로 중간체(IV)를 약 1 내지 약 2 당량의 식(III)의 알데히드와 디클로로메탄과 같은 적당한 비활성 희석제 중에서, 약 0.9 내지 약 2 당량의 환원제의 존재하에 접촉시키는 것에 의해 수행된다. 상기 반응은 통상적으로 약 0℃ 내지 실온 범위의 온도에서 약 30분에서 약 3시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 대표적인 환원제는 소듐 트리아세트옥시보로히드라이드, 소듐 보로히드라이드, 및 소듐 시아노보로히드라이드를 포함한다. 상기 생성물(V)는 통상적인 방법에 의해 분리된다. (V)의 탈보호는 표준적인 방법을 이용한다. 예를 들면, 보호기 P^1가 Boc일 때, (V)는 일반적으로 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리되어 중간체(II)를 생성한다. 보호기가 벤질옥시카르보닐(Cbz)일 때, (V)는 촉매를 이용한 수소화(hydrogenation), 예를 들면 탄소 촉매 상 팔라듐 히드록사이드에 의해 탈보호된다.

[0089] R^7이 -CH$_2$-R^{1}인 식(III')의 중간체를 제조하는 대표적인 과정이 반응식 C에 예시된다:

반응식 C

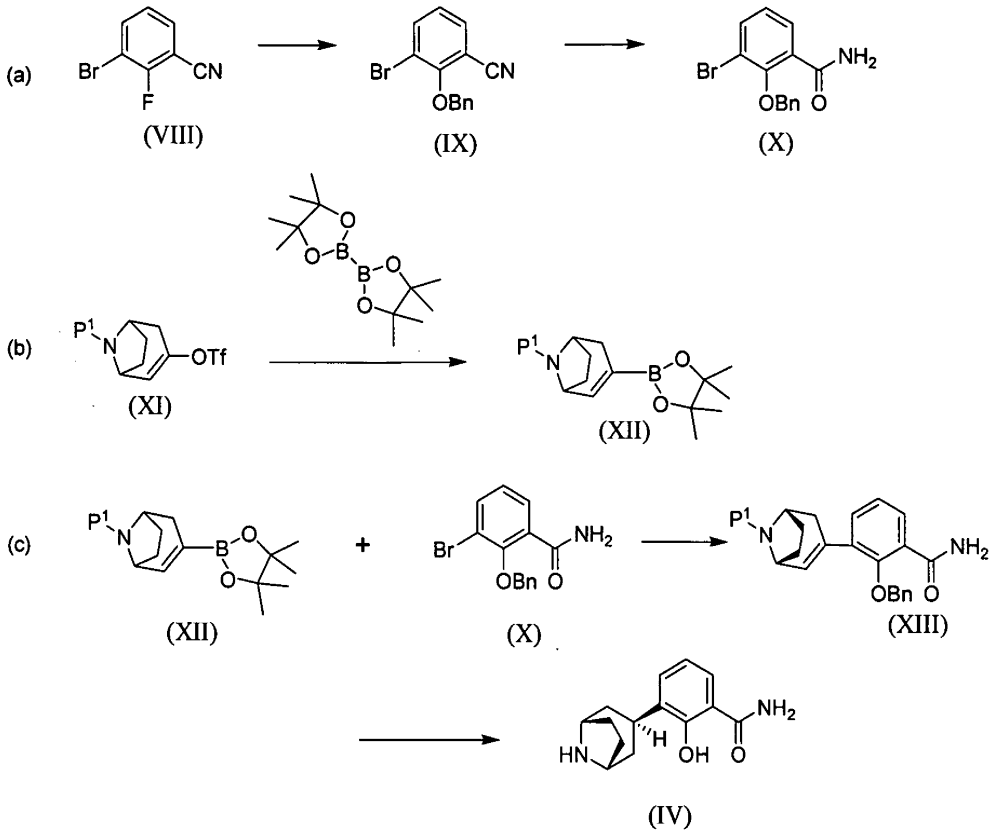


[0090]

[0091] 상기에서, 모든 변수들은 앞서 정의된 값을 갖는다. 먼저, 아미노-보호기가 통상적인 방법으로 중간체(VI)에 첨가되어 중간체(VII)를 생성하고, 상기 중간체(VII)는 예를 들면, 삼산화황 피리듐 복합체(sulfur trioxide pyridium complex) 존재하에 산화되어 식(III')의 중간체를 생성한다.

[0092] 8-아자비시클로옥틸-2-히드록시벤즈아미드 중간체(IV)는 하기의 반응식 D의 (c)단계에서 보여지는 바 같이, 벤질옥시-보로모-벤즈아미드(X)와 비시클릭 비닐 보로네이트(XII)의 스즈키 커플링(Suzuki coupling)에 의해 제조될 수 있다.

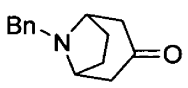
반응식 D



[0093] 벤즈아미드 중간체(X)는 단계(a)에 나와있는 경로에 의해 3-브로모-2-플루오로-벤조니트릴(VIII)로부터 제조될 수 있으며, 상기 경로에서 (VIII)가 벤질 알코올과의 반응에 의해 먼저 Bn은 보호기 벤질기를 나타내는 것인 중간체(IX)로 변환된다. 니트릴(IX)은 그 후 대응하는 아미드로 가수분해되어 중간체(X)를 생성한다. 상기 가수분해 반응은 파킨 촉매(Parkin's catalyst)라고 통칭되는 플라티늄 디알킬포스포나이트 촉매의 존재하에 (IX)를 과량의 물과 접촉시키는 것에 의해 수행될 수 있다. 상기 반응은 통상적으로 환류(reflux) 온도에서 약 2 시간 내지 약 20 시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0094] 비시클릭 비닐 보로네이트(XII)는 단계(b)에 보여지는 것처럼 보호된 비시클로옥텐 중간체(XI)를 비스(피나콜라토)디보론과 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있고, 상기 식(XI)에서 P^1은 통상적으로 Boc 또는 벤질인 아미노-보호기, -OTf는 트리플루오로메탄 술포네이트(보통 트리플레이트)를 나타낸다. 상기 반응은 통상적으로 촉매량의 팔라듐 촉매 및 포스핀 리간드, 예를 들면,[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) ($Pd(dppf)Cl_2$) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (dppf)의 존재하에 (XII)과 약 1 내지 약 1.2당량의 비스(피나콜라토)디보론을 접촉시키는 것에 의해 수행된다. 상기 반응은 통상적으로 약 40 내지 80℃의 온도에서 약 4시간 내지 약 20시간 동안, 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0095] 단계(b)에서 쓰인 P^1 은 벤질인 것인 보호된 비시클로옥텐 중간체 (XI)는 옥타논을 약 1 내지 약 1.5 당량의 N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드) 및 약 1 내지 약 1.5 당량의 염기, 예를 들면 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드와 접촉시키는 것에 의해 하기식의 8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온으로부터 편리하게 제조될 수 있다:



[0096]

[0097] 상기 반응은 통상적으로 약 -20 내지 약 -10℃의 온도에서 약 1시간 반 내지 약 2시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

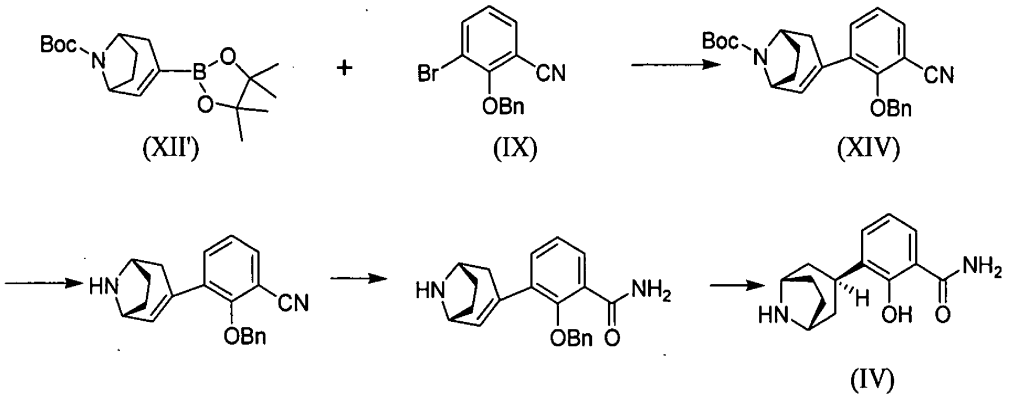
[0098] P^1은 Boc인 것인 중간체(XI)를 제조하기 위해, 상기 벤질로 보호된 옥타논을 디-터트-부틸 디카보네이트(보통 Boc_20)와의 반응 및 촉매에 의한 수소화반응에 의해 먼저 Boc으로 보호된 형태로 번환시킨다. 상기 Boc으로 보호된 옥타논을 그 후,N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드) 및 염기와 전술된 바와 같이 반응시킨다. 상기 Boc 중간체의 반응은 통상적으로 약 -70℃보다 낮은 온도에서, 약 2 내지 약 5시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0099] 마지막으로, 상기 비시클릭 비닐 보로네이트(XII) 및 벤즈아미드 중간체(X)를 결합(counple)시켜 보호된 중간체(XIII)를 생성하고, 상기 중간체(XIII)를 하나 이상의 단계에서 환원시키고 탈보호시켜 8-아자비시클로옥틸-2-히드록시벤즈아미드 중간체 (IV)를 생성한다. 반응은 통상적으로 (XII)를 약 1당량의 중간체(X)와 팔라듐 촉매, 예를 들어, 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)클로라이드 ($PdCl_2(PPh_3)_2$) 존제 하에서 접촉시키는 것에 의해 수행된다. 상기 반응은 통상적으로 환류 온도에서 약 4시간 내지 약 20시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다.

[0100] P^1이 Boc일 때, 통상적으로, Boc 보호기는 트리플루오로아세트산을 이용한 통상적인 처리에 의해 먼저 제거되고 비시클로옥텐은 팔라듐 촉매하의 수소화반응에 의해 동시에 환원되고 탈보호된다. 벤질 보호기가 P^1으로 이용되는 경우, 한 번의 수소화반응으로 이중결합 환원과 두 벤질기의 제거가 이루어질 수 있다.

[0101] Boc으로 보호된 중간체(XII')를 이용하는 중간체(IV)를 제조하는 다른 방법이 반응식 E에 예시된다:

반응식 E

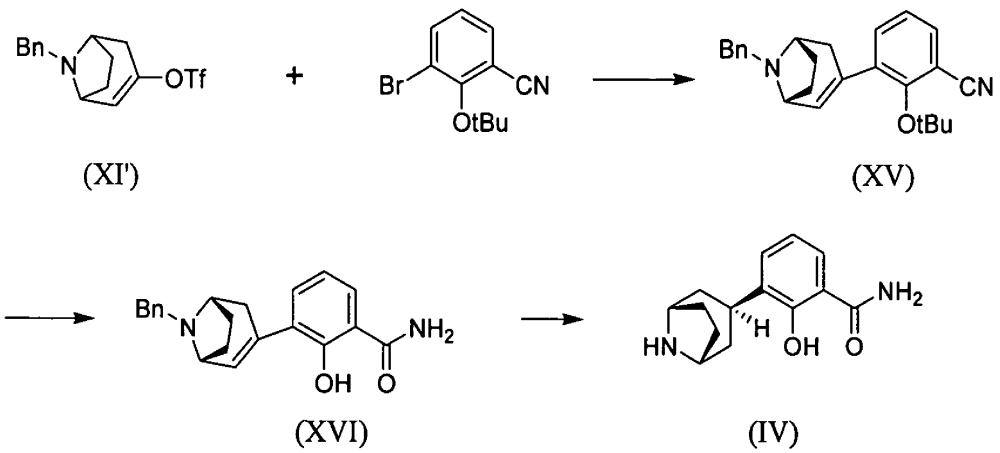


[0102]

[0103] 상기에서 스즈키 커플링과 니트릴의 아미드로의 전환의 순서가 역전된다. 반응식 E에 표시되고, 및 하기의 실시예에 기재된 바와 같이, 2-벤질옥시-3-브로모-벤조니트릴 중간체 (IX)는 비시클릭 보로네이트 (XII')와 결합하여 니트릴 중간체 (XIV)를 형성한다. 후속 단계에서, 상기 Boc기는 니트릴 중간체로부터 탈보호되고, 시아노기가 가수분해되며, 최종적으로 이중결합이 환원되고 벤질 보호기가 제거되어 2-히드록시벤즈아미드 (IV)를 형성한다.

[0104] 중간체(IV)를 제조하는 또 다른 방법이 하기 반응식 F에 예시된다.

반응식 F



[0105] 먼저, 벤질로 보호된 비시클로옥텐 중간체 (XI')가 중간체 (IX)의 부톡시 유사체인 2-부톡시-3-브로모-벤조니트릴과 반응하여 니트릴 중간체 (XV)를 형성한다. 상기 반응은 통상적으로 중간체 (XI')를 테트라히드로퓨란 같은 비활성 희석제 중에서, 약 1 내지 약 1.5 당량의 이소프로필마그네슘 클로라이드 및 전이금속 촉매 존재 하에서 약 1 내지 약 1.5 당량의 2-부톡시-3-브로모-벤조니트릴과 접촉하는 것에 의해 수행된다. 상기 반응은 통상적으로 환류 온도에서 약 1시간 반 내지 약 3시간 동안 또는 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행된다. 중간체 (XV)는 산성 용액에서 환류되어 동시에 시아노기가 아미드로 가수분해되고 터트-부틸 히드록시 보호기가 제거되어 중간체(XVI)가 생성된다. 마지막으로, 단일 단계에서 (XVI)가 팔라듐 촉매 존재하에 동시에 비시클로옥텐을 환원시키고 벤질 아미노 보호기를 제거하는, 약 10 내지 15 당량의 암모늄 포르메이트와의 반응에 의해 벤즈아미드 생성물(IV)로 전환된다.

[0106] 대표적인 본 발명의 화합물 또는 그의 중간체를 제조하기 위한 특정 반응 조건 및 다른 방법에 관한 더 자세한 것은 하기의 실시예에 기재된다.

[0107] 따라서, 방법 실시 형태에서, 본 발명은 식(II)의 화합물을 식 $R^{9a}C(O)$-L의 화합물과 반응시키고, 선택적으로 보호기를 제거하여 식(Id)의 화합물, 또는 그의 염 또는 그의 보호된 유도체를 생성하는 단계를 포함하는 식(Id)의 화합물, 또는 그의 염 또는 그의 보호된 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0108] 추가적인 실시 형태에서, 본 발명은 변수 R^7 및 m이 앞서 개시된 본 발명의 실시 형태에 기재된 값들을 갖는 것인 식(II)의 화합물과 식(IV)의 화합물을 제공한다.

[0109] **약제학적 조성물**

[0110] 본 발명의 8-아자비시클로옥탄-2-히드록시벤즈아미드 화합물은 통상적으로 약제학적 조성물 또는 제제의 형태로 환자들에게 투여된다. 그와 같은 약제학적 조성물은 경구, 직장, 질, 비강, 흡입, 국소(경피를 포함),및 비경구적 투여 방식을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 허용가능한 임의의 투여 경로로 환자에게 투여될 수 있다.

[0111] 따라서, 본 발명의 조성물의 하나의 실시 형태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 선택적으로, 그와 같은 약제학적 조성물들은 필요에 따라 다른 치료제 및/또는 제제화 작용제(formulating agent)를 포함할 수 있다. 조성물을 논의할 때, "본 발명의 화합물(compound of the invention)"은 또한 본 명세서에서 "활성 성분(active agent)"을 의미하는 것일 수 있다. 본 명세서에 사용된, 용어 "본 발명의 화합물"은 식(I)의 화합물, 식(Ia), (Ib), (Ic), 및 (Id)로 구현되는 화합물종을 포함하는 것으로 의도된다. "본 발명의 화합물"은 또한, 다른 언급이 없으면, 본 발명 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화합물을 포함한다.

[0112] 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로 본 발명 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다. 통상적으로, 그와 같은 약제학적 조성물은 활성 성분 약 0.1 내지 약 95 중량%; 바람직하게는 약 5 내지 약 70 중량%; 더 바람직하게는 약 10 내지 약 60 중량%을 포함할 것이다.

[0113] 임의의 통상적인 담체 또는 부형제가 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 특정 담체 또는 부형제, 또는 담체 또는 부형제의 배합을 선택하는 것은 특정환자 또는 의학적 상태의 타입 또는 질병 상태를 치료하기 위해 사용되는 투여방식에 따라 달라질 것이다. 이러한 점에서, 특정한 투여방식을 위한 적절한 약제학적 조성물의 제조는 약제학적 분야의 당업자의 기술 범위 내에 속한다. 또한 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용되는 담체 및 부형제는 상업적으로 입수가능하다. 추가적인 예시로서, 통상적인 제제화 기법이 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제20판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 및 H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 제7판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)에 기재된다.

[0114] 약제학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 대표적인 예는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 미정질 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 그의 유도체; 분말형 트래거컨쓰; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아버터 및 좌제용 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 콩기름과 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 아가; 마그네슘 히드록사이드 및 알루미늄 히드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 발열 물질이 없는(pyrogen-free) 물; 등장성 염수; 링거 용액(Ringer's solution); 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 약제학적 조성물에 사용되는 기타 무독성의 양립가능한(compatible) 물질.

[0115] 약제학적 조성물은 통상적으로 활성 성분을 약제학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 선택적인 성분들과 완전히 및 세심하게 섞거나(mix) 또는 혼합(blend)하는 것에 의해 제조된다. 그 결과 생성된 균일하게 혼합된 혼합물은 통상적인 절차 및 장비를 사용하여 정제, 캡슐, 알약 등으로 성형하거나 충진(loading)될 수 있다.

[0116] 본 발명의 약제학적 조성물은 바람직하게는 단위 투여 제형(unit dosage form)으로 포장된다. 용어 "단위 투여 제형(unit dosage form)"은 환자에게 투여하기에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 즉 각 단위는 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 단위와 조합되어 원하는 치료효과를 생성하도록 계산된 활성 성분의 소정의(predetermined) 함량을 포함한다. 예를 들면, 그와 같은 단위 투여 제형은 캡슐, 정제, 알약 등 또는 비경구 투여에 적절한 단위 포장일 수 있다.

[0117] 한 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적절하다. 경구 투여를 위한 적절한 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 로젠지, 카세제(cachet), 당의정(dragees), 분말, 과립의 제형이거나; 또는 수성(aqueous) 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 액체 에멀젼; 또는 엘릭시르 또는 시럽; 등이 될 수 있고; 각각은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물의 소정의 함량을 포함한다.

[0118] 고체 투여 제형(즉, 캡슐, 정제, 알약 등)으로 경구 투여를 목적으로 할 때, 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로 활성 성분, 및 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이다. 선택적으로 또는 대안적으로, 그와 같은 고체 투여 제형은 또한 다음을 포함할 수 있다.: 전분, 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산과 같은 충진제 또는 증량제; 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈 및/또는 아카시아와 같은 결합제; 글리세롤과 같은 습윤제; 아가-아가(agar-agar), 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트, 및/또는 소듐 카보네이트와 같은 붕해제; 파라핀과 같은 용액 지연제(solution retarding agent); 4차 암모늄 화합물 같은 흡수 촉진제; 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 보습제; 카올린 및/또는 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제; 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및/또는 그들의 혼합물과 같은 윤활제; 착색제; 및 완충제.

[0119] 방출제, 보습제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 방부제 및 항산화제도 본 발명의 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다.: 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 비술페이트, 소듐 메타비술페이트, 소듐 술파이트 등과 같은 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속-킬레이트화제. 정제, 캡슐, 알약 등을 위한 코팅제는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 코폴리머, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네

이트 등과 같은 장용 제피에 사용되는 코팅제를 포함한다.

[0120] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 예를 들면, 다양한 비율의 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스; 또는 그 밖의 폴리머 매트릭스, 리포좀 및/또는 미세구(microsphere)를 사용하여 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 선택적으로 유백제(opacifying agent)를 포함할 수 있고, 위장관의 특정 부분에서만, 또는 그 부위에서 우선적으로, 선택적으로 지연된 방식으로, 활성 성분을 방출하도록 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩(embedding) 조성물의 예는 폴리머성 물질과 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절하다면 하나 이상의 상기 기술된 부형제와 함께, 마이크로-캡슐화된 제형으로 존재할 수 있다.

[0121] 경구 투여를 위한 적절한 액체 투여 제형은, 예를 들면, 약제학적으로-허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함한다. 액체 투여 제형은 통상적으로 활성성분 및 물 또는 그 밖의 용매와 같은 비활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 발아유, 올리브유, 캐스터오일 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물과 같은 가용화제 및 유화제를 포함한다. 현탁액은, 활성 성분뿐만 아니라, 예를 들면 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거컨스 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0122] 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로(예를 들면, 정맥 내, 피하, 근육 내 또는 복막 내 주사에 의해) 투여될 수 있다. 비경구적 투여를 위해, 활성 성분은 통상적으로 비경구적 투여를 위한 적절한 비히클(vehicle), 예를 들면 멸균된 수 용액, 식염수, 프로필렌 글리콜과 같은 저 분자량의 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성(vegetable) 오일, 젤라틴, 에틸 올리에이트와 같은 지방산 에스테르 등과 함께 혼합된다. 비경구적 제제는 또한 하나 이상의 항산화제, 용해화제, 안정화제, 방부제, 보습제, 유화제, 완충제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 이 제제들은 멸균된 주입가능한 매질, 멸균화제, 여과, 방사선 조사, 또는 열을 사용하여 멸균될 수 있다.

[0123] 대안적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 흡입에 의한 투여용으로 제제화된다. 흡입에 의해 투여되기 위한 적절한 약제학적 조성물은 통상적으로 에어로졸(aerosol) 또는 분말의 제형일 것이다. 그와 같은 조성물은 일반적으로 정량 흡입기, 건조 분말 흡입기, 네뷸라이저 또는 유사한 전달 장치와 같은 잘-알려진 전달 장치를 사용하여 투여된다.

[0124] 가압된 용기를 사용한 흡입에 의해 투여될 때, 본 발명의 약제학적 조성물은 통상적으로 활성 성분, 및 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 그 밖의 적절한 가스와 같은 적절한 분사제를 포함할 것이다. 또한, 상기 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 분말 흡입기에 사용하기 적절한 분말을 포함하는 캡슐이나 카트리지(예를 들면, 젤라틴으로 부터 제조된 카트리지)의 제형일 수 있다. 적절한 분말 기재(base)는 예를 들면 락토오스 또는 전분을 포함한다.

[0125] 본 발명의 화합물은 또한 알려진 경피적 전달 시스템 및 부형제를 사용하여 경피적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 활성 성분은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 아자시클로알칸-2-온 등과 같은 침투 개선제와 혼합될 수 있고, 패치나 비슷한 전달 시스템에 내포될 수 있다. 바람직하다면, 겔화제(gelling agent), 유화제 및 완충제를 포함하는 추가적인 부형제가 그와 같은 경피 조성물에 사용될 수 있다.

[0126] 바람직하다면, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 치료제(therapeutic agent)들과 배합되어 투여될 수 있다. 이 구체예에서, 본 발명의 화합물은 물리적으로 다른 치료제와 혼합되어 두 작용제를 모두 포함하는 조성물을 형성하거나 또는 각각의 작용제가 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 별개의 분리된 조성물 안에 존재한다.

[0127] 예를 들면, 통상적인 방법과 장비를 사용하여 식 I의 화합물은 제2 치료제(second therapeutic agent)와 조합되어 식I의 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 조성물을 형성한다. 또한, 상기 치료제는 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 식 I의 화합물, 제2 치료제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 형성할 수 있다. 이 구체예에서, 상기 조성물의 구성성분은 통상적으로 섞이거나 혼합되어 물리적 혼합물을 생성한다. 상기 물리적 혼합물은 그 후 본 명세서에 기술된 경로를 이용하여 치료적 유효량으로 투여된다. 대안적으로, 치료제는 환자에게 투여되기 전에 분리되어 별개로 존재할 수 있다. 이 구체예에서, 상기 치료제는 투여 전에 물리적으로 같이 혼합되지 않으나 동시에 투여되거나, 별개의 시점에 별개의 조성물로서 투여된다. 그와

같은 조성물은 분리되어 포장되거나 또는 키트(kit)로서 같이 포장될 수 있다. 키트에 들어 있는 두 가지 치료제는 동일한 투여경로 또는 상이한 투여경로로 투여될 수 있다.

[0128] 본 발명의 조성물과 양립 가능한 임의의 치료제가 제2 치료제로 사용될 수 있다. 특히, 뮤 오피오이드 수용체 안타고니즘 외의 메카니즘을 통한 위장운동촉진제가 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, 티가세로드(tegaserod), 렌자프라이드(renzapride), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프라이드(prucalopride), 1-이소프로필-1H-인다졸-3-카르복실산 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-아세틸피페라진-1-일)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일}아미드, 1-이소프로필-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-히드록시-3-(메탄술포닐-메틸-아미노)프로필]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일}아미드, 및 4-(4-{[(2-이소프로필-1H-벤조이미다졸-4-카르보닐)아미노]메틸}-피페리딘-1-일메틸)피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르 및 그의 약제학적으로-허용가능한 염과 같은 5-HT_4 수용체 아고니스트가 제 2치료제로 사용될 수 있다.

[0129] 추가적인 유용한 위장운동촉진제 및 그 밖의 위장관 질환을 위한 성분은 5-HT_3 수용체 아고니스트 (예를 들면, 푸모세트래그(pumosetrag)), 5-HT_{1A} 수용체 안타고니스트 (예를 들면, AGI 001), 알파-2-델타 리간드 (예를 들면, PD-217014), 클로라이드 채널 개방제(chloride channel openers) (예를 들면, 루비프로스톤(lubiprostone)), 도파민 안타고니스트 (예를 들면, 이토프라이드(itopride), 메타클로프라마이드(metaclopramide), 돔페리돈(domperidone)), GABA-B 아고니스트 (예를 들면, 바클로펜(baclofen), AGI 006), 카파 오피오이드 아고니스트 (예를 들면, 아시마돌린(asimadoline)), 무스카린 M_1 및 M_2 안타고니스트 (예를 들면, 아코티아미드(acotiamide)), 모틸린 아고니스트 (예를 들면, 미템시날(mitemcinal)), 구아닐레이트 사이클라제 활성화제(guanylate cyclase activators) (예를 들면, MD-1100) 및 그렐린 아고니스트 (예를 들면, Tzp 101, RC 1139)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0130] 또한, 본 발명의 화합물은 오피오이드 치료제와 배합될 수 있다. 그와 같은 오피오이드 성분은 모르핀, 페티딘, 코데인, 디히드로코데인, 옥시콘틴, 옥시코돈, 히드로코돈, 수펜타닐, 펜타닐, 레미펜타닐, 부프레노르핀, 메타돈, 및 헤로인을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0131] 그와 같은 치료제의 다수의 추가적인 예들은 당해 기술 분야에 공지되어 있고 그와 같은 공개된 치료제는 본 발명의 화합물과 배합되어 사용될 수 있다. 포함된 경우, 2차 작용제(secondary agent)는 치료적 유효량, 즉 본 발명의 화합물과 병용 투여되었을 때 치료적으로 유익한 효과를 생성하는 양으로 존재한다. 본 발명의 화합물과 배합되어 투여되는 다른 치료제의 적절한 투여량은 통상적으로 약 0.05 ㎍/일 내지 약 100 mg/일의 범위이다.

[0132] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 선택적으로 전술된 바와 같이 제2 치료제를 포함한다.

[0133] 다음 실시예들은 대표적인 본 발명의 약제학적 조성물을 예시한다:

[0134] **제제예 A: 경구 투여를 위한 경질 젤라틴 캡슐**

[0135] 본 발명의 화합물(50 g), 스프레이-건조된 락토오스 (200 g) 및 마그네슘 스테아레이트(10g)를 완전히 혼합(blend)한다. 그 결과 생성된 조성물을 경질 젤라틴 캡슐에 충진한다(캡슐 당 조성물 260 mg).

[0136] **제제예 B: 경구 투여를 위한 경질 젤라틴 캡슐**

[0137] 본 발명의 화합물 (20 mg), 전분 (89 mg), 미정질 셀룰로오스 (89 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (2 mg)를 완전히 혼합하고 45번 메쉬 U.S.체(sieve)를 통해 통과시킨다. 그 결과 생성된 조성물을 경질 젤라틴 캡슐에 충진한다(캡슐 당 조성물 200 mg).

[0138] **제제예 C: 경구 투여를 위한 젤라틴 캡슐**

[0139] 본 발명의 화합물 (10 mg), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트 (50 mg), 및 전분 분말 (250 mg)을 완전히 혼합한 후 젤라틴 캡슐에 충진한다(캡슐 당 조성물 310 mg).

[0140] **제제예 D: 경구 투여를 위한 정제**

[0141] 본 발명의 화합물 (5 mg), 전분 (50 mg), 및 미정질 셀룰로오스 (35 mg)를 45번 메쉬 U.S.체를 통해 통과시키고 완전히 섞는다. 폴리비닐피롤리돈 (물 중 10 중량%, 4 mg)의 용액을 수득된 분말과 섞은 후, 이 혼합물을 14번 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 그에 의해 수득된 과립을 50-60℃에서 건조시킨 후 18번 메쉬 U.S.체를 통해 통과시킨다. 그 후, 수득된 과립에,이미 60번 메쉬 U.S.체를 통해 통과시킨 소듐 카르복시메틸 전분 (4.5 mg), 마그네슘 스테아레이트 (0.5 mg) 및 탈크 (1 mg)를 첨가한다. 혼합 후, 혼합물을 타정기에서 압착하여 100 mg

무게의 정제를 수득한다.

[0142] **제제예 E: 경구투여를 위한 정제**

[0143] 본 발명의 화합물 (25 mg), 미정질 셀룰로오스 (400 mg), 퓸드(fumed) 실리콘 디옥사이드 (10 mg), 및 스테아르산 (5 mg)을 완전히 혼합하고 그 후 압착하여 정제를 생성한다(정제 당 조성물 440 mg).

[0144] **제제예 F: 경구 투여를 위한 단일-할선 정제(Single-scored Tablets)**

[0145] 본 발명의 화합물 (15 mg), 옥수수전분 (50 mg), 크로스카르멜로스 소듐 (25 mg), 락토오스 (120 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)를 완전히 혼합하고 압착하여 단일-층 정제를 생성한다. (정제 당 조성물 215 mg).

[0146] **제제예 G: 경구 투여를 위한 현탁액**

[0147] 다음의 성분들을 완전히 섞어 10mL의 현탁액당 활성성분 100 mg을 포함하는 경구 투여용 현탁액을 생성한다.

[0148] 성분	함량
[0149] 본 발명의 화합물	0.1 g
[0150] 푸마르산	0.5 g
[0151] 소듐 클로라이드	2.0 g
[0152] 메틸 파라벤	0.15 g
[0153] 프로필 파라벤	0.05 g
[0154] 과립화 당	25.5 g
[0155] 소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
[0156] 비검 k (Vanderbilt Co.)	1.0 g
[0157] 향미제	0.035 mL
[0158] 착색제	0.5 mg
[0159] 증류수	100 mL까지 채움

[0160] **제제예 H: 건조 분말 조성물**

[0161] 미세화한 본 발명의 화합물(1 mg)을 락토오스 (25 mg)와 혼합하고 젤라틴 흡입 카트리지에 충진한다. 상기 카트리지의 내용물은 분말 흡입기를 사용하여 투여된다.

[0162] **제제예 J: 주사가능한 제제**

[0163] 본 발명의 화합물 (0.1 g)을 0.1 M 소듐 시트레이트 완충용액 (15 mL)과 혼합한다. 그 결과 생성된 용액의 pH를 1 N HCl 수용액 또는 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 6에 맞춘다. 시트레이트 완충액 중의 멸균된 생리 식염수를 첨가하여 전체 부피가 20 mL이 되게 한다.

[0164] 특정한 투여 방식에 적절한 본 발명의 화합물의 어떤 제형이든지(즉, 유리 염기, 약제학적 염, 또는 용매화합물) 전술된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0165] **유용성**

[0166] 본 발명의 8-아자비시클로옥탄 화합물은 뮤 오피오이드 수용체의 안타고니스트 이므로 뮤 오피오이드 수용체에 의해 매개되거나 뮤 오피오이드 수용체 활성과 관련된 의학적 상태, 즉 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트를 이용한 치료에 의해 개선되는 의학적 상태를 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 특히 본 발명의 화합물은 오피오이드 진통제의 사용과 관련된 부작용, 즉 오피오이드-유발 장 기능장애로 통칭되는, 변비, 감소된 위 배출, 복부의 통증, 복부 팽만감(bloating), 구역, 및 위식도역류와 같은 증상을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 본 발명의 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트는 또한 수술 후 장폐색증, 복부 또는 그 밖의 다른 수술 후에 일어나는 위장관의 운동성 감소 질환을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 또한, 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트 화합물은 오피오이드-유발 구역 및 구토를 반전(reverse)시키는데 사용될 수도 있다고 제안되어 왔다. 또한, 중추 신경계 통과(central penetration)를 보이는 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트는 마약, 알코올,

또는 도박에 대한 의존 또는 중독의 치료, 또는 비만의 예방, 치료, 및/또는 개선에 유용할 수 있다.

[0167] 본 발명의 화합물이 동물 모델에서 위장관(GI 관)의 운동성을 증가시키므로 상기 화합물은 사람을 포함한 포유동물에서 감소된 운동성으로부터 기인하는 GI관의 질환을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 그와 같은 GI 운동성 질환은, 예를 들면 만성적인 변비, 변비형 과민성대장증후군(constipation-predominant irritable bowel syndrome :C-IBS), 당뇨성 및 특발성 위마비(diabetic and idiopathic gastroparesis), 및 기능성 소화불량을 포함한다.

[0168] 한 실시 형태에서, 그러므로 본 발명은 약제학적으로-허용가능한 담체 및 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 위장관의 운동성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0169] 위장관의 운동성 감소 질환 또는 뮤 오피오이드 수용체에 의해 매개되는 그 밖의 다른 상태를 치료하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물은 비록 그 밖의 다른 투여 방식이 사용될 수 있지만 통상적으로 1일 1회 투여량 또는 복수 투여량으로 경구적으로 투여될 것이다. 예를 들면, 특히 수술 후 장폐색증을 치료하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있다. 1회당 투여되는 활성 성분의 양 또는 1일 투여되는 총량은 치료 받아야하는 상태, 선택된 투여경로, 투여되는 실질적인 화합물 및 그의 상대적인 활성, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자 증상의 중증도(severity) 등을 포함하는 적절한 사정에 비추어보아 통상적으로 의사에 의해 결정될 것이다.

[0170] 위장관의 운동성 감소 질환 또는 뮤 오피오이드 수용체에 의해 매개되는 그 밖의 다른 질환을 치료하기 위한 적절한 투여량은 약 0.0007 내지 약 1.4 mg/kg/일을 포함하는, 활성성분 약 0.0007 내지 약 20 mg/kg/일의 범위가 될 것이다. 70kg의 보통 사람에 있어, 이것은 1일 약 0.05 내지 약 100mg의 활성 성분에 해당하는 것이다.

[0171] 본 발명의 한 실시 형태에서 본 발명의 화합물은 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하는데 사용된다. 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하는데 사용되었을 때, 본 발명의 화합물은 통상적으로 1일 단일 투여량 또는 1일 복수회의 투여량으로 경구적으로 투여될 것이다. 바람직하게는, 오피오이드-유발 장 기능장애를 치료하기 위한 투여량은 1일 약 0.05 내지 약 100 mg의 범위가 될 것이다.

[0172] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 수술 후 장폐색증을 치료하는데 사용된다. 수술 후 장폐색증을 치료하기 위해 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 통상적으로 1일 단일 투여량 또는 1일 복수회의 투여량으로 경구로 또는 정맥 내로 투여될 것이다. 바람직하게는, 수술 후 장폐색증을 치료하기 위한 투여량은 1일 약 0.05 내지 약 100 mg의 범위가 될 것이다.

[0173] 본 발명은 또한 뮤 오피오이드 수용체 활성과 관련한 질병 또는 상태를 가진 포유동물을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0174] 전술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트이다. 따라서 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유 동물에서 뮤 오피오이드 수용체를 길항(antagonize)시키는 방법을 제공한다.

[0175] 본 발명의 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트들은 선택적으로 또 다른 치료제 또는 치료제들, 특히 비-뮤 오피오이드(non-mu opioid) 메카니즘을 통해 작용하는 위장운동촉진제와 배합되어 투여된다. 그에 따라 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 또 다른 위장운동촉진제의 치료적 유효량을 더 포함한다.

[0176] 또한, 본 발명의 상기 화합물들은 뮤 오피오이드 수용체를 갖는 생물학적 시스템 또는 샘플을 조사하거나 연구하거나, 또는 뮤 오피오이드 수용체 활성을 갖는 새로운 화합물을 발견하기 위한 연구 도구로서 또한 유용하다. 뮤 오피오이드 수용체를 갖는 임의의 적절한 생물학적 시스템 또는 샘플이, 인 비트로(in vitro) 또는 인 비보(in vivo)에서 수행될 수 있는 그와 같은 연구에서 사용될 수 있을 것이다. 상기 연구에 적합한 대표적인 생물학적 시스템 또는 샘플은 세포, 세포 추출물 (cellular extract), 원형질 막(plasma membrane), 조직 샘플, 포유동물(예를 들면, 생쥐(mice), 쥐(rat), 기니어 피그, 토끼, 개, 돼지 등)등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 뮤 오피오이드 수용체를 포함하는 생물학적 시스템 또는 샘플을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것의 효과는 방사능리간드 결합 분석(radioligand binding assay) 및 본 명세서에 기술된 기능적 분석(functional assay) 또는 당해 분야에서 공지된 다른 기능적 분석과 같은 통상적인 절차 및 장치를 이용하여 결정된다. 그와 같은 기능적 분석은, 리간드-매개 세포내 시클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)의 변화, 리간드-매개 효소 아데닐일 시클라제의 활성 변화, 수용체에 의해 촉매된 GTP 유사체의 GDP 유사체와의 교환을 통한, 리간드 매개

[^{35}S]GTPγS(구아노신 5'-O-(γ-티오)트리포스페이트) 또는 GTP-Eu와 같은 구아노신 트리포스페이트 유사체의 분리된 막으로의 통합에 있어서의 변화, 및 리간드-매개 유리 세포내 칼슘 이온의 변화를 포함한다. 상기 연구를 위한 본 발명의 화합물의 적절한 농도는 통상적으로 약 1 나노몰(nanomolar) 내지 약 500 나노몰의 범위이다.

[0177] 본 발명의 화합물을 뮤 오피오이드 수용체 활성을 갖는 새로운 화합물을 발견하기 위한 연구 도구로서 사용할 때, 만약 있을 수 있는 뛰어난 결합 또는 기능적 활성을 갖는 시험 화합물을 식별하기 위해 하나의 시험 화합물 또는 시험 화합물들의 군의 결합(binding) 또는 기능적 데이터가 본 발명의 화합물의 뮤 오피오이드 수용체 결합 또는 기능적 데이터와 비교된다. 본 발명의 이 실시 형태는 별개의 구체예로서, (적절한 분석를 사용한) 비교 데이터의 생성 및 목적 시험 화합물을 식별하기 위한 시험 데이터의 분석을 포함한다.

[0178] 다른 특성들 중에서, 본 발명의 화합물은 뮤 오피오이드 수용체에 대한 강한 결합을 보이고, 및 뮤 수용체 기능적 분석에서 아고니즘(agonism)을 나타내지 않거나 거의 나타내지 않는 것으로 알려졌다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 강력한 뮤 오피오이드 수용체 안타고니스트이다. 또한, 본 발명의 화합물은 동물 모델에서 중추신경계 활성에 비교하여 우세하게 말초 활성을 보였다. 그러므로, 이 화합물들은 진통의 유익한 중추적 효과를 방해하지 않으면서 오피오이드-유발 GI 운동성 감소를 반전시킬 것으로 기대될 수 있다. 이 특성들, 및 본 발명의 화합물의 유용성은 당업자에게 잘 알려진 다양한 인 비트로 및 인 비보 분석를 사용하여 입증될 수 있다. 대표적인 분석들이 하기의 실시예에서 더 자세하게 기술된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0179] **실시예**

[0180] 하기의 합성예 및 생물학적 실시예들은 본 발명을 예시하기 위해 제공되고, 어떤 방법으로도 본 발명 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 하기의 실시예에서, 다음의 약어는 다른 언급이 없는 한 다음의 의미를 가진다. 아래 정의되지 않은 약어는 일반적으로 허용되는 의미를 가진다.

[0181] AcOH = 아세트산 (acetic acid)

[0182] Boc = 터트-부톡시카르보닐 (tert-butoxycarbonyl)

[0183] $(Boc)_2O$ = 디-터트-부틸 디카보네이트 (di-tert-butyl dicarbonate)

[0184] DCM = 디클로로메탄 (dichloromethane)

[0185] DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민 (N,N-diisopropylethylamine)

[0186] DMF = N,N-디메틸포름아미드 (N,N-dimethylformamide)

[0187] DMSO = 디메틸 술폭시드 (dimethyl sulfoxide)

[0188] EtOAc = 에틸 아세테이트 (ethyl acetate)

[0189] EtOH = 에탄올 (ethanol)

[0190] HATU = N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (N,N,N',N'-tetramethyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate)

[0191] TFA = 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic acid)

[0192] THF = 테트라히드로퓨란 (tetrahydrofuran)

[0193] 시약(2차 아민을 포함) 및 용매는 상업적 공급자(Aldrich, Fluka, Sigma 등)로부터 구매하였고, 부가적인 정제 없이 사용하였다. 다른 언급이 없는 한, 반응은 질소 기체 하에서 수행하였다. 반응 혼합물의 진행은 박층크로마토그래피(TLC), 분석 HPLC (anal. HPLC), 및 질량분석법에 의해 모니터링하였고 이들의 자세한 내용은 하기에서 별도로 반응의 특정 실시예에서 기재된다. 반응 혼합물은 각 반응에서 구체적으로 기술된 대로 워크-업 시켰다; 보통 그들은 추출(extraction), 및 온도-및 용매- 의존 결정화 및 침전과 같은 기타 정제 방법에 의하여 정제하였다. 또한, 반응 혼합물을 제조용(preparative) HPLC에 의해 일반적인 방법으로 정제하였다: 일반적인 프로토콜이 아래 기술되어 있다. 반응 생성물의 특성규명(characterization)은 질량 분석법 및 ^{1}H-NMR 분석법에 의해 일반적인 방법으로 수행되었다. NMR 측정을 위해, 샘플을 중수소화된 용매((CD$_3$OD, CDCl$_3$, or DMSO-d$_6$))에

용해시키고, 표준 관찰 조건 하에서 Varian Gemini 2000 장치(400 MHz)를 이용하여 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 얻었다. 화합물의 질량 분석적 식별은 Applied Biosystems (Foster City, CA) 모델 API 150 EX 장치 또는 Agilent (Palo Alto, CA) 모델 1200 LC/MSD 장치에 의한 전자스프레이 이온화 방법(electrospray ionization method (ESMS))에 수행하였다.

[0194] **제조예 1 : 2-벤질옥시-3-브로모벤조니트릴**

[0195] 0℃에서 DMF (60 mL, 800 mmol)에 현탁된 소듐 히드라이드(1.44 g, 60.0 mmol)를 포함하는 플라스크에 벤질 알코올(6.21 mL, 60.0 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반한 다음 DMF (20 mL)중의 3-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (10.0 g, 50.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 80℃에서 2시간 동안 교반시키고, 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL) 및 물 (150 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(150 mL) 및 염수(brine)(150 mL)로 세척하고, 수집하고, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 조 생성물(crude product)을 에틸 아세테이트:헥산((1:3; 50 mL))에 현탁시켰다. 결과적으로 수득된 현탁액을 1시간 동안 격렬하게 교반시키고, 여과시키고 건조시켰다. 모액을 농축시키고 재 결정화 하였다. 결정들을 모으고 진공하에 건조시켜 표제 화합물(10.3 g)을 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 8.04 (dd, J=I.6, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=I.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.29 (t, J=7.9Hz, 1H), 5.20 (s,1H).

[0196] **제조예 2: 2-벤질옥시-3-브로모벤즈아미드**

[0197] 에탄올 (20 mL, 0.4 mol), 물 (3.2 mL, 0.18 mol) 및 1,4-디옥산 (4 mL, 0.05 mol)에 상기 제조예 1의 생성물 (10.3 g, 0.0357 mol)을 용해시켰다. 히드리도(디메틸포스포니오스산-kP)[히드로겐 비스(디메틸포스피니토-kP)]플라티늄(II) (30 mg, 0.00007 mol)을 첨가시키고 반응 혼합물을 가열하여 밤새 환류시켰다. 상기 고온의 용액에 물 (~25 mL)을 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 생성된 결정을 여과시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 고체를 생성하였다(9.1 g). 최초의 여과액을 ~30 mL가 될 때까지 증발시키고 0℃에서 2시간 동안 냉각시켰다. 생성된 결정을 여과시키고 건조시켜 추가적인 생성물(1.65 g)을 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ (ppm): 7.79 (br, 1H) 7.71 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.29 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.96 (s,1H).

[0198] **제조예 3: 3-트리플루오로메탄술포닐옥시-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실산 터트-부틸 에스테르**

[0199] 3-옥소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 터트-부틸 에스테르(15.8 g, 70.0 mmol) 및 THF (150 mL)의 용액을 -78 ℃ 까지 냉각시킨 후 THF (84 mL)중의 1.0 M 소듐 헥사메틸디실라잔을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, N-페닐비스(트리플루오로메탄-술폰이미드) (25.0 g, 70.0 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 실온까지 가온시키고 1.0 N NaOH (100 mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 약 75 mL의 용매를 증발시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트:헥산 (100 mL: 100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, 추출하고 1.0 N NaOH (2 x 200 mL)으로 세척하였다. 유기층을 포화된 NaCl 용액 (200 mL)으로 세척하였다. 상기 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 및 농축시켜 어두운 오일(dark oil)로서 표제 화합물(18.2 g)을 얻었고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0200] **제조예 4: 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실산 터트-부틸 에스테르**

[0201] 상기 제조예 3의 생성물 (7.65 g, 0.0214 mol)을 1,4-디옥산 (75 mL, 0.96 mol)에 용해시켰다. 반응 혼합물에 비스(피나콜라토)디보론 (5.71 g, 0.0225 mol), 및 포타슘 아세테이트 (6.30 g, 0.0642 mol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센 (0.5 g, 0.8 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 복합체(1:1)(0.5 g, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소로 퍼징(purge)하고 80℃에서 밤새 교반하고, 실온까지 냉각시켰다. 셀라이트(Celite)를 통과시켜 상기 용액을 여과시키고 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중 에틸 아세테이트(5-10%)에 의해 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)에 의해 정제하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.(4.2 g)

[0202] **제조예 5 : 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0203] a. 3-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-벤질옥시벤즈아미드 (A) 및 3-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-

2-엔-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 (B)

[0204] 2-벤질옥시-3-브로모벤즈아미드 (1.60 g, 5.23 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실산 터트-부틸 에스테르 (1.75 g, 5.23 mmol), THF (30 mL), 물 (10.4 mL)중의 2.0 M 소듐 카보네이트, 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (92 mg, 0.13 mmol)를 플라스크에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 퍼징하고 가열하여 밤새 환류시키고 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 그 후 농축시키고 DCM (25 mL)으로 희석시키고 물 (25 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 상기 반응 혼합물에 DCM (10 mL) 및 TFA (10 mL)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물의 혼합물을 얻었다. **(A)**: (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{22}N_2O_2$, 계산값 335.17; 측정값 336.0; **(B)**: (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{16}N_2O_2$, 계산값 245.12; 측정값 245.6.

[0205] b. 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0206] 질소 기체 하에서 플라스크에 10% Pd/C (0.1:0.9, 팔라듐:카본 블랙, 0.040 g)를 첨가하였다. 메탄올 (10 mL)중의 전 단계의 생성물, 3-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-벤질옥시벤즈아미드 TFA 염 (0.400 g, 0.892 mmol) 및 3-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염 (0.220 g, 0.614 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 수소 기체 하에서 밤새 교반하고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제화합물을 얻었다.(0.346 g) (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}N_2O_2$, 계산값 247.14; 측정값 247.2.

[0207] **제조예 6 : 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드** a. 3-(2-벤질옥시-3-시아노페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실산 터트-부틸 에스테르

[0208] 플라스크에 2-벤질옥시-3-브로모벤조니트릴 (1.29 g, 4.47 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-카르복실산 터트-부틸 에스테르 (1.50 g, 4.47 mmol), 및 THF (30 mL), 물 (8.95 mL)중의 2.0 M 소듐 카보네이트, 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (78 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 가열하여 밤새 환류시키고, 실온까지 냉각시키고, 농축하였다. 상기 생성된 용액을 DCM (25 mL)로 희석하고 물(25 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 헥산(0-50%) 중의 에틸 아세테이트에 의해 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 얻었다(1.2 g). (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}N_2O_3$ 계산값 416.21; (-터트-부틸 361.2); 측정값 361; (-Boc 317.2); 측정값 317.

[0209] b. 3-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-벤질옥시벤즈아미드

[0210] DCM (10 mL)중의 전 단계의 생성물(1.20 g, 0.00287 mol)에 TFA (10 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에탄올 (2 x 20 mL)로 희석시키고, 농축시켰다. 에탄올 (10 mL) 및 물 (4 mL)을 첨가하고, 뒤이어 히드리도(디메틸포스포니어스 산-kP)[히드로겐 비스(디메틸포스피니토-kP)]플라티늄(II) (20 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 75℃에서 밤새 가열시키고, 실온까지 냉각시키고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(0.520 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{22}N_2O_2$, 계산값 335.17; 측정값 336.0.

[0211] c. 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0212] 질소 기체 하에서 플라스크에 10% Pd/C (0.1:0.9, 팔라듐: 카본 블랙, 0.050 g)를 첨가하였다. 전 단계의 생성물(0.520 g, 1.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 기체 하에서 밤새 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(0.310 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}N_2O_2$, 계산값 247.14; 측정값 247.2.

[0213] **제조예 7: 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드** a. 8-벤질-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-8-아자비시클로[3.2. 1]옥트-2-엔

[0214] 트리플루오로-메탄술폰산 8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 에스테르(13.2 g, 0.0380 mol)를 1,4-디옥산 (200 mL, 2 mol)에 용해시키고, 비스(피나콜라토)디보론 (10.1 g, 0.0399 mol), 포타슘 아세테이트

(11.2 g, 0.114 mol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (0.8 g, 0.002 mol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)복합체(1:1)(0.9g, 0.001 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축시키고, 디클로로메탄에 의해 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 상기 표제 중간체를 얻었다(6.0 g).

[0215] b. 8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-벤질옥시벤즈아미드

[0216] 플라스크에 2-벤질옥시-3-브로모벤즈아미드 (3.8 g, 12 mmol), 전 단계의 생성물 (4.0 g, 12 mmol), THF (80 mL) 및 물 (24.6 mL)중의 2.0 M 소듐 카보네이트를 첨가하고, 뒤이어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (220 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고 가열하여 밤새 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 디클로로메탄:메탄올 (0.5% 트리에틸아민을 포함한 1% 내지 4% 구배)에 의해 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 부분적으로 정제된 생성물(5.1 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{28}H_{28}N_2O_2$, 계산값 445.22; 측정값 445.2.

[0217] c. 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0218] 질소 기체하에서 플라스크에 펄만 촉매(Pearlman's Catalyst) (0.1:0.4, 팔라듐 히드록사이드: 카본 블랙, 0.500 g)를 첨가하고, 그 후 전 단계의 생성물 (4.0 g, 0.0094 mol) 및 메탄올 (40 mL)중의 트리플루오로아세트산 (0.92 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 기체(30psi)하에서 밤새 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(530 mg) 및 3-엑소-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드(90 mg)를 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}N_2O_2$, 계산값 247.14; 측정값 247.2.

[0219] **제조예 8: 3-엔도-(8-[2-(2-에틸부틸아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시벤즈아미드**

[0220] a. 2-(2-에틸부틸아미노)에탄올

[0221] 에탄올 (45 mL)중의 3-브로모메틸-펜탄(6.0 g, 36.4 mmol) 및 에탄올아민 (13 mL, 218 mmol)의 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 결과적으로 수득된 잔류물을 DCM (70 mL)으로 희석하였다. 유기층을 물(70 mL)에 의해 분배(partition)시키고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 모은 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 오일로서 표제 화합물(4.90 g)을 얻었다. ^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ(ppm): 3.44 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.40 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 1.31-1.25 (m, 5H), 0.83 (t, J= 6.8 Hz, 6H).

[0222] b. (2-에틸부틸)-(2-히드록시에틸)-카밤산 터트-부틸 에스테르

[0223] 0℃의 DCM (30 mL)중의 전 단계의 생성물의 용액(3.0 g, 20.7 mmol)에 디-터트-부틸 디카보네이트 (4.06 g, 18.6 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 질소 기체 하에서 밤새 교반하였다. 조 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 1N HCl 수용액(2 x 50 mL), 포화된 $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 연속적으로(successively) 세척하였다. 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(5.4 g)을 생성하였다. ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 4.62 (br s, 1H) 3.44 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.09 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.50 (m, 용매와 겹침, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.87 (m, 4H), 0.83 (t, J=7.2 Hz, 6H).

[0224] c. (2-에틸부틸)-(2-옥소에틸)카밤산 터트-부틸 에스테르

[0225] 0℃의 DCM (20 mL)중의 전 단계의 화합물(3.4 g, 13.9 mmol)의 용액에 순차적으로 DMSO (1.63 g, 20.9 mmol), DIPEA (4.48 g, 34.7 mmol) 및 삼산화황 피리듐 복합체 (5.5 g, 34.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, DCM (20 mL)으로 희석하고 1N HCl 수용액 (50 mL), 포화된 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 염수(50 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 정제되지 않은 상태의 물질을 실리카 겔을 통하여 여과시키고 DCM으로 용리시켰다. 농축 후에, 표제 화합물(2.34 g)을

진한 오렌지색 오일로서 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{25}NO_3$, 계산값 244.18; 측정값, 244.0.

[0226] d. 2-[3-엔도-(3-카바모일-2-히드록시페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일-에틸-(2-에틸부틸)-카밤산 터트-부틸 에스테르

[0227] 플라스크에 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염(0.260 g, 0.722 mmol), (2-에틸부틸)-(2-옥소에틸)카밤산 터트-부틸 에스테르 (0.211 g, 0.866 mmol), 및 DCM(8.7 mL) 중의 DIPEA (126 ㎕, 0.72 mmol)를 첨가한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(0.184 g, 0.866 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(0.360 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{43}N_3O_4$, 계산값 474.33; 측정값 474.4.

[0228] e. 3-엔도-(8-[2-(2-에틸부틸아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시벤즈아미드

[0229] 전 단계의 생성물(0.360 g, 0.760 mmol)을 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 물 (5 mL) 및 아세토니트릴 (5 g)에 용해시켰다. 결과적으로 생성된 용액을 동결시키고 동결 건조(lyophilize)하여 표제 화합물(220 mg)을 얻었고 추가적인 정제 없이 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{35}N_3O_2$, 계산값 374.27; 측정값 373.8.

[0230] **제조예 9: 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0231] a. (4,4-디플루오로시클로헥실)메탄올

[0232] 0℃로 냉각시킨 THF (50 mL)중의 4,4-디플루오로시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르(7.1 g, 37 mmol)의 반응 혼합물에 THF (18.5 mL)중의 2.0 M 리튬 테트라히드로알루미네이트를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃ 에서 교반하였다. 물(5mL)를 적가한 뒤, 1.0 N NaOH (5 mL)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, THF를 증발시키고, 그 후 생성된 수용액을 염수(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 깨끗한 오일로서 표제 화합물을 얻었고(5.6 g) 추가적인 정제 없이 사용하였다.

[0233] b. 메탄술폰산 4,4-디플루오로시클로헥실메틸 에스테르

[0234] 전 단계의 생성물(5.5 g, 0.037 mol) 및 0℃로 냉각시킨 DCM (50 mL)중의 트리에틸렌디아민(4.11 g, 0.0366 mol)에 메탄술포닐 클로라이드 (3.12 mL, 0.0403 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, 물(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물(8.5 g)을 얻었고, 이를 추가적인 정제 없이 사용하였다.

[0235] c. 2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)아미노] 에탄올

[0236] 에탄올 (20 mL)중의 전 단계의 생성물(8.4 g, 0.037 mol) 및 에탄올아민 (20 mL, 0.4 mol)의 용액을 65℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트(50mL) 및 물 (150mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (100 mL)로 세척하고, 뒤이어 염수(50mL)로 세척되었다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다(3.3 g).

[0237] d. (4,4-디플루오로시클로헥실메틸)-(2-히드록시에틸)카밤산 터트-부틸 에스테르

[0238] DCM (80 mL)중의 전 단계의 생성물(3.0 g, 16 mmol) 및 DIPEA(2.70 mL)의 용액에 DCM (20 mL)중의 디-터트-부틸디카보네이트 (2.7 g, 12 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 0.1N HCl (150 mL)로 세척한 뒤, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 노란색 오일로서 표제 화합물(4.0 g)을 얻었다.

[0239] e. (4,4-디플루오로시클로헥실메틸)-(2-옥소에틸)-카밤산 터트-부틸 에스테르

[0240] -20℃까지 냉각된 DCM (20 mL)중의 DIPEA (4.75 mL) 및 전 단계의 생성물 (4.0 g, 0.0136 mol)의 용액에 DMSO (20 g)중의 삼산화황-피리딘 복합체(4.34 g, 0.0273 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 그 후 DCM (50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)중의 10 % AcOH 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 오일을 얻었다. 조 생성물을 헥산 중의 10에서 40% 에틸 아세테이트에 의해 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화

합물(2.8 g)을 얻었다.

[0241] f. 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0242] DCM (5 mL)중의 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염(0.10 g, 0.278 mmol) (제조예 6), 전 단계의 생성물(0.130 g, 0.447 mmol) 및 DIPEA (70.7 ㎕, 0.406 mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.0946 g, 0.447 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간동안 교반하고, 그 후 농축시켰다. DCM (5 mL)을 첨가하고, 그 후 트리플루오로아세트산(5 mL, 0.06 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(0.102 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{33}F_2N_3O_2$, 계산값 422.25; 측정값 422.0.

[0243] **제조예 10: 3-엔도-(8-[2-(2,2-디메틸프로필아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0244] a. 2,2-디메틸프로필-(2-옥소에틸)-카밤산 벤질 에스테르

[0245] DCM (30 mL)중의 피브알데히드(pivaldehyde)(1.00 mL, 0.00921 mol)의 용액에 2,2-디에톡시-에탄아민(1.35 mL, 0.00921 mol)을 첨가하고, 그 후 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(2.15 g, 0.0101 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 DIPEA (1.43 g, 0.0110 mol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각시키고, 벤질 클로로포르메이트(1.88 g, 0.0110 mol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 물 (20 mL)중의 6 M TFA를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 진공에서 TFA를 제거하였다. 생성된 수용액을 포화된 NaCl (15 mL)로 희석시켰다. 에틸 아세테이트 (25 mL)로 생성물을 추출하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중의 10-20% 에틸 아세테이트에 의해 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일을 얻었고(2.2 g) 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가적으로 정제하여 노란색 오일로서 표제 화합물(0.72 g)을 얻었다.

[0246] b. 2-[3-엔도-(3-카바모일-2-히드록시페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-에틸-(2,2-디메틸-프로필)카밤산 벤질 에스테르

[0247] DCM (5 mL, 0.08 mol)중의 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염 (0.10 g, 0.278 mmol) (제조예 6), 및 전 단계의 생성물 (80.4 mg, 0.305 mmol)의 용액에 DIPEA (48.3 ㎕, 0.27 mmol)를 첨가하고, 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (70.6 mg, 0.333 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA염으로서 표제 화합물(0.15 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{29}H_{39}N_3O_4$, 계산값 494.29; 측정값 494.6.

[0248] c. 3-엔도-(8-[2-(2,2-디메틸프로필아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0249] 메탄올 (5 mL, 0.1 mol)중의 전 단계의 생성물 (0.150 g, 0.247 mmol)의 용액에 10% Pd/C(0.1:0.9, 팔라듐: 카본 블랙, 15 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 하에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축시켜 백색 고체로서 표제 화합물(0.12 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{22}H_{35}N_3O_2$, 계산값 360.26; 측정값 360.4.

[0250] **제조예 11 : 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0251] a. 3-브로모-2-터트-부톡시-벤조니트릴

[0252] 3-브로모-2-플루오로-벤조니트릴(40.0 g, 0.200 mol) 및 테트라히드로퓨란 (200 mL)의 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 5분 동안 교반하였다. 포타슘 터트-부톡사이드(130 mL, 0.210 mol) 용액을 0 ℃에서 적가하고, 이 반응은 90분에 걸쳐 교반하면서 실온까지 가온되도록 했다. 물 (200 mL) 및 2 M Na_2CO_3 (100 mL)을 가하여 상기 반응을 종료(quench)시키고 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 회전 증발(rotary evaporation)에 의해 용매를 제거하여 연한 노란색의 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

[0253] b. 3-(8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-터트-부톡시-벤조니트릴

[0254] 0℃의 THF (100 mL)중의 3-브로모-2-터트-부톡시-벤조니트릴 (30.73 g, 0.121 mol)용액에 THF (60 mL)중의 2 M 이소프로필마그네슘 클로라이드를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.33 g, 0.002 mol)을 첨가하고, 이어서 THF (23 mL)중의 트리플루오로-메탄술폰산 8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일 에스테르(35.00 g, 0.101 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 환류시키고, 실온까지 냉각시킨 후, 염수으로 세척하고, EtOAc(2 x)으로 추출하였다. 유기층을 소듐 술페이트로 건조시키고 용매를 증발시켜 표제 화합물 (39.2 g)을 얻었고, 이를 추가적인 정제 없이 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}N_2O$ 계산값 373.22; 측정값 373.2.

[0255] c. 3-(8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드

[0256] 트리플루오로아세트산 (50 mL) 및 황산 (20 mL)을 정제되지 않은 상태의 3-(8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-터트-부톡시-벤조니트릴(37.53 g, 0.101 mol)에 첨가하고 반응 혼합물을 65℃에서 밤새 가열하고, 얼음 물에 붓고, pH 7로 중화시켰다. EtOAc (3 x)로 수성액 층을 추출하고 용매는 증발시켰다. 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(7% MeOH:DCM 10분, 10% MeOH:DCM 10분, 30분에 걸쳐 20 % MeOH:DCM 으로 증가시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물(22.15 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 계산값 335.17; 측정값 335.4

[0257] d. 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0258] 에탄올 (1.23 L)을 팔라듐 (6.15 g, 0.058 mol) (10% Pd, 50% 물)에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반하고, EtOH (40 mL)중의 3-(8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드 (6.15 g, 0.018 mol)를 첨가하고, 그 후 암모늄 포르메이트(12.30 g, 0.195 mol)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60℃에서 약 3시간 동안 가열하고 셀라이트를 통하여 여과시키고, EtOH로 세척하였다. 용매를 회전 증발(rotary evaporation)에 의해 제거하여 표제 화합물의 포름산 염(5.46 g)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}N_2O_2$ 계산값 247.14; 측정값 247.4. ^1H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.32Hz, 1H), 6.82 (t, J=7.64Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 4H). 2차원 핵 오버하우저 효과 분광기(Two-dimensional Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy:NOESY) 데이터를 분석하여 엔도 배열(configuration)과 일치한다는 것을 확인했다.

[0259] **제조예 12: 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-아미노]-에틸-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드**

[0260] a. (4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-(2-히드록시-에틸)-카밤산 벤질 에스테르

[0261] 벤질 클로로 포르메이트 (4.8 mL, 33.2 mmol)를 DCM (200 mL)중의 2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-아미노]-에탄올(6.41 g, 33.2 mmol) 및 DIPEA (5.8 mL) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0.1 N HCl (150 mL)으로 세척하고, 그 후 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서,무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 투명한 오일로서 상기 표제 생성물(9.1 g)을 얻었고, 밤새 부분적으로 결정화 시켰다.

[0262] b. (4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-(2-옥소-에틸)-카밤산 벤질 에스테르

[0263] DCM (40 mL)중의 DIPEA (9.68 mL, 0.056 mol) 및 전 단계의 생성물(9.1 g, 0.028 mol)의 용액을 -20℃에서 냉각시키고 디메틸술폭사이드 (20 mL)중의 삼산화황-피리딘 복합체(8.85 g, 0.056 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 DCM (50 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (100 mL)중의 10 % AcOH로 세척하고, 그 후 물(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 오일을 얻었다. 조 생성물을 헥산 중의 10-40% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서 표제 화합물(6.3 g)을 얻었다.

[0264] c. 2-[(3-엔도-(3-카바모일-2-히드록시-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-에틸-(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-카밤산 벤질 에스테르

[0265] 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (142 mg, 0.67 mmol)를 DCM (10 mL)중의 3-엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시-벤즈아미드 TFA 염 (220 mg, 0.61 mmol), (4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-(2-옥소-에틸)-카

밤산 벤질 에스테르 (218 mg, 0.67 mmol), 및 DIPEA (110 ㎕, 0.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 TFA 염을 얻었다(0.260 g). 조 생성물을 DCM (10 mL)에 용해시키고 1 M $NaHCO_3$ (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서,무수 소듐 술페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(215 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{31}H_{39}F_2N_3O_4$, 계산값 556.29; 측정값 556.2.

[0266] d. 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드

[0267] 메탄올 (10 mL)중의 전 단계의 생성물 (215 mg, 0.39 mol)을 팔라듐 히드록사이드 (20 mg, 0.14 mmol)에 첨가하였다. 반응을 수소 기체 하에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(160 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{33}F_2N_3O_2$, 계산값 422.25; 측정값 422.2.

[0268] **제조예 13: 3-엔도-[8-(3-아미노-프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-히드록시-벤즈아미드**

[0269] a. 3-엔도-[3-(3-카바모일-2-히드록시-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-프로필-카밤산 벤질 에스테르

[0270] 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(249 mg, 1.17 mmol)를 DMF (3 mL)중의 3-엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시-벤즈아미드 포름산 염(286 mg, 0.98 mmol) 및 (3-옥소-프로필)-카밤산 벤질 에스테르 (223 mg, 1.08 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA염으로서 표제 화합물(460 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}N_3O_4$ 계산값 438.23; 측정값 438.2.

[0271] b. 3-엔도-[8-(3-아미노-프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-히드록시-벤즈아미드

[0272] 메탄올 (10 mL)중의 전 단계의 생성물(460 mg, 0.83 mmol)의 용액에 젖은 펄만 촉매 (0.1:0.4:0.5, 팔라듐 히드록사이드: 카본 블랙:물, 46 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 하에서 밤새 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축시켜 그의 TFA염으로서 표제 화합물(310 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{17}H_{25}N_3O_2$ 계산값 304.19; 측정값 304.2.

[0273] **제조예 14: 3-엔도-8-[2-(시클로헥실메틸-아미노)-에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시-벤즈아미드**

[0274] 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (453 mg, 2.14 mmol)를 시클로헥실메틸-(2-옥소-에틸)-카밤산 벤질 에스테르 (309 mg, 1.06 mmol), 3-엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시-벤즈아미드 포르메이트 (250 mg, 0.86 mmol) 및 DMF (5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 포화된 $NaHCO_3$ (10mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서, 무수 소듐 술페이트상에서 건조하고, 여과시키고, 농축시켰다. 결과적으로 생성된 고체를 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 질소 기체 하에 두었다. 젖은 펄만 촉매 (0.1 :0.4:0.5, 팔라듐 히드록사이드: 카본 블랙:물, 0.25 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 수소 기체 하에서 밤새 교반하였고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축시켜, 표제 중간체(270 mg)를 얻었고, 추가적인 정제 없이 사용되였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{35}N_3O_2$ 계산값 386.27; 측정값 386.6.

[0275] **실시예 1: 3-엔도-(8-{2-[((S)-2,3-디히드록시프로피오닐)-(2-에틸부틸)- 아미노]에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0276] DMF (0.3 mL)중의 3-엔도-(8-[2-(2-에틸부틸아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시벤즈아미드 TFA (20 mg, 0.033 mmol) (제조예 8), 리튬 (S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카르복실레이트 (5.56 mg, 0.0366 mmol) 및 DIPEA (17 ㎕, 0.10 mmol)의 용액에 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(13.9 mg, 0.0366 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 아세트산(0.5 mL) 및 물 (0.5 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 75 ℃에서 밤새 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(8.0 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{39}N_3O_5$ 계산값 462.29; 측정값: 462.3. ^1H NMR (CD_3OD 400MHz) 7.7(dd, 1H), 7.6(d,1H), 6.9(t,1H), 4.6 (t,1H), 4.2 (m,1H), 4.1-4.0 (m,2H), 3.8 (3,2H), 3.7-3.6 (m,1H), 3.6-3.3 (m,3H), 3.3-3.2 (m,2H), 2.8-2.6 (m,2H),

2.4-2.2 (m,4H), 2.2- 2.0 (m,2H), 1.7-1.6 (m,1H), 1.5-1.3 (m,4H), 1.1-0.9 (m,6H).

[0277] **실시예 2: 3-엔도-(8-2-[(2-에틸부틸)-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸-8- 아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0278] DCM (2 mL)중의 3-엔도-(8-[2-(2-에틸부틸아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시벤즈아미드 TFA (65 mg, 0.11 mmol) (제조예 8) 및 DIPEA (22 ㎕, 0.13 mmol)의 용액에 아세톡시아세틸 클로라이드 (14 ㎕, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 메탄올 (5 mL)을 첨가하고 이어서 6 N NaOH (200 ㎕)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(33 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{37}N_3O_4$ 계산값 432.28; 측정값: 432.8.

[0279] **실시예 3: 3-엔도-(8-2-[(2-에틸부틸)-(2-메탄술포닐아세틸)아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0280] DMF (10.3 mL)중의 3-엔도-(8-[2-(2-에틸부틸아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시벤즈아미드 TFA (20 mg, 0.033 mmol) (제조예 8), 1 메탄술포닐-아세트산(5.05 mg, 0.0366 mmol) 및 DIPEA (17 ㎕, 0.10 mmol)의 용액에 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로니움 헥사플루오로포스페이트(15 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다(8.8 mg). (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{39}N_3O_5S$ 계산값 494.26; 측정값: 494.6.

[0281] **실시예 4 : 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)-(2-히드록시아세틸)-아미노]에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0282] DCM (5 mL)중의 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로시클로헥실메틸)아미노]에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염 (15 mg, 0.028 mmol) (제조예 9) 및 DIPEA (12 ㎕, 0.071 mmol)의 용액에 아세톡시아세틸 클로라이드 (4.6 ㎕, 0.0439 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 메탄올 (2 mL)을 첨가하고 이어서 6 N NaOH (60 ㎕)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(9.2 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{35}F_2N_3O_4$ 계산값 480.26; 측정값: 480.2.

[0283] **실시예 5: 3-엔도-(8-[2-(2,2-디메틸프로필)-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0284] 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)아미노]에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염을 대신하여 3-엔도-(8-[2-(2,2-디메틸프로필아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염 (제조예 10)을 사용하여, 실시예 4의 방법에 따라, 그의 TFA 염으로서 표제 화합물을 제조하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{23}H_{35}N_3O_4$ 계산값 418.26; 측정값: 418.8.

[0285] **실시예 6: 3-엔도-(8-{2-[((S)-2,3-디히드록시프로피오닐)-(2,2-디메틸프로필)아미노]에틸}-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0286] 3-엔도-(8-[2-(2-에틸부틸아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시벤즈아미드 TFA를 대신하여 3-엔도-(8-[2-(2,2-디메틸-프로필아미노)에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드 TFA (제조예 10)를 사용하여, 실시예 1의 방법을 따라 그의 TFA 염으로서 표제 화합물을 제조하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{37}N_3O_5$ 계산값 448.27; 측정값: 448.2.

[0287] **실시예 7: 3-엔도-(8-{2-[시클로헥실메틸-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸}- 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드**

[0288] a. 아세트산[시클로헥실메틸-(2-히드록시에틸)카바모일]-메틸 에스테르

[0289] 0℃의 DCM (6 mL)중의 2-(시클로헥실메틸아미노)-에탄올(600 mg, 3.8 mmol)의 용액에 DIPEA (588 mg, 4.6 mmol)를 첨가하고, 그 후 아세톡시아세틸 클로라이드 (467 mg, 3.44 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 질소 기체 하에서 밤새 교반하고, DCM로 희석하고 1 N HCl 수용액,

포화된 $NaHCO_3$, 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(914 mg)을 생성하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{13}H_{23}NO_4$, 계산값 258.16; 측정값, 258.0.

[0290] b. 아세트산[시클로헥실메틸-(2-옥소-에틸)-카바모일]-메틸 에스테르

[0291] 0℃의 DCM (10 mL)중의 전 단계의 생성물 (916 g, 3.56 mmol)의 용액에 순차적으로 DMSO (417 mg, 5.34 mmol), DIPEA(1.12 g, 8.9 mmol) 및 삼산화황 피리듐 복합체(1.42 g, 8.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 72시간 동안 교반하고, DCM로 희석하고 1 N HCl 수용액 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 정제되지 않은 상태의 물질을 플레쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 표제 중간체를 수득하였다. 농축 후에, 표제 화합물을 어두운 오렌지색 오일로서 얻었고(260 mg) 이를 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0292] c.아세트산({2-[3-엔도-(3-카바모일-2-히드록시페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]에틸}시클로헥실메틸-카바모일)-메틸 에스테르

[0293] DCM (0.3 mL)중의 3-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드 TFA 염 (32 mg, 0.09 mmol)의 현탁액에 아세트산 [시클로헥실메틸-(2-옥소-에틸)-카바모일]-메틸 에스테르 (34 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA (23 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 그 후 소듐 트리아세톡시 보로히드라이드 (28 mg, 0.13 mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM (1 mL)으로 희석하고 포화된 소듐 비카보네이트 (2 mL)로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 표제 화합물을 얻어 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{27}H_{39}N_3O_5$, 계산값 486.29; 측정값, 486.4.

[0294] d. 3-엔도-(8-{2-[시클로헥실메틸-(2-히드록시아세틸)아미노]-에틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시벤즈아미드

[0295] 전단계로부터의 유성의 잔류물(oily residue)을 에탄올 (0.3 mL)에 용해시키고 물 (0.08 mL)중의 $LiOH \cdot H_2O$ (10 mg, 0.5 mmol)로 2시간 동안 처리하였다. 용매를 농축시키고 상기 잔류물을 물 (1.2 mL)중의 50 % 아세트산에 용해시키고, 여과시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(22.7 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}N_3O_4$, 계산값 444.28; 측정값, 445.0.

[0296] **실시예 8: 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-((S)-2,3-디히드록시-1-옥소-프로필)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시- 벤즈아미드**

[0297] DMF (2 mL)중의 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드(60.0 mg, 0.14 mmol) 및 리튬(S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 (32 mg, 0.21 mmol)의 용액에 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(65 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 농축시켰다. 결과적으로 생성된 고체를 70℃에서 AcOH:물(1:1)에서 밤새 교반하고 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(65 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{37}F_2N_3O_5$ 계산값 510.27; 측정값 510.6.

[0298] **실시예 9: 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-(2-메탄술포닐-아세틸)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드**

[0299] DMF (2.1 mL)중의 3-엔도-(8-2-[(4,4-디플루오로-시클로헥실메틸)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드(310 mg, 0.74 mmol)의 용액에 DIPEA (154 ㎕, 0.88 mmol)를 첨가하고 이어서 메탄술포닐-아세트산 (112 mg, 0.81 mmol)을 첨가하고, 그 후 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일) 우로늄 헥사플루오로포스페이트 (336 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(199 mg)을 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD, 400 mHz) δ (ppm) 7.69 (dd, J= 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.70- 7.64 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.32 (dd, J= 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.6-6.1 (m, 1H), 4.12 (dd, J=17.8 Hz, 8.4 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H). (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{37}F_2N_3O_5S$ 계산값 542.24; 측정값 542.6.

[0300] **실시예 10 및 11**

[0301] 적절한 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드 유도체를 이용하여 실시예 9의 상기 방법에 따라, 다음 화합물들의 TFA 염을 제조하였다:

[0302] 실시예 10: 3-엔도-(8-2-[(2,2-디메틸-프로필)-(2-메탄술포닐-아세틸)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드 (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{37}N_3O_5S$ 계산값 480.25; 측정값 480.0.

[0303] 실시예 11: 3-엔도-(8-2-[시클로헥실메틸-(2-메탄술포닐-아세틸)-아미노]- 에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드 (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{39}N_3O_5S$ 계산값 506.26; 측정값 506.2

[0304] **실시예 12: 3-엔도-(8-2-[시클로헥실메틸-((S)-2,3-디히드록시-1-옥소-프로필)-아미노]-에틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드**

[0305] 적절한 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-히드록시-벤즈아미드 유도체를 이용하여 실시예 8의 상기 방법에 따라, 표제 화합물의 TFA 염을 제조하였다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{39}N_3O_5$ 계산값 474.29; 측정값 474.2.

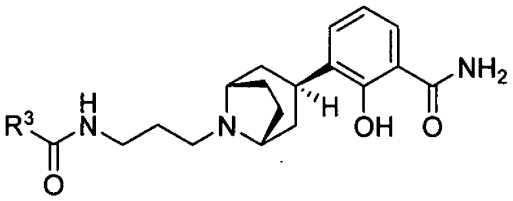
[0306] **실시예 13 : 3-엔도-[8-(3-벤조일아미노-프로필)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-3-일]-2-히드록시-벤즈아미드**

[0307] 벤조일 클로라이드(5.56 ㎕, 0.05 mmol)를 아세토니트릴 (0.50 mL)과 DCM (0.50 mL)중의 3-엔도-[8-(3-아미노-프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-히드록시-벤즈아미드 TFA (20 mg; 0.05 mmol) 및 DIPEA (16.7 ㎕, 0.10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반하고, 농축시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물(16 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{24}H_{29}N_3O_3$ 계산값 408.22; 측정값 408.2.

[0308] **실시예 14 내지 18**

[0309] 적절한 클로라이드 산(실시예 14 내지 16)을 사용하여 실시예 13의 방법에 따라, 또는 3-엔도-[8-(3-아미노-프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]-2-히드록시-벤즈아미드 TFA 및 적절한 산 (실시예 17 과 18)을 사용하여 실시예 9의 상기 방법에 따라, 하기 표 1의 화합물들의 TFA 염을 제조하였다.

표 1



실시예 번호	R^3	식	계산값 $[M+H]^+$	측정값 $[M+H]^+$
14	3-클로로페닐	$C_{24}H_{28}ClN_3O_3$	442.18	442.2
15	3,5-디플루오로페닐	$C_{24}H_{27}F_2N_3O_3$	444.20	444.2
16	3,5-디클로로페닐	$C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_3$	476.14	476.2
17	3-플루오로페닐	$C_{24}H_{29}N_3O_3$	426.21	426.2
18	3-클로로-2-플루오로페닐	$C_{24}H_{27}ClFN_3O_3$	460.17	460.2

[0310]

[0311] **실시예 19: N-{2-[3-엔도-(3-카바모일-2-히드록시-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥트-8-일]-에틸}-N-(2-에틸-부틸)-숙시남산**

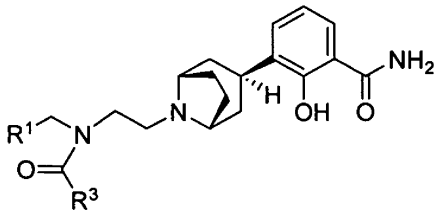
[0312] 숙신산 무수물(32 mg, 0.32 mmol)에 N,N,N'N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스

페이트(120 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고, 이어서 DMF (0.5 mL)중의 3-엔도-8-[2-(2-에틸-부틸아미노)-에틸]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일-2-히드록시-벤즈아미드(58.9 mg, 0.16 mmol) 및 DIPEA (81 mg, 0.63 mmol)의 용액을 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 1:1의 AcOH:H_2O(1.5 mL)에 용해시키고, 여과시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 그의 TFA 염으로서 표제 화합물 (43.8 mg)을 얻었다. (m/z): $[M+H]^+$ $C_{26}H_{39}N_3O_5$ 계산값 474.29; 측정값 474.2.

[0313] **실시예 20 내지 26**

[0314] 실시예 19의 상기 일반적인 방법에 따라, 하기 표 2의 화합물들의 TFA 염을 제조하였다:

표 2



실시예 번호	R^1	R^3	식	계산값 $[M+H]^+$	측정값 $[M+H]^+$
20	1-에틸프로필	$-CH_2C(O)OH$	$C_{25}H_{37}N_3O_5$	460.27	460.2
21	1-에틸프로필	$-CH_2C(O)O$- 벤질	$C_{32}H_{43}N_3O_5$	550.32	550.2
22	4,4-디플루오로-첵실 (4,4-diF-chexyl)	$-CH_2C(O)O$- 벤질	$C_{33}H_{41}F_2N_3O_5$	598.30	598.2
23	4,4-디플루오로-첵실	$-CH_2C(O)OH$	$C_{26}H_{35}F_2N_3O_5$	508.25	508.2
24	4,4-디플루오로-첵실	$-(CH_2)_2C(O)OH$	$C_{27}H_{37}F_2N_3O_5$	522.27	522.2
25	터트-부틸	$-CH_2C(O)O$- 벤질	$C_{31}H_{41}N_3O_5$	536.30	536.2
26	터트-부틸	$-CH_2C(O)OH$	$C_{24}H_{35}N_3O_5$	446.26	446.2

[0315]

[0316] **분석 1: 인간 뮤 오피오이드 수용체, 인간 델타 오피오이드 수용체 및 기니어 피그 카파 오피오이드 수용체에 대한 방사성리간드 결합 분석**

[0317] a. 막 제조

[0318] 10% FBS로 보충된 Ham's-F12 배지, 100 유닛/ml 페니실린-100 ㎍/mL 스트렙토마이신 및 제네티신(Geneticin) 800 ㎍/mL으로 이루어지는 배지에서, 37 ℃, 5% CO_2 의 가습된 배양기에서, 인간 뮤 오피오이드 또는 기니어 피그 카파 수용체 cDNA에 의해 안정적으로 형질감염시킨(transfected) CHO-Kl (Chinese Hamster Ovary)세포를 배양하였다. 막 방사능리간드 결합 분석에서 수용체 발현 정도 (각각 ~2.0 및 ~0.414 pmol/mg 단백질의 B_{max})를 [^{3}H]-디프레노르핀(Diprenorphine) (비활성 ~50-55 Ci/mmol)을 사용하여 측정하였다.

[0319] 세포들을 80-95% 합류(confluency)(< 25 계대)가 될 때까지 배양했다. 세포 주의 연속 계대(cell line passaging)를 위하여, 세포의 단일층을 5분 동안 실온에서 인큐베이션하고 5 mM EDTA로 보충한 PBS 10mL에 넣어 기계적인 교반에 의해 수확(harvest)하였다. 재현탁(resuspension) 시키고, 세포들을 40mL의 신선한 배양 배지로 옮기고 5분 동안 1000rpm에서 원심분리시키고 적절한 분리 비율(split ratio)로 신선한 배양 배지에 재현탁시켰다.

[0320] 막 제조를 위해, 세포들을 5 mM EDTA가 들어있는 PBS에서 약한 기계적인 교반에 의해 수확하고, 이어서 원심분리를 수행하였다(5분 동안 2500 g). 펠렛(pellet)을 분석 완충액(Assay Buffer)(50 mM 4-(2-히드록시에틸)피페

라진-1-에탄술폰산 N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술폰산) (HEPES)), pH 7.4,에 재현탁시키고, 얼음 상에서 폴리트론 분쇄기(polytron disrupter)를 사용하여 균질화 시켰다. 결과물인 균질 현탁액을 원심분리하고(5분 동안 1200 g), 얻은 펠렛은 버리고 얻은 상층액을 원심분리하였다(20분 동안 40,000 g). 얻은 펠렛을 분석 완충액에 재현탁 시키고 추가적으로 원심분리하여(20분 동안 40,000 g) 1회 세척하였다. 얻은 최종 펠렛을 분석 완충액(동등한 1 T-225 플라스크/1 mL 분석 완충액)에 재현탁시켰다. 단백질 농도는 바이오-래드 브래드포드 단백질 분석 키트(Bio-Rad Bradford Protein Assay kit)를 사용하여 결정하고 필요할 때까지 막은 동결된 분량(aliquot)으로 -80 ℃에서 보관하였다.

[0321] 인간 델타 오피오이드 수용체(hDOP) 막은 Perkin Elmer로부터 구입하였다. [^{3}H]-나트린돌(Natrindole) 방사능리간드 결합 분석에서의 포화 분석에 의해 결정된 상기 막에 대한 보고된 K_d 및 B_{max} 은 각각 0.14 nM (pKd= 9.85)와 2.2 pmol/mg 단백질이었다. 단백질 농도는 바이오-래드 브래드포드 단백질 분석 키트를 사용하여 결정하였다. 필요할 때까지 막은 동결된 분량으로 -80 ℃에서 보관하였다.

[0322] b. 방사능리간드 결합 분석

[0323] 방사능리간드 결합 분석은 우혈청 알부민(BSA) 0.025%가 보충된 분석 완충액중에서 적절한 양의 막 단백질(뮤, 델타, 및 카파 각각 ~3, ~2 및 ~20 ㎍)을 포함하는 전체 분석 부피 200 ㎕가 담긴, Axygen 1.1 mL 웰(well) 96-웰 폴리프로필렌 분석 플레이트에서 수행하였다. 방사능리간드의 K_d 값 결정을 위한 포화 결합 연구는 0.001 nM - 5 nM 범위의 8개 내지 12개의 상이한 농도의 [^{3}H]-디프레노르핀을 사용하여 수행하였다. 화합물의 pKi 값의 결정을 위한 전위 분석(Displacement assay)은 각각 뮤, 델타, 및 카파 0.5, 1.2, 및 0.7 nM 및 10 pM - 100 μM 범위의 화합물의 11개의 농도에서 [^{3}H]-디프레노르핀에 의해 수행하였다.

[0324] 결합 데이터는 1-부위(1-site) 경쟁에 대한 3-변수(3-parameter) 모델을 사용하는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지(GraphPad Prism Software package) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)에 의한 비선형 회귀 분석에 의해 분석하였다. 커브 최소값(curve minimum)은 10 μM 날록손 존재하에 결정된 비특이적 결합에 대한 값에 고정시켰다. 시험 화합물에 대한 K_i 값은, 프리즘(Prism)에서, 챙-프루소프 방정식(Cheng-Prusoff equation (K_i= IC_{50}/(1+([L]/K_d)), [L] =[^{3}H]-디프레노르핀의 농도)을 사용하여 최적-맞춤(best-fit) IC_{50} 값, 및 방사능리간드의 K_d 값으로부터 계산하였다. 결과는 K_i 값의 음의 상용로그인 pK_i 로 나타냈다.

[0325] 이 분석에서 보다 높은 pK_i 값을 가지는 시험 화합물은 뮤, 델타 또는 카파 오피오이드 수용체에 대하여 보다 높은 결합 친화력을 가진다. 실시예 1 내지 26의 화합물들을 이 분석에서 시험하였다. 모든 화합물들이 인간 뮤 오피오이드 수용체에서 약 8.4 내지 약 10.7의 pK_i 값을 가졌다. 예를 들면, 실시예 1, 2, 및 6의 화합물들은 각각 10.0, 10.0, 및 9.6의 pK_i 값을 가졌다. 본 발명의 화합물들은 또한 인간 델타 및 기니어 피그 카파 오피오이드 수용체에서 약 7.5 내지 약 10.2의 pK_i 값을 보였다.

[0326] **분석 2: 인간 뮤-오피오이드 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포로부터 제조된 막에서 아고니스트에 의해 매개된 뮤-오피오이드 수용체의 활성**

[0327] 이 분석에서 시험 화합물의 효능(potency) 및 내재적 활성 값을 인간 뮤-오피오이드 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포들로부터 얻은 막에서 수용체의 활성화 후에 존재하는 [^{35}S]GTPɣS 결합의 양을 측정함으로써 결정하였다,

[0328] a. 뮤 오피오이드 수용체 막 제조:

[0329] 인간 뮤 오피오이드 수용체(hMOP) 막은 전술된 바와 같이 제조하거나 Perkin Elmer로부터 구매하였다. [^{3}H]-디프레노르핀 방사능리간드 결합 분석에서의 포화 분석에 의해 결정된, 구매된 막에 대해 보고된 pK_d 및 B_{max}는 각각 10.06 및 2.4 pmol/mg 단백질이었다. 단백질 농도는 바이오-래드 브래드포드 단백질 분석 키트를 사용하여 결정하였다. 필요할 때까지 막은 동결된 분량으로 -80 ℃에서 보관하였다.

[0330] b. 인간 뮤 [^{35}S]GTPɣS 뉴클레오티드 교환 분석

[0331] 전술된 바와 같이 막을 제조하고, 본 분석을 시작하기 전에 분량(aliquot)을 200 ㎍/mL 농도까지 분석 완충액((50mM HEPES, pH 7.4, 25℃))로 희석하고, 그 후 10초간 폴리트론 균질기(Polytron homogenizer)를 사용하여

균질화하였다. 시험 화합물은 DMSO 중의 10mM 스톡용액으로 준비하고, 0.1% BSA를 포함하는 분석 완충액에 400 μM로 희석하고, 연속적인 (1:5) 희석을 통해 40 pM - 80 μM의 범위에 있는 10개의 화합물의 농도를 생성하였다. GDP 및 [^{35}S]GTPγS는 분석 완충액 중에 각각 40 μM 및 0.4 nM로 희석시켰다. 분석은 막 단백질 10 ㎍, 10 pM - 20μM의 범위에 있는 시험 화합물, GDP 10 μM, 및 10 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 및 0.0125% BSA에 희석된 0.1 nM [^{35}S]GTPγS (최종 분석 농도)를 포함하는 전체 부피 200 ㎕로 수행하였다. DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(메틸)Phe-Gly-올) 농도-반응 곡선(12.8 pM - 1 μM의 범위에서)이 모든 플레이트에 포함되었다.

[0332] 분석 플레이트들은 NaCl/$MgCl_2$/GDP 용액 50 ㎕, 시험 화합물 50 ㎕, 및 [^{35}S]GTPγS 50 ㎕의 첨가 후, 분석하기 바로 전에 준비하였다. 상기 분석은 막 단백질 50 ㎕의 첨가에 의해 시작되었으며, 실온에서 30 분간 인큐베이션시켰다. 반응은 Packard Filtermate 수집기(harvester)를 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민으로 미리-블록킹된 (pre-blocked) 96-웰 GF/B 여과 플레이트에 여과시킴으로써 종료시키고, 얼음처럼 차가운 분석 완충액으로 세척하였다(3 x 200 ㎕). 플레이트들을 Packard Topcount 장치에서 액체 신틸레이션(scintillation)을 통해 결합 카운트를 결정하기 전까지 밤새 건조시켰다. 비히클(Vehicle): 1% 최종 분석 농도를 초과하지 않는 DMSO.

[0333] 결합 [^{35}S]GTPγS의 양은 시험 화합물에 의한 뮤 오피오이드 수용체의 활성화의 정도와 비례한다. 백분율로 표시되는 내재적 활성(intrinsic activity: IA)은 완전한 아고니스트로(full agonist) 가정되는 DAMGO에 의한 활성화에 대한 관찰된 양(IA=100) 대비 시험 화합물에 의한 활성화에 대한 관찰된 결합 [^{35}S]GTPγS의 양의 비율로 결정하였다. 이 분석에서 시험된 본 발명의 화합물들은 약 10보다 작은 내재적 활성을 보였다. 예를 들면, 실시예 1, 3, 및 6의 화합물들은 각각 -1, -4, 및 9의 IA 값을 가졌다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 인간 뮤 오피오이드 수용체에서 안타고니스트로 작용한다는 것을 확인했다.

[0334] **분석 3: 인 비보 효능의 쥐 모델(Rat Model)**

[0335] 이 분석에서 말초 활성을 평가하는, 위장관 이동(gastrointestinal transit)의 모델에서 시험 화합물의 효능을 평가하였다. 이 연구는 Theravance사의 기관 동물 관리 및 이용 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc.)에 의해 승인받았으며, 국립 과학 학회(National Academy of Sciences (ⓒ 1996))에 의해 발행된 실험용 동물의 관리 및 사용에 대한 가이드(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)를 준수했다.

[0336] a.쥐 위배출 분석 (Rat Gastric Emptying Assay)

[0337] 시험 화합물들을 로페라미드-유도 지연된 위배출을 반전(reverse)시키는 능력을 결정하기 위해 쥐 위 배출 분석에서 평가하였다. 0.001 에서 약 30 밀리그램/킬로그램(mg/kg) 범위의 투여량을 정맥, 피하, 근육 내 또는 경구 투여 경로에 의하여 시험 화합물 또는 비히클을 투여하기 전에 쥐들을 밤새 절식시켰다. 시험 화합물의 투여에 이어서 1 mg/kg 투여량의 로페라미드 또는 비히클의 피하 투여를 수행하였다. 로페라미드 또는 비히클 투여 5분 후, 영양가가 없고, 흡수되지 않는 숯식(charcoal meal)을 경구 섭식을 통해 투여하고, 동물들에게 상기 실험이 지속 되는 60 분 동안 물에 자유로운 접근을 허용하였다. 동물들은 그 후 이산화탄소 질식을 통해 안락사시키고, 이어서 가슴절개를 수행하고 위를 조심스럽게 절제하였다. 위를 조직 제거 중 추가적인 배출을 방지하기 위하여 하부 식도 조임근 및 날문부 조임근에서 결찰시켰다. 결찰을 제거한 후 위 무게를 측정하였다.

[0338] b. 데이터 분석 및 결과

[0339] 데이터는 GraphPad Prism Software 패키지 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)를 사용하여 분석하였다. 퍼센트 역전 곡선(percent reversal curve)은 S자형 투여 반응(sigmoidal dose response)(가변 기울기: variable slope) 모델을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 작성하고, 최적-맞춤(best-fit) ID_{50} 값을 계산하였다. 곡선 최소값 및 최대값은 각각 로페라미드 대조군 값(0%의 반전을 나타냄) 및 비히클 대조군 값(100%의 반전을 나타냄)에 고정시켰다. 결과는 ID_{50} 로 표현하였고, 이는 로페라미드 효과의 50% 반전을 위해 필요한 투여량(밀리그램/킬로그램)이다. 경구 투여된 실시예 1, 4, 및 6의 화합물들은 위배출 모델에서 각각 0.11 mg/kg , 0.014 mg/kg, 및 0.42 mg/kg의 ID_{50} 값을 보였다.

[0340] 본 발명이 그의 특정 구체예를 참고하여 설명되나, 본 발명의 진정한 원리(true spirit) 및 범위에서 벗어나지 않으면서, 다양한 변형이 이루어질 수 있고 등가물이 대체될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 또

한, 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 방법, 방법의 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 원리 및 범위에 맞게 하기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 그와 같은 변형은 본 명세서에 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 본 명세서에 인용된 모든 발행물, 특허, 및 특허 문서는 참조에 의해 개별적으로 포함된 것과 같이 본 명세서에 전체로서 참조로 포함된다.