



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0052528  
(43) 공개일자 2010년05월19일

(51) Int. Cl.

C07D 211/74 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7005282

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월09일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년03월10일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2008/050802

(87) 국제공개번호 WO 2009/034380

국제공개일자 2009년03월19일

(30) 우선권주장

60/971,288 2007년09월11일 미국(US)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

첸, 윤-싱

캐나다 에이치4에스 1지9 퀘벡주 몬트리올 빌 세  
인트-로렌트 프레더릭-밴팅 7171 아스트라제네카  
알 앤드 디 몬트리올

루오, 웨훙

캐나다 에이치4에스 1지9 퀘벡주 몬트리올 빌 세  
인트 로렌트 프레더릭-밴팅 7171 아스트라제네카  
알 앤드 디 몬트리올

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

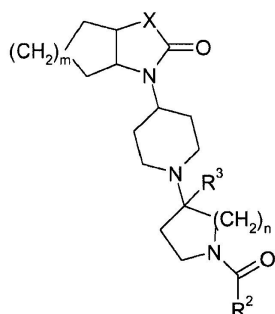
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 무스카린성 수용체의 효능제로서의 피페리딘 유도체

(57) 요약

본 발명에서는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 뿐만 아니라 염 및 상기 화합물을 포함하  
는 제약 조성물을 제조한다. 이들은 요법, 특히 통증의 관리에 유용하다.

<화학식 I>



식 중, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, m 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

**산타쿠마르, 비자야라트남**

캐나다 에이치4에스 1지9 퀘벡주 몬트리올 빌 세인  
트 로렌트 프레더릭-벤팅 7171 아스트라제네카 알  
앤드 디 몬트리올

**토마스쥬스키, 미로슬로, 제르지**

캐나다 에이치4에스 1지9 퀘벡주 몬트리올 빌 세인  
트 로렌트 프레더릭-벤팅 7171 아스트라제네카 알  
앤드 디 몬트리올

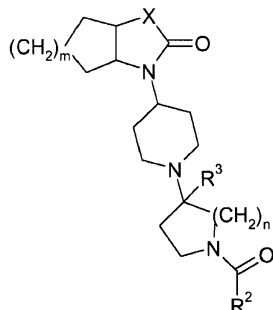
---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물.

<화학식 I>



식 중,

$R^2$ 는 수소,  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며, 여기서 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시는 페닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{2-5}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴, -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR' 및 -C(=O)-NRR'로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

$R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

X는 NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR 및 CRR'로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R, R'는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐 또는 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬이다

(단, 상기 화합물은

에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-에틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-프로필-4-피페리딜]-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온;

tert-부틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-에틸-피

페리딘-1-카르복실레이트;

프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-프로필-피페리딘-1-카르복실레이트; 및

에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-프로필-피페리딘-1-카르복실레이트

로부터 선택된 것이 아님).

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^2$ 가  $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 알킬닐옥실,  $C_{3-6}$ 시클로알킬, 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠화  $C_{3-6}$ 시클로알킬로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 에톡시 및 이소프로필옥시인 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서, X가 NH 및  $CH_2$ 로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로피닐옥시, 부티닐옥시, 4-헵틸, 2-메틸-1-프로필, 벤질, 디히드로벤조푸라닐, 2-옥소피롤리디닐-에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 프로폭시, 벤질옥시, 이소프로페녹시, 이소부톡시,  $C_{3-6}$ 시클로알콕시, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 메틸아미노 및 에틸아미노 (이들은 아미노, 할로젠, 페닐, 모르폴리닐,  $CF_3$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{1-6}$ 알킬, 히드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시 및  $-CN$ 으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 메틸인 화합물.

## 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

## 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

## 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, m이 2인 화합물.

## 청구항 11

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X가 NH 및 N-R (여기서, R은  $C_{2-3}$ 알케닐 또는  $C_{1-3}$ 알킬임)로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X가 NH인 화합물.

## 청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CH<sub>2</sub>인 화합물.

## 청구항 14

에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온;

에틸 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

프로판-2-일 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온;

에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;

2-플루오로에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;

프로프-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;

메틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 3-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;

에틸 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

프로판-2-일 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

프로판-2-일 4-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

(3aR,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온;

부트-2-이닐 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

프로프-2-이닐 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;

(3aS,7aS)-3-[1-(4-메틸-1-프로파노일-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-벤조이미다졸-

2-온;

부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1;

부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 2;

에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1;

에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 2;

에틸 3-[4-[(3aS,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;

이들의 거울상이성질체, 이들의 부분입체이성질체, 이들의 제약상 허용되는 염 및 이들의 혼합물로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 15

프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 또는 이의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 17

통증의 요법을 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 18

알츠하이머병의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 19

정신분열증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 21

치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 통증의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 온혈 동물에서 통증을 치료하기 위한 방법.

#### 청구항 22

치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 온혈 동물에서 알츠하이머병을 치료하기 위한 방법.

#### 청구항 23

치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 정신분열증의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 온혈 동물에서 정신분열증을 치료하기 위한 방법.

#### 청구항 24

치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 불안증의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게

투여하는 단계를 포함하는, 온혈 동물에서 불안증을 치료하기 위한 방법.

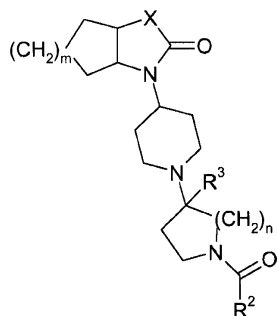
#### 청구항 25

치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 우울증의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 온혈 동물에서 우울증을 치료하기 위한 방법.

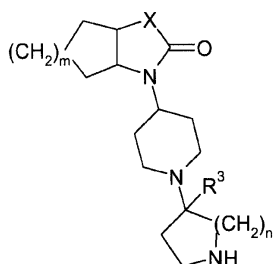
#### 청구항 26

하기 화학식 II의 화합물을  $Q-C(=O)-R^2$ 의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



식 중,

$R^2$ 는 수소,  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며, 여기서 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시는 페닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{2-5}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴, -CN, -SR, -OR,  $-O(CH_2)_p-OR$ , R,  $-C(=O)-R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2NRR'$ , 할로젠,  $-NO_2$ ,  $-NRR'$ ,  $-(CH_2)_pNRR'$  및  $-C(=O)-NRR'$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

$R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;

X는 NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR 및 CRR'로부터 독립적으로 선택되고;

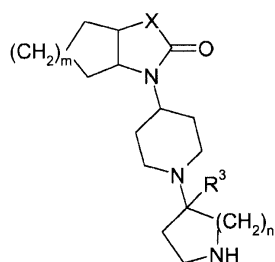
각각의 R, R'는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐 또는 할로겐화 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

Q는 할로겐 또는 OH이다.

### 청구항 27

하기 화학식 II의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물.

<화학식 II>



식 중,

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 1, 2, 3 또는 4이고;

R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬 및 할로겐화 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되고;

X는 NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR 및 CRR'로부터 독립적으로 선택되고;

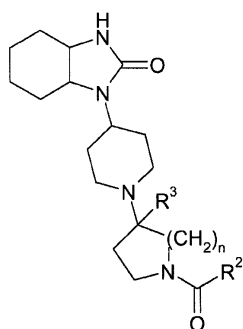
각각의 R, R'는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐 또는 할로겐화 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

### 청구항 28

a) 하기 화학식 IV의 화합물을 시클로헥산-1,2-디아민과 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계,

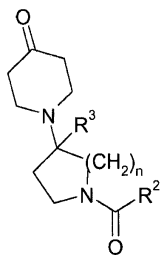
b) 화학식 V의 화합물을 포스젠 유형 화합물과 반응시켜 하기 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법.

<화학식 III>

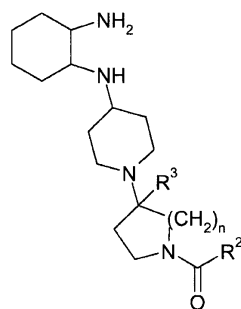




<화학식 IV>



<화학식 V>



식 중,

$R^2$ 는 수소,  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며, 여기서 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시는 페닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{2-5}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴, -CN, -SR, -OR,  $-O(CH_2)_pOR$ , R,  $-C(=O)-R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2NRR'$ , 할로젠,  $-NO_2$ ,  $-NRR'$ ,  $-(CH_2)_pNRR'$  및  $-C(=O)-NRR'$ 로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

$R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

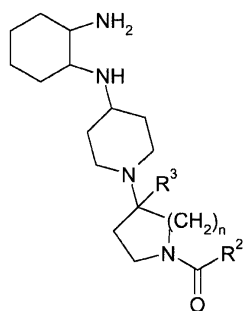
n은 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 R, R'는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐 또는 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬이다.

**청구항 29**

하기 화학식 V의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물.

<화학식 V>



식 중,

$R^2$ 는 수소,  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며, 여기서 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시는 페닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{2-5}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴, -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR' 및 -C(=O)-NRR'로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

$R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

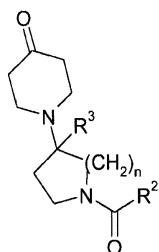
n은 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 R, R'는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐 또는 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬이다.

### 청구항 30

하기 화학식 IV의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물.

<화학식 IV>



식 중,

$R^2$ 는 수소,  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬

-C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-7</sub>시클로알킬옥시, C<sub>3-7</sub>시클로알킬-C<sub>1-3</sub>알킬 및 C<sub>3-7</sub>시클로알킬-C<sub>1-3</sub>알콕시로부터 선택되며, 여기서 상기 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>2-6</sub>알케닐옥시, C<sub>2-6</sub>알키닐옥시, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, C<sub>3-7</sub>헤테로시클로알킬옥시, C<sub>3-7</sub>헤테로시클로알킬, C<sub>6-10</sub>아릴-C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>6-10</sub>아릴-C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-9</sub>헤테로아릴-C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>3-9</sub>헤테로아릴-C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-7</sub>헤테로시클로알킬-C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>3-7</sub>헤테로시클로알킬-C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>3-7</sub>시클로알킬옥시, C<sub>3-7</sub>시클로알킬-C<sub>1-3</sub>알킬 및 C<sub>3-7</sub>시클로알킬-C<sub>1-3</sub>알콕시는 페닐, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>2-5</sub>헤테로시클로알킬, C<sub>3-5</sub>헤테로아릴, -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR' 및 -C(=O)-NRR'로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬 및 할로젠화 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되고;

p는 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 1, 3 또는 4이고;

각각의 R, R'는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐 또는 할로젠화 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 무스카린성 수용체의 효능제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 효능제를 포함하는 조성물, 및 무스카린성 수용체 매개 질환의 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 통증, 알츠하이머병 및/또는 정신분열증의 치료에 효과적일 수 있는 화합물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 신경전달물질 아세틸콜린은 2가지 유형의 콜린작용성 수용체인, 니코틴 수용체의 향이온성(ionotropic) 부류 및 무스카린성 수용체의 항대사성(metabotropic) 부류에 결합한다. 무스카린성 수용체는 원형질막-결합된 G 단백질 커플링 수용체 (GPCR)의 거대부류에 속하며, 중 및 수용체 하위유형 사이에서 상당히 높은 상동성을 나타낸다. 이들 M1 내지 M5 무스카린성 수용체는 중추 및 말초 조직에 대해 흥분 및 억제 제어 영향을 미치는 부교감 신경계에서 우세하게 발현되며, 심박수, 각성, 인지, 감각 처리 및 운동 제어를 비롯한 다수의 생리학적 기능에 참여한다.

[0003] 무스카린성 효능제, 예컨대 무스카린 및 필로카르핀, 및 길항제, 예컨대 아트로핀은 백 년 넘게 공지되어 있었으나, 수용체 하위유형-선택적 화합물의 발견에는 거의 진전이 없어, 개별 수용체에 특정 기능을 부여하기에 어려움이 있었다. 예를 들어, 문헌 [DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353 (2000)]; [Hulme, E. C. et al., "Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633-673 (1990)]; [Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, pp. 319-379 (1993)]; [Caulfield, M. P. et al., International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," Pharmacol. Rev., 50, pp. 279-290 (1998)]을 참조한다.

[0004] 수용체의 무스카린성 부류는 COPD, 천식, 요실금, 녹내장, 정신분열증, 알츠하이머병 (AChE 억제제) 및 통증에 대한 선도 약물을 비롯하여, 다양한 질환에 사용되는 다수의 약제의 표적이다.

[0005] 예를 들어, 직접 작용성 무스카린성 수용체 효능제는 급성 통증의 다양한 동물 모델에서 항침해수용성(antinociceptive)인 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. Br. J. Pharmacol. 105:77-82, 1992.]; [Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. Brain Res. 830:292-300, 1999.])).

[0006] 몇몇 연구는 만성 또는 신경병증성 통증 상태에서 무스카린성 수용체 활성화의 역할을 조사하였다. 이들 연구에서, 래트의 신경병증성 통증의 척수 결찰 모델에서 척수강내 투여 이후에 콜린작용성 긴장도의 직간접적인 상

승은 축각이질통을 개선시키는 것으로 밝혀졌으며, 이러한 효과는 다시 무스카린성 길항제에 의해 되돌아온다 (문헌 [Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 90:492-494, 1999]; [Lee E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. Can J Anaesth 49:178-84, 2002.]). 따라서, 무스카린성 수용체의 직간접적인 활성화는 급성 진통 활성을 모두 유도하며, 신경병증성 통증을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 무스카린성 효능제 및 ACHE-I는 인간에게 투여되었을 때 과도한 부작용을 유도하는 경향 때문에 임상적으로 널리 사용되지 않는다. 바람직하지 않은 부작용으로는 다른 부작용들 중에서도 과도한 타액분비 및 다한증, 증가된 위장관 운동 및 서맥이 있다. 이들 부작용은 신체 전체에서 수용체의 무스카린성 부류의 편재성 발현과 관련된다.

### 발명의 내용

- [0007] 현재까지, 5가지 하위유형의 무스카린성 수용체 (M1 내지 M5)가 다양한 종으로부터 클로닝 및 서열분석되었으며, 이들은 체내에서 차별적으로 분포되어 있다.
- [0008] 따라서, 심장, 위장관 또는 샘 기능을 제어하는 무스카린성 수용체를 활성화시키지 않으면서도, 예를 들어 중추 신경 기능을 제어하는 무스카린성 수용체를 선택적으로 조절하는 분자를 제공하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0009] 또한, 무스카린성 수용체-매개 질환의 치료 방법이 요망된다.
- [0010] 또한, 하위유형 M1 내지 M5에 대해 선택적인 무스카린성 수용체의 조절제가 요망된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 용어 " $C_{m-n}$ " 또는 " $C_{m-n}$  기"는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 나타낸다.
- [0012] 용어 "알킬"은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 포함하는 포화된 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알킬의 설명적 예로는  $C_{1-6}$ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실, 및 보다 장쇄의 알킬기, 예컨대 헵틸 및 옥틸이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 알킬은 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0013] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알케닐의 이중 결합은 또다른 불포화기로 공액화되거나 공액화되지 않을 수 있다. 적합한 알케닐기로는  $C_{2-6}$ 알케닐기, 예컨대 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 알케닐은 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0014] 용어 "시클로알킬"은 3개 이상 내지 약 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 포화된 1가의 고리-함유 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 시클로알킬의 예로는  $C_{3-7}$ 시클로알킬기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 및 포화 시클릭 및 바이시클릭 테르펜이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 시클로알킬은 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 시클로알킬은 모노시클릭 고리 또는 바이시클릭 고리이다.
- [0015] 용어 "아릴"은 방향족 특성 (예를 들어,  $4n + 2$ 개의 편재된 전자)을 갖는 1개 이상의 다중불포화 탄소 고리를 갖고 5개 내지 약 14개 이하의 탄소 원자를 포함하는 1가의 탄화수소 라디칼을 나타낸다.
- [0016] 용어 "헤테로사이클"은 고리 구조의 부분으로 N, O, P 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 다가의 헤테로 원자를 갖고 고리(들)에 3개 이상 내지 약 20개 이하의 원자를 포함하는 고리-함유 구조 또는 분자를 나타낸다. 헤테로사이클은 포화 또는 불포화 (1개 이상의 이중 결합을 함유)될 수 있고, 헤테로사이클은 1개 초과인 고리를 함유할 수 있다. 헤테로사이클이 1개 초과인 고리를 함유하는 경우, 고리는 융합되거나 융합되지 않을 수 있다. 융합 고리는 일반적으로 그 사이에 2개의 원자를 공유하는 2개 이상의 고리를 나타낸다. 헤테로사이클은 방향족 특성을 가질 수 있거나 방향족 특성을 갖지 않을 수 있다.

- [0017] 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로사이클로부터 1개의 수소가 제거되어 유래된 1가의 라디칼을 나타낸다.
- [0018] 헤테로시클릴은, 예를 들어 모노시클릭 헤테로시클릴, 예컨대 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 디옥솔라닐, 솔폴라닐, 2,3-디히드로푸라닐, 2,5-디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 티오팜닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피라닐, 티오피라닐, 2,3-디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 1,4-디히드로피리디닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥사닐, 디옥사닐, 호모피페리디닐, 2,3,4,7-테트라히드로-1H-아제피닐, 호모피페라지닐, 1,3-디옥세파닐, 4,7-디히드로-1,3-디옥세피닐 및 헥사메틸렌 옥시딜을 포함한다.
- [0019] 또한, 헤테로시클릴은 방향족 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴, 예를 들어 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.
- [0020] 또한, 헤테로시클릴은 폴리시클릭 헤테로시클릴 (방향족 또는 비-방향족 모두 포함), 예를 들어 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마리닐, 디히드로쿠마리닐, 벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 크산테닐, 페녹사티이닐, 티안트레닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 쿠나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 페난트리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티옥산티닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.
- [0021] 상기 기재된 폴리시클릭 헤테로시클릴 이외에도, 헤테로시클릴은 폴리시클릭 헤테로시클릴을 포함하고, 여기서 둘 이상의 고리 사이의 고리 융합은 두 고리 모두에 공동인 1개 초과와 결합 및 두 고리 모두에 공동인 2개 초과와 원자를 포함한다. 이러한 가교 헤테로시클릴의 예로는 퀴누클리디닐, 디아자바이시클로[2.2.1]헵틸 및 7-옥사바이시클로[2.2.1]헵틸이 있다.
- [0022] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특성을 갖는 헤테로시클릴을 나타낸다.
- [0023] 용어 "헤테로시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며 불포화도가 없는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 나타낸다. 헤테로시클로알킬기의 예로는 피롤리디닐, 피롤리디노, 피페리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 피페라지노, 모르폴리닐, 모르폴리노, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리노 및 피라닐이 있다. 헤테로시클로알킬기는 1 또는 2개의 적합한 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 헤테로시클로알킬기는 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리, 보다 바람직하게는 모노시클릭 고리이고, 여기서 고리는 3 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며, 본원에서 C<sub>3-6</sub>헤테로시클로알킬로 지칭된다.
- [0024] 용어 "6-원"은 6개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 나타낸다.
- [0025] 용어 "5-원"은 5개의 고리 원자를 함유하는 고리를 갖는 기를 나타낸다.
- [0026] 5-원 고리 헤테로아릴은 5개의 고리 원자를 갖는 고리를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.
- [0027] 5-원 고리 헤테로아릴의 예로는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이 있다.
- [0028] 6-원 고리 헤테로아릴은 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 1, 2 또는 3개의 고리 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.
- [0029] 6-원 고리 헤테로아릴의 예로는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이 있다.
- [0030] 용어 "알콕시"는 일반 화학식 -O-R의 라디칼을 나타내고, 여기서 R은 탄화수소 라디칼로부터 선택된다. 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 이소부톡시, 시클로프로필메톡시, 알릴

옥시 및 프로파르길옥시가 있다.

[0031] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0032] "RT" 또는 "rt"는 실온을 의미한다.

[0033] "정제용 LC/MS (고 pH)"는 정제용 규모로 질량 검출되는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미한다. 사용된 조건은 다음과 같다 - 컬럼: 워터스 엑스-브릿지 프렙(Waters X-Bridge Prep) C18 OBD, 30 x 50 mm, 5  $\mu$ m 입자 크기, 이동상: A = 물 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (pH 10) 및 B: MeCN.

[0034] "정제용 LC/MS (저 pH)"는 정제용 규모로 질량 검출되는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미한다. 사용된 조건은 다음과 같다 - 컬럼: 워터스 시너지 폴라 프렙(Waters Synergy Polar Prep) C18 OBD, 30 x 50 mm, 4  $\mu$ m 입자 크기, 이동상: A = 물 중의 0.05% TFA 및 B: MeCN.

[0035] "HATU"는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트를 의미한다.

[0036] "DCC"는 N,N'-디시클로헥실카르보다이미다이드를 의미한다.

[0037] "EDC"는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드히드로클로라이드를 의미한다.

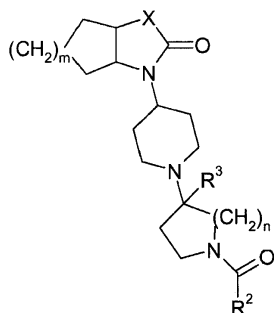
[0038] "CDI"는 1,1'-카르보닐디이미다졸을 의미한다.

[0039] "DIPEA"는 디이소프로필에틸아민을 의미한다.

[0040] 본원에 기재된 화합물은 IUPAC 명명 소프트웨어 렉시캠(Lexichem) (버전 1.4 / 버전 1.6)으로 명명될 수 있다.

[0041] 한 측면에서, 본 발명의 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물을 제공한다:

[0042] <화학식 I>



[0043]

[0044] 식 중,

[0045]  $R^2$ 는 수소,  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며, 여기서 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬,  $C_{1-7}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-7}$ 알콕시,  $C_{2-6}$ 알케닐옥시,  $C_{2-6}$ 알키닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{6-10}$ 아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-9}$ 헤테로아릴- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 헤테로시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬옥시,  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{3-7}$ 시클로알킬- $C_{1-3}$ 알콕시는 페닐,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{2-5}$ 헤테로시클로알킬,  $C_{3-5}$ 헤테로아릴, -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', 할로젠, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR' 및 -C(=O)-NRR'로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0046]  $R^3$ 은  $C_{1-6}$ 알킬 및 할로젠화  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

- [0047] p는 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0048] m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0049] X는 NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR 및 CRR'로부터 독립적으로 선택되고;
- [0050] 각각의 R, R'는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐 또는 할로젠화 C<sub>1-6</sub>알킬이다
- [0051] (단, 상기 화합물은
- [0052] 에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-에틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0053] (3aS,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-프로필-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온;
- [0054] tert-부틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0055] tert-부틸 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0056] 프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-에틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0057] 프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-프로필-피페리딘-1-카르복실레이트; 및
- [0058] 에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-프로필-피페리딘-1-카르복실레이트
- [0059]로부터 선택된 것이 아님).
- [0060] 또다른 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>알킬닐옥실, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 할로젠화 C<sub>1-6</sub>알킬 및 할로젠화 C<sub>3-6</sub>시클로알킬로부터 선택된다.
- [0061] 또다른 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 에톡시 및 이소프로필옥시이다.
- [0062] 추가의 실시양태에서, X는 NH 및 CH<sub>2</sub>로부터 선택된다.
- [0063] 또다른 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로피닐옥시, 부티닐옥시, 4-헵틸, 2-메틸-1-프로필, 벤질, 디히드로벤조푸라닐, 2-옥소피롤리디닐-에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 프로폭시, 벤질옥시, 이소프로페녹시, 이소부톡시, C<sub>3-6</sub>시클로알콕시, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제티디닐, 메틸아미노 및 에틸아미노 (이들은 아미노, 할로젠, 페닐, 모르폴리닐, CF<sub>3</sub>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>1-6</sub>알킬, 히드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시 및 -CN으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택된다.
- [0064] 또다른 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.
- [0065] 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 메틸이다.
- [0066] 추가의 실시양태에서, n은 1이다.
- [0067] 또다른 실시양태에서, n은 2이다.
- [0068] 또다른 실시양태에서, m은 2이다.
- [0069] 추가의 실시양태에서, X는 NH 및 N-R (여기서, R은 C<sub>2-3</sub>알케닐 또는 C<sub>1-3</sub>알킬임)로부터 선택된다.
- [0070] 또다른 실시양태에서, X는 NH이다.



- [0071] 또다른 실시양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이다.
- [0072] 추가의 실시양태에서, 본 발명은
- [0073] 에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0074] 프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0075] (3aS,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온;
- [0076] 에틸 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0077] 프로판-2-일 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0078] (3aR,7aR)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온;
- [0079] 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0080] 2-플루오로에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0081] 프로프-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0082] 메틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0083] 에틸 3-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0084] 에틸 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0085] 프로판-2-일 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0086] 프로판-2-일 4-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0087] (3aR,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온;
- [0088] 부트-2-이닐 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0089] 프로프-2-이닐 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트;
- [0090] (3aS,7aS)-3-[1-(4-메틸-1-프로파노일-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-벤조이미다졸-2-온;
- [0091] 부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1;
- [0092] 부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피



롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 2;

- [0093] 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1;
- [0094] 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 2;
- [0095] 에틸 3-[4-[(3aS,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [0096] 이들의 거울상이성질체, 이들의 부분입체이성질체, 이들의 제약상 허용되는 염 및 이들의 혼합물로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [0097] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0098] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 라세미 혼합물로 존재하고 단리될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 임의의 가능한 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 광학적으로 활성인 형태는, 예를 들어 라세미체의 키랄 크로마토그래피 분리, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성 또는 이하에 기재된 절차에 기초한 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.
- [0099] 또한, 본 발명의 특정 화합물은 기하 이성질체, 예를 들어 알켄의 E 및 Z 이성질체로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 임의의 기하 이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0100] 또한, 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태, 예를 들어 수화된 형태 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0101] 본 발명의 범위 내에는 또한 화학식 I의 화합물의 염이 포함된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업계에 널리 공지된 표준 절차를 이용하여 수득할 수 있으며, 예를 들어 충분히 염기성인 화합물, 예를 들어 알킬 아민을 적합한 산, 예를 들어 HCl 또는 아세트산과 반응시켜 생리학상 허용되는 음이온을 생성함으로써 수득할 수 있다. 또한, 적합하게 산성인 양성자를 갖는 본 발명의 화합물, 예컨대 카르복실산 또는 페놀을 1 당량의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 히드록사이드 또는 알콕사이드 (예컨대, 에톡사이드 또는 메톡사이드) 또는 적합하게 염기성인 유기 아민 (예컨대, 콜린 또는 메글루민)으로 수성 매질에서 처리한 후에 통상적인 정제 기술을 거쳐 상응하는 알칼리 금속 (예컨대, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예컨대, 칼슘) 염을 제조하는 것이 가능할 수 있다.
- [0102] 한 실시양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 특히 산 부가염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.
- [0103] 본 발명자들은 본 발명에 이르러 본 발명의 화합물이 약제, 특히 M1 수용체의 효능제로서의 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 M1 수용체의 효능제로서 선택적인 활성을 나타내며, 요법, 특히 다양한 통증 증상, 예컨대 만성 통증, 신경병증성 통증, 급성 통증, 암 통증, 류마티스성 관절염에 의해 유발된 통증, 편두통, 내장통 등의 경감에 유용하다. 그러나 이들 목록이 예외가 없는 것으로 해석되지는 않는다. 또한, 본 발명의 화합물은 M1 수용체의 기능이상이 존재하거나 관련되는 기타 질환 상태에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 암, 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 정신분열증, 알츠하이머병, 불안 장애, 우울증, 비만, 위장관 장애 및 심혈관 장애의 치료에 사용될 수 있다.
- [0104] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 정신분열증 또는 알츠하이머병의 치료에 사용될 수 있다.
- [0105] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 통증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0106] 또다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경병증성 통증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0107] 본 발명의 화합물은 면역조절제로서, 특히 자가면역 질환, 예컨대 관절염, 피부 이식, 기관 이식 및 유사한 수

술적 필요, 콜라겐 질환, 다양한 알레르기에 대해, 항-종양제 및 항-바이러스제로서의 용도에 유용하다.

- [0108] 본 발명의 화합물은 M1 수용체의 퇴행 또는 기능이상인 그 패러다임에 존재하거나 관련되는 질환 상태에 유용하다. 이는 진단 기술 및 영상화 적용, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET)에 있어 동위원소 표지된 형태의 본 발명의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 화합물은 설사, 우울증, 불안증 및 스트레스-관련 장애, 예컨대 외상후 스트레스 장애, 공황 장애, 범불안 장애, 사회 공포증 및 강박성 인격 장애, 요실금, 조루, 다양한 정신병, 기침, 폐부종, 다양한 위장관 장애, 예를 들어 변비, 기능성 위장관 장애, 예컨대 과민성 장 증후군 및 기능성 소화불량, 파킨슨병 및 다른 운동 장애, 외상성 뇌 손상, 졸중, 심근 경색에 따른 심장보호, 비만, 척수 손상 및 약물 중독의 치료, 예컨대 알콜, 니코틴, 오피오이드 및 다른 약물 남용의 치료, 및 교감 신경계 장애, 예를 들어 고혈압의 치료에 유용하다.
- [0110] 본 발명의 화합물은 일반적인 마취 및 모니터링 마취 관리 동안 사용되는 진통제로 유용하다. 상이한 성질을 갖는 제제의 조합이 마취 상태 유지에 필요한 효과의 균형을 달성하기 위해 사용되기도 한다 (예를 들어, 건망증, 무통각, 근육 이완 및 진정작용). 이러한 조합에는 흡입 마취제, 진정제, 불안완화제, 신경근 차단제 및 오피오이드가 포함된다.
- [0111] 또한, 본 발명의 범위에는 상기 논의된 임의의 증상의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 상기 화학식 I에 따른 임의의 화합물의 용도가 포함된다.
- [0112] 본 발명의 추가의 측면은 상기 논의된 임의의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 상기 화학식 I에 따른 화합물을 투여하여 상기 논의된 임의의 증상을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이다.
- [0113] 따라서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0114] 추가의 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0115] 본 명세서의 내용에서, 용어 "요법"은 또한 달리 구체적인 지시가 없는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료" 및 "치료상"도 이와 같이 해석되어야 한다. 본 발명의 내용에서 용어 "요법"은 또한 기존의 질환 상태, 급성 또는 만성 증상 또는 재발 증상을 완화시키기 위해 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이 정의는 또한 증상 재발의 방지를 위한 예방적 요법 및 만성 장애를 위한 지속적 요법을 포함한다.
- [0116] 본 발명의 화합물은 요법, 특히 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 요통, 암 통증 및 내장통 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 통증 증상의 요법에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경병증성 통증에 대한 요법에 유용하다. 보다 더 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 만성 신경병증성 통증에 대한 요법에 유용하다.
- [0117] 온혈 동물, 예컨대 인간에서의 요법을 위한 용도에서, 본 발명의 화합물은 경구, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복막내, 흉곽내, 정맥내, 경막외, 수막내, 경피, 뇌실내 투여 및 관절 주사를 비롯한 임의의 경로에 의해 통상적인 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다.
- [0118] 본 발명의 한 실시양태에서, 투여 경로는 경구, 정맥내 또는 근육내 경로일 수 있다.
- [0119] 투여량은 특정 환자에게 가장 적절한 개별 처방 및 투여량 수준을 결정할 때투여 경로, 질환의 중증도, 환자의 연령 및 체중, 및 담당의가 통상적으로 고려하는 다른 요인에 좌우될 것이다.
- [0120] 본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하는 경우, 비활성의 제약상 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 분산용 과립제, 캡슐제, 샤세제 및 좌제를 포함한다.
- [0121] 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제 또는 정제 봉해제로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있으며, 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.
- [0122] 산제에서, 담체는 본 발명의 미분된 화합물 또는 활성 성분과 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 성질을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 원하는 형상 및 크기로 압축된다.
- [0123] 좌제 조성물을 제조하는 경우, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드와 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 여기에 활성 성분을 예를 들어 교반에 의해 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의

주형에 붓고 냉각시켜 고형화시킨다.

- [0124] 적합한 담체로는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 락토스, 당, 펙틴, 텍스트린, 전분, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이 있다.
- [0125] 용어 "조성물"은 또한 활성 성분 (다른 담체가 있거나 없음)이 담체로 둘러싸여 이러한 담체와 연결되어 있는, 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 성분의 제제를 포함한다. 마찬가지로, 사체제가 포함된다.
- [0126] 정제, 산제, 사체제 및 캡슐제는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.
- [0127] 액체 형태 조성물은 용액제, 현탁액제 및 유액제를 포함한다. 예를 들어, 활성 화합물의 멸균수 또는 물 프로필렌 글리콜 용액이 비경구 투여에 적합한 액체 제제일 수 있다. 액체 조성물은 또한 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중에서 용액제로 제제화될 수도 있다.
- [0128] 경구 투여용 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 경우에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 사용을 위한 수성 현탁액제는 미분된 활성 성분을 물 중에 점성 물질, 예컨대 천연 합성 고무, 수지, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 제약 제제 분야에 공지된 다른 현탁화제와 함께 분산시켜 제조할 수 있다.
- [0129] 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05% 내지 99 중량% (중량 백분율), 보다 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 본 발명의 화합물을 포함할 것이다 (모든 중량%는 총 조성물을 기준으로 함).
- [0130] 본 발명의 실시를 위한 치료 유효량은 개별 환자의 연령, 체중 및 반응을 비롯한 공지의 기준을 사용하여 결정할 수 있으며, 당업자에 의해 치료되거나 예방되는 질환과 관련하여 해석될 수 있다.
- [0131] 본 발명의 범위에는 의약의 제조에 있어서 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 임의의 화합물의 용도가 포함된다.
- [0132] 또한, 본 발명의 범위에는 통증의 요법을 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 임의의 화합물의 용도가 포함된다.
- [0133] 또한, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 요통, 암 통증 및 내장통을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 통증 증상의 요법을 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I에 따른 임의의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0134] 본 발명의 추가의 측면은 상기 논의된 임의의 증상의 요법을 필요로 하는 환자에게 유효량의 상기 화학식 I에 따른 임의의 화합물을 투여하여, 상기 논의된 임의의 증상을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이다.
- [0135] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0136] 특히, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 요법, 보다 구체적으로는 통증의 요법을 위한 제약 조성물이 제공된다.
- [0137] 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 상기 논의된 임의의 증상에 사용하기 위한 제약 조성물이 제공된다.
- [0138] 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 하기로부터 선택된 하나 이상의 제약 활성 화합물(들)과 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다:
- [0139] (i) 항우울제, 예컨대 아미트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 도세핀, 돌록세틴, 엘자소난, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플록세틴, 게피론, 이미프라민, 이프사피론, 마프로틸린, 노르트리프틸린, 네파조돈, 파록세틴, 페넨진, 프로트리프틸린, 레복세틴, 로발조탄, 세르트랄린, 시부트라민, 티오나속세틴, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0140] (ii) 비정형 항정신병약물, 예를 들어 퀘티아핀 및 이의 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들); 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카르바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 데벤자핀, 디발프로엑스, 돌록세틴, 에스조피클론, 할로페리돌, 일로페리돈, 라모트리진, 리튬, 록사핀, 메소리다진, 올란자핀, 팔리페리돈, 페를라핀, 페르페나진, 페노티아진, 페닐부틸피페리딘, 피모지드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 퀘티아핀, 세르틴돌, 슬피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 트리플루오페라진, 트리메토진,

발프로에이트, 발프로산, 조피클론, 조테핀, 지프라스돈 및 이들의 동등물;

- [0141] (iii) 항정신병약물, 예를 들어 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카르바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 데벤자핀, 디발프로엑스, 돌록세틴, 에스조피클론, 할로페리돌, 일로페리돈, 라모트리진, 록사핀, 메소리다진, 올란자핀, 팔리페리돈, 페를라핀, 페르페나진, 페노티아진, 페닐부틸피페리딘, 피모지드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 세르틴돌, 술피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 트리플루오페라진, 트리메토진, 발프로에이트, 발프로산, 조피클론, 조테핀, 지프라스돈, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0142] (iv) 항불안제, 예를 들어 알네스피론, 아자피론, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 예컨대 아디나졸람, 알프라졸람, 발레제팜, 벤타제팜, 브로마제팜, 브로티졸람, 부스피론, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 시프라제팜, 디아제팜, 디펜히드라민, 에스타졸람, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 포사제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 메프로바메이트, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 레클라제팜, 트라카졸레이트, 트레피팜, 테마제팜, 트리아졸람, 울다제팜, 졸라제팜, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0143] (v) 항응고제, 예를 들어 카르바마제핀, 발프로에이트, 라모트로진, 가바펜틴, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0144] (vi) 알츠하이머병 치료제, 예를 들어 도네페질, 메만틴, 타크린, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0145] (vii) 파킨슨병 치료제, 예를 들어 데프레닐, L-도파, 레quip(Requip), 미라펙스(Mirapex), MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 및 신경 산화질소 신타제의 억제제, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0146] (viii) 편두통 치료제, 예를 들어 알모트립탄, 아만타딘, 브로모크립틴, 부탈비탈, 카베르골린, 디클로랄페나존, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 리수리드, 나라트립탄, 페르골리드, 프라미펙솔, 리자트립탄, 로피니롤, 수마트립탄, 졸미트립탄, 조미트립탄, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0147] (ix) 졸중 치료제, 예를 들어 아브식시마브, 약티바스, NXY-059, 시티콜린, 크로베네티, 데스모테플라스, 레피노탄, 트락소프로딜, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0148] (x) 과민성 방광 요실금 치료제, 예를 들어 다라페나신, 팔복세이트, 옥시부티닌, 프로피베린, 로발조탄, 솔리페나신, 톨테로딘, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0149] (xi) 신경병증성 통증 치료제, 예를 들어 가바펜틴, 리도데름, 프레가블린, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0150] (xii) 침해수용성 통증 치료제, 예를 들어 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 디클로페낙, 록소프로펜, 나프록센, 파라세타몰, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0151] (xiii) 불면증 치료제, 예를 들어 알로바르비탈, 알로니미드, 아모바르비탈, 벤즈옥타민, 부타바르비탈, 카푸리드, 클로랄, 클로페리돈, 클로레테이트, 텍스클라몰, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 글루테티미드, 할라제팜, 히드록시진, 메클로퀼론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메타퀼론, 미다플루르, 니소바메이트, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 프로포폴, 볼레타미드, 트리클로포스, 세코바르비탈, 잘레플론, 졸피렘, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들); 및
- [0152] (xiv) 기분 안정화제, 예를 들어 카르바마제핀, 디발프로엑스, 가바펜틴, 라모트리진, 리튬, 올란자핀, 퀘티아핀, 발프로에이트, 발프로산, 베라파밀, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들).
- [0153] 상기 조합물은 본원에 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물, 및 승인된 투여량 범위 및/또는 간행물에 기재된 투여량의 기타 제약상 활성 화합물 또는 화합물들을 사용한다.
- [0154] 더 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 부프레노르핀; 데조신; 디아세틸모르핀; 펜타닐; 레보메타딜 아세테이트; 메프타지놀; 모르핀; 옥시코돈; 옥시모르폰; 레미펜타닐; 수펜타닐; 및 트라마돌로부터 선택된 하나 이상의 제약 활성 화합물(들)과 공동으로, 동시에,

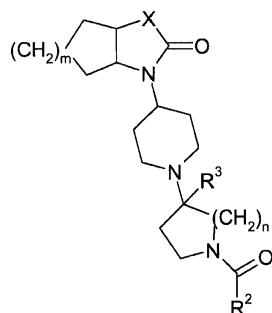
순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다.

[0155] 특정 실시양태에서, 만성 침해수용성 통증을 치료하기 위해 본 발명의 화합물과, 부프레노르핀; 데조신; 디아세틸모르핀; 펜타닐; 레보메타닐 아세테이트; 메프타지놀; 모르핀; 옥시코돈; 옥시모르폰; 레미펜타닐; 수펜타닐; 및 트라마돌로부터 선택된 제2의 활성 화합물을 함유하는 조합물을 투여하는 것이 특히 효과적일 수 있다. 이 요법의 효능은 하기 기재된 래트 SNL 열 통각과민 검정법을 사용하여 증명할 수 있다.

[0156] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

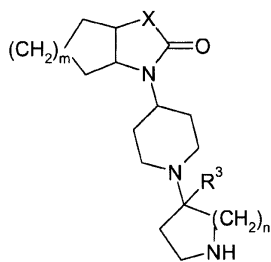
[0157] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을  $Q-C(=O)-R^2$ 의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0158] <화학식 I>



[0159]

[0160] <화학식 II>



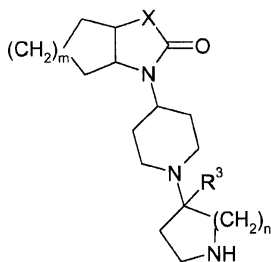
[0161]

[0162] 식 중,  $R^2$ ,  $R^3$ , m, n 및 X는 상기 정의된 바와 같고, Q는 할로젠 또는 OH이다.

[0163] 임의로, 화학식 II의 화합물을  $Q-C(=O)-R^2$ 의 화합물과 반응시키는 단계는 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 또는 이의 동등물의 존재 하에 수행한다. Q가 OH인 경우, 화학식 II의 화합물을  $Q-C(=O)-R^2$ 의 화합물과 반응시키는 단계는 커플링 시약, 예컨대 HATU, DCC, EDC 또는 이의 동등물 및 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 또는 이의 동등물의 존재 하에 수행한다.

[0164] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 중간체, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물을 제공한다.

[0165] <화학식 II>



[0166]

[0167] 식 중, n, m, X 및  $R^3$ 은 상기 정의된 바와 같다.



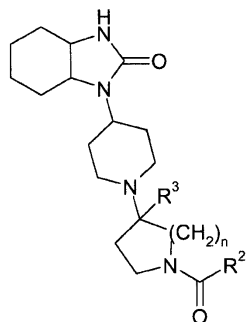
[0168] 또다른 실시양태에서, 본 발명은

[0169] a) 하기 화학식 IV의 화합물을 시클로헥산-1,2-디아민과 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계,

[0170] b) 화학식 V의 화합물을 포스겐 유형 화합물과 반응시켜 하기 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계

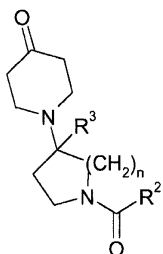
[0171] 를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0172] <화학식 III>



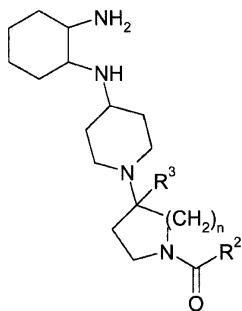
[0173]

[0174] <화학식 IV>



[0175]

[0176] <화학식 V>



[0177]

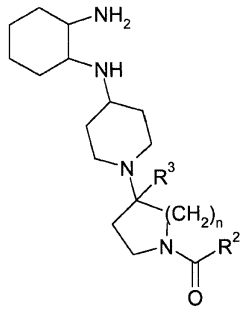
[0178] 식 중, R², R³ 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0179] 임의로, 단계 a)는 환원제, 예컨대 나트륨 보로히드라이드, NaH(OAc)₃ 또는 이의 동등물의 존재 하에 수행한다.

[0180] 임의로, 포스겐 유형 화합물은 포스겐, 트리포스겐, 1,1'-카르보닐디이미다졸 및 이의 동등물로부터 선택된다.

[0181] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 중간체, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물을 제공한다.

[0182] <화학식 V>

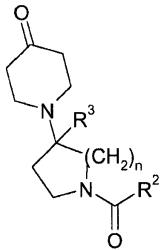


[0183]

[0184] 식 중,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $n$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0185] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 중간체, 이의 제약상 허용되는 염, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물을 제공한다.

[0186] <화학식 IV>



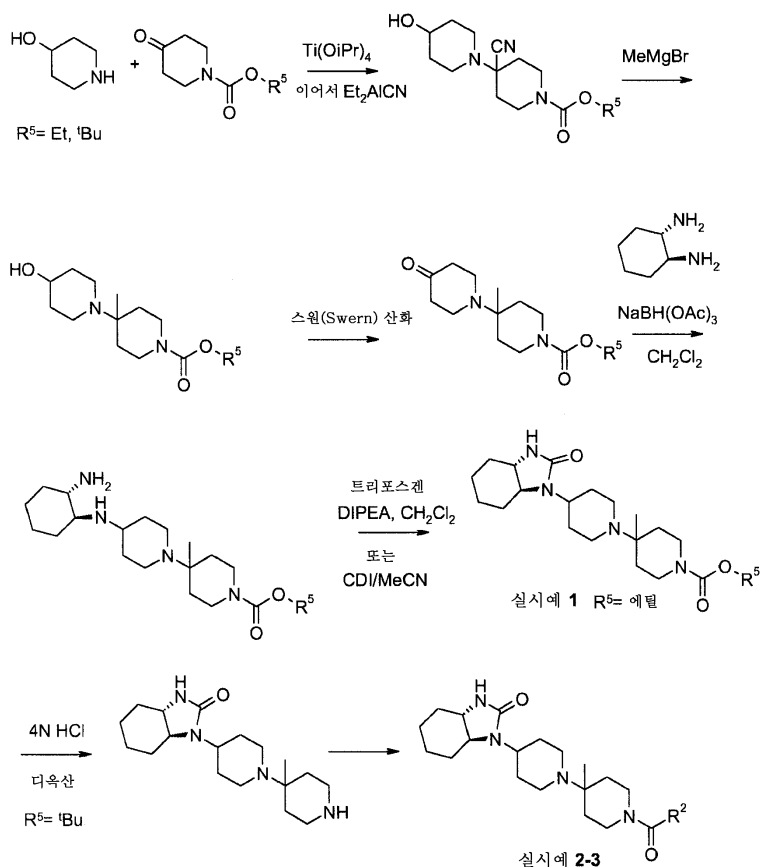
[0187]

[0188] 식 중,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $n$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0189] 특정 실시양태에서, 화학식 IV의  $n$ 은 1이다. 또다른 특정 실시양태에서, 화학식 IV의  $n$ 은 1, 3 또는 4이다.

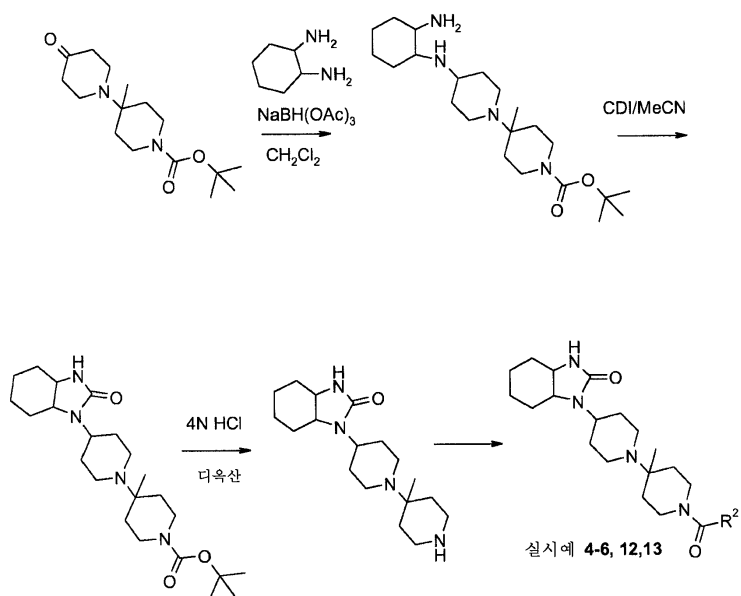
[0190] 본 발명의 화합물은 또한 하기 반응식 1 내지 4에 도시된 바와 같은 합성 경로에 따라 제조할 수 있다.

[0191] 반응식 1 (실시예 1-3, 16-18)



[0192]

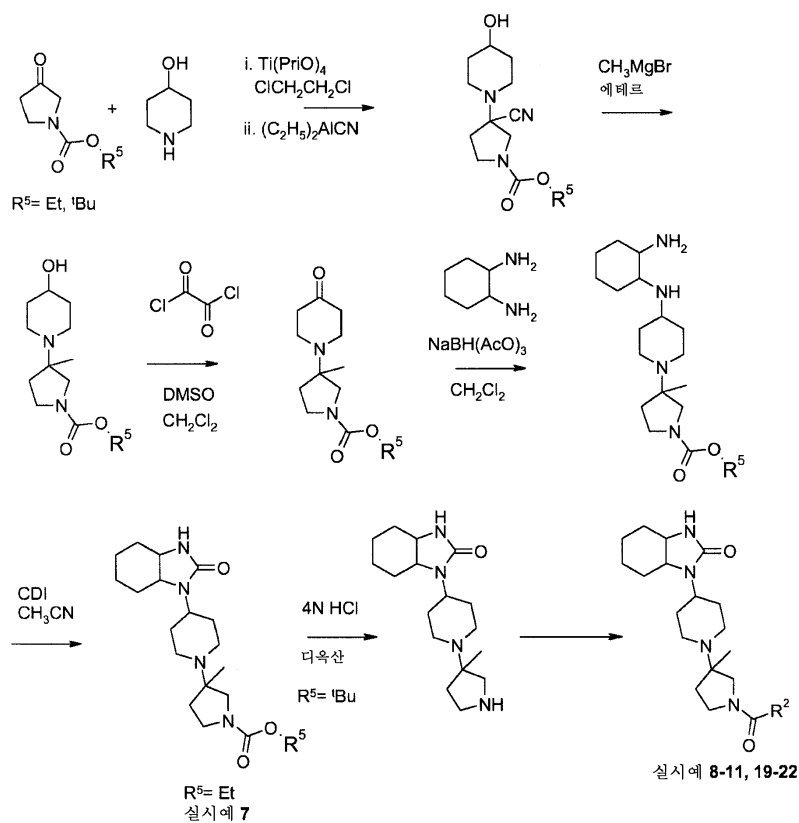
[0193] 반응식 2 (실시예 4-6, 12, 13)



[0194]

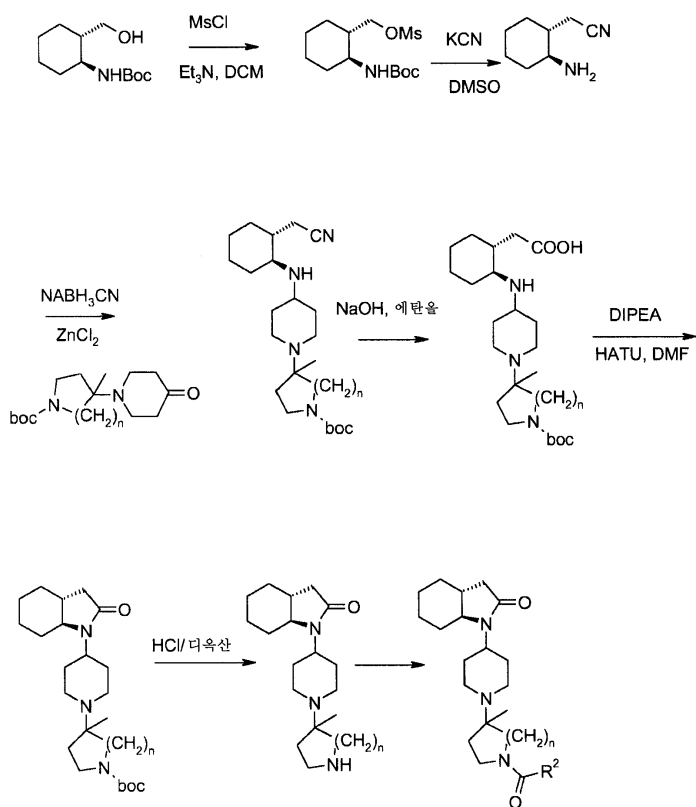


[0195] 반응식 3 (실시예 7-11, 19-22)



[0196]

[0197] 반응식 4 (실시예 14-15, 23)



[0198]

[0199] 생물학적 평가

[0200] 인간 M1, 래트 M1, 인간 M3 및 인간 M5 칼슘 동원 FLIPR™ 검정법

- [0201] 본 발명의 화합물 활성 ( $EC_{50}$  또는  $IC_{50}$ )은 전세포에서 약물 유도된 세포내  $Ca^{2+}$  방출을 모니터링하는 384 플레이트-기준의 영상화 검정법을 이용하여 측정하였다. CHO 세포 (차이니스 햄스터 난소 세포, ATCC)에서 발현된 hM1 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 1, 진뱅크(gene bank) 수탁번호 NM\_000738), rM1 (랫트 무스카린성 수용체 하위유형 1, 진뱅크 수탁번호 NM\_080773), hM3 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 3, 진뱅크 수탁번호 NM\_000740NM\_000740) 및 hM5 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 5, 진뱅크 수탁번호 NM\_0121258) 수용체의 활성화는 몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices) FLIPR II™ 기기에서 형광 신호의 증가로서 정량화하였다. 화합물에 의한 hM3 및 hM5의 억제제는 2 nM 아세틸콜린 활성화에 대한 반응에서 형광 신호의 감소에 의해 측정하였다.
- [0202] CHO 세포는 가습 인큐베이터 (5%  $CO_2$  및 37°C)에서 선별제를 함유하지 않은 DMEM/F12 배지 (위센트(Wisent) 319-075-CL) 중 8000개 세포/웰/50  $\mu$ l로 24시간 동안 384-웰 흑색/투명 바닥 폴리 D-리신 플레이트 (벡톤 디킨슨(Becton Dickinson), 4663)에 플레이팅하였다. 실험 전에 플레이트를 뒤집어 세포 배양 배지를 제거하였다. 2  $\mu$ M 칼슘 지시 염료 (FLUO-4AM, 몰레큘라 프로브즈(Molecular Probes) F14202) 및 플루로닉(Pluronic) 산 F-127 0.002% (인비트로젠(Invitrogen) P3000MP)이 포함된, 행크(Hank) 평형 염용액 1X (위센트 311-506-CL), 10 mM Hepes (위센트 330-050-EL) 및 2.5 mM 프로베니시드(Probenicid) (pH 7.4) (시그마 알드리치 캐나다 (Sigma Aldrich Canada) P8761-100g)의 로딩 용액 25  $\mu$ l를 각각의 웰에 첨가하였다. 실험 시작 전에 플레이트를 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 검정 완충액으로 4회 세척하여 인큐베이션을 종결시켰으며, 각 웰에는 25  $\mu$ l의 잔류 완충액이 남았다. 이어서, 세포 플레이트를 FLIPR로 옮겨 화합물 첨가를 준비하였다.
- [0203] 실험 당일, 아세틸콜린 및 화합물을 FLIPR 기기에 의해 첨가하기 위해 3배 농도 범위로 검정 완충액 중에 희석하였다 (10 지점 연속 희석). 모든 칼슘 검정을 위해, 10초 동안 기준값을 관독한 후에 화합물 12.5  $\mu$ l를 첨가하여 총 웰 부피가 37.5  $\mu$ l가 되게 하였다. 효능제를 첨가하기 전에, 데이터를 60 픽처 동안 매 초마다, 이어서 20 픽처 동안 매 6초마다 수집하였다. hM3 및 hM5의 경우, 효능제를 첨가하기 전에, 10초 동안 제2 기준값을 관독한 후에 효능제 또는 완충액 12.5  $\mu$ l를 첨가하여 최종 부피가 50  $\mu$ l가 되게 하였다. 효능제 자극 후, FLIPR을 계속하여 데이터를 60 픽처 동안 매 초마다, 이어서 20 픽처 동안 매 6초마다 수집하였다. 형광 방출을 보드 CCD 카메라 상의 FLIPR에 의해 필터 1 (방출 510-570 nm)을 사용하여 관독하였다.
- [0204] 칼슘 동원 산출 데이터는 화합물 및 효능제 관독 프레임 모두에 대해 최대 상대 형광 유닛 (RFU)에서 최소값을 감하여 계산하였다 (최대 RFU만을 사용하는 hM1 및 rM1을 제외함). 데이터는 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (XLfit 버전 4.2.2 엑셀 애드-인 버전 4.2.2 빌드 18 맵스 1Q 버전 2.1.2 빌드 18)의 S자형 피트를 사용하여 분석하였다. 모든  $pEC_{50}$  및  $pIC_{50}$  값은 'n' 독립적 실험의 산술 평균  $\pm$  평균의 표준 오차로서 기록하였다.
- [0205] **hM2 수용체 GTP  $\gamma$  S 결합**
- [0206] 클로닝된 인간 M2 수용체 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 2, 진뱅크 수탁번호 NM\_000739)를 발현하는 차이니스 햄스터 난소 세포 (CHO)로부터 생성된 막을 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) (RBHM2M)로부터 구입하였다. 막을 37°C에서 해동시키고, 23-게이지의 끝이 무딘 바늘을 통해 3회 통과시키고, GTP  $\gamma$  S 결합 완충액 (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM  $MgCl_2$ , pH 7.4, 100  $\mu$ M DTT) 중에 희석하였다. 본 발명의 화합물의  $EC_{50}$ ,  $IC_{50}$  및  $E_{max}$ 는 384-웰 비-특이적 결합 표면 플레이트 (코닝(Corning))에서 60  $\mu$ l로 수행되는 10-지점 투여량-반응 곡선 (3배 농도 범위)으로부터 평가하였다. 투여량-반응 곡선 플레이트 (5 $\times$  농도)로부터 10  $\mu$ l를 또 다른 384 웰 플레이트 (25  $\mu$ l 중 hM2 막 5  $\mu$ g, 플래쉬블루 비드(Flashblue bead) (퍼킨-엘머) 500  $\mu$ g 및 GDP 25  $\mu$ M를 함유함)로 옮겼다.  $3.3 \times (60,000 \text{ dpm})$ 의 GTP  $\gamma$   $^{35}S$  (최종 0.4 nM)를 함유한 추가 15  $\mu$ l를 웰에 첨가하여 총 웰 부피가 50  $\mu$ l가 되게 하였다. 기저 및 최대 자극된 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 결합을 최종 30  $\mu$ M의 아세틸콜린 효능제의 부재 또는 존재 하에 측정하였다. 막/비드 혼합물을 25  $\mu$ M GDP와 실온에서 15분 동안 예비-인큐베이션한 후에 플레이트에 분배하였다 (최종 12.5  $\mu$ M). [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 결합의 아세틸콜린-유도된 자극 (최종 2  $\mu$ M) 전도를 사용하여 화합물의 길항제 성질 ( $IC_{50}$ )을 검정하였다. 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후에 400 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 방사능 (cpm)을 트릴룩스(Trilux) (퍼킨-엘머)에서 카운팅하였다.
- [0207]  $EC_{50}$ ,  $IC_{50}$  및  $E_{max}$ 의 값은 자극된 [ $^{35}S$ ]GTP  $\gamma$  S 결합률(%) 대 로그 (리간드 (몰))의 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (XLfit 버전 4.2.2 엑셀 애드-인 버전 4.2.2 빌드 18 맵스 1Q 버전 2.1.2 빌드 18)의 S자형 피트를 사용하여

수득하였다. 모든  $pEC_{50}$  및  $pIC_{50}$  값은 'n' 독립적 실험의 산술 평균  $\pm$  평균의 표준 오차로서 기록하였다.

[0208]

#### hM4 수용체 GTP $\gamma$ S 결합

[0209]

클로닝된 인간 M4 수용체 (인간 무스카린성 수용체 하위유형 4, 진뱅크 수탁번호 NM\_000741)를 발현하는 차이니스 햄스터 난소 세포 (CHO)로부터 생성된 막을 퍼킨-엘머 (RBHM4M)로부터 구입하였다. 막을 37°C에서 해동시키고, 23-게이지의 끝이 무딘 바늘을 통해 3회 통과시키고, GTP  $\gamma$  S 결합 완충액 (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4, 100  $\mu$ M DTT) 중에 희석하였다. 본 발명의 화합물의  $EC_{50}$ ,  $IC_{50}$  및  $E_{max}$ 는 384-웰 비-특이적 결합 표면 플레이트 (코닝)에서 60  $\mu$ l로 수행되는 10-지점 투여량-반응 곡선 (3배 농도 범위)으로부터 평가하였다. 투여량-반응 곡선 플레이트 (5 $\times$  농도)로부터 10  $\mu$ l를 또다른 384 웰 플레이트 (25  $\mu$ l 중 hM4 막 10  $\mu$ g, 플래쉬블루 비드 (퍼킨-엘머) 500  $\mu$ g 및 GDP 40  $\mu$ M를 함유함)로 옮겼다.  $3.3 \times (60,000 \text{ dpm})$ 의 GTP  $\gamma$  <sup>35</sup>S (최종 0.4 nM)를 함유한 추가 15  $\mu$ l를 웰에 첨가하여 총 웰 부피가 50  $\mu$ l가 되게 하였다. 기저 및 최대 자극된 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 결합을 최종 30  $\mu$ M의 아세틸콜린 효능제의 부재 또는 존재 하에 측정하였다. 막/비드 혼합물을 40  $\mu$ M GDP와 실온에서 15분 동안 예비-인큐베이션한 후에 플레이트에 분배하였다 (최종 20  $\mu$ M). [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 결합의 아세틸콜린-유도된 자극 (최종 10  $\mu$ M) 전도를 사용하여 화합물의 길항제 성질 ( $IC_{50}$ )을 검정하였다. 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후에 400 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 방사능 (cpm)을 트릴룩스 (퍼킨-엘머)에서 카운팅하였다.

[0210]

$EC_{50}$ ,  $IC_{50}$  및  $E_{max}$ 의 값은 자극된 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 결합률(%) 대 로그 (리간드 (몰))의 비-선형 곡선-피팅 프로그램 (XLfit 버전 4.2.2 엑셀 애드-인 버전 4.2.2 빌드 18 맵스 1Q 버전 2.1.2 빌드 18)의 S자형 피트를 사용하여 수득하였다. 모든  $pEC_{50}$  및  $pIC_{50}$  값은 'n' 독립적 실험의 산술 평균  $\pm$  평균의 표준 오차로서 기록하였다.

[0211]

상기 기재된 하나 이상의 검정법을 이용하여 측정된 본 발명의 특정 화합물의 특정 생물학적 성질을 하기 표 1에 열거하였다.

### 표 1

본발명의 특정 화합물의 특정 생물학적 성질

실시에 번호	hM1 $EC_{50}$ (nM)	hM2 $EC_{50}$ (nM)	hM3 $EC_{50}$ (nM)	hM4 $EC_{50}$ (nM)	hM5 $EC_{50}$ (nM)
실시에 01	1.9	45	1400	>1200	49.9
실시에 02	4.4	>200	>40000	>30000	>40000
실시에 03	<7.1	>1600	>40000	>6500	>40000
실시에 04	3.3	480	>4200	>6100	586
실시에 05	25	>14000	>49000	>30000	>49200
실시에 06	51	>30000	>49000	>30000	>49200
실시에 07	14	2300	>40000	>21000	1100
실시에 08	69	>15000		>30000	
실시에 09	<3.6	>1000	>40000	>13000	313

[0212]

실시에 10	69	>4000		>30000	
실시에 11	55	2900		>30000	
실시에 12	11	130	>40000	>4000	919
실시에 13	54	>30000	>40000	>30000	>40000
실시에 14	19	>30000	>40000	>30000	>40000
실시에 15	36	>15000	>40000	>30000	>40000
실시에 16	3.6	121	>40000	>90000	>40000
실시에 17	1.5	48		>30000	
실시에 18	66.6	2336	>40000	>30000	>40000
실시에 19	4.9	204		919	
실시에 20	257				
실시에 21	18.4	4871	>22110	>90000	>8413
실시에 22	6	1171	>25610	3468	412
실시에 23	22	2675	>120000	16950	>120000

[0213]

[0214]

#### **래트 SNL 열 통각과민 검정법**

[0215]

래트를 문헌 [Kim and Chung (1992)] (참조문헌 1)에 기재된 바와 같이 척수 신경 결찰 수술하였다. 요컨대, 래트를 이소플루란으로 마취시키고, 좌측 L5 및 L6을 단리하고, 4-0 견사로 단단히 결찰하였다. 상처를 봉합하고 조직 접착제를 도포하여 봉하였다. 수술 후 9일 내지 36일에 화합물 시험을 수행하였다.

[0216]

거동 시험을 위해, 동물을 최소 30분 동안 시험실 환경에 적응시켰다. 통각과민 정도를 평가하기 위해, 동물을 유리 표면 (30℃에서 유지됨) 상에 두고, 열원을 왼쪽발의 발바닥 표면에 초점 맞추었다. 열 개시부터 동물이 발을 움츠러들 때까지의 시간을 기록하였다. 각각의 동물을 2회 (두 시험 사이에 10분의 간격으로) 시험하였다. 무처리(naive) 동물에 비해 발 움츠림 잠복기(Paw Withdrawal Latency (PWL), 두 시험의 평균)의 감소는 통각과민 상태를 나타내었다. 무처리 군의 평균 PWL보다 2초 이상 적은 PWL을 갖는 래트를 화합물 시험을 위해 선별하였다.

[0217]

각각의 개별 실험은 SNL 래트의 여러 군으로 이루어지며, 한 군에는 비히클을 투여한 반면 다른 군에는 상이한 투여량의 시험품을 투여하였다. 모든 실험에서, 동물을 약물 또는 비히클 투여 전에 발바닥 시험을 이용하여 열 통각과민에 대해 시험함으로써 안정한 열-통각과민 기준값을 보증하고, 래트를 화합물 시험을 위한 군으로 고르게 나누었다. 비히클 또는 약물 투여 후 적합한 간격으로, 또다른 시험을 수행하여 PWL을 측정하였다. 일반적으로, 2개의 개별 실험으로부터의 결과를 모으고, 데이터를 평균 발 움츠림 잠복기 (PWL) ± 평균의 표준 오차 (SEM)로 제시하였다.

[0218]

#### **래트 SNL 열 통각과민 검정법에서의 조합 요법 (모르핀과 본 발명에 따른 M1 효능제)**

[0219]

본 발명에 따른 화합물과 모르핀을 예정된 비율 (예를 들어, 0.64:1)로 함유하는 조합물은 상기 모델을 사용하여 시험할 수 있다. 조합 약물은 래트에 피하 경구 또는 이들의 조합으로, 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 조합물에 대한 결과 (ED<sub>50</sub>으로 표현됨)는 동일한 또는 유사한 투여량 범위에서 본 발명의 화합물 및 모르핀에 대해 단독으로 수득한 결과와 비교할 수 있다. 조합물의 ED<sub>50</sub>이 본 발명의 화합물 및 모르핀을 단독으로 사용하여 측정한 ED<sub>50</sub>을 기준으로 계산된 이론적 ED<sub>50</sub> 보다 유의하게 낮은 경우, 조합물의 상승작용을 나타낸다.

[0220]

보다 구체적으로, 모르핀과 실시에 2에 따른 M1 효능제의 조합물을, 상기 개시된 래트 SNL 열 통각과민 검정법을 사용하여 신경병증성 통증에 대해 조사하였다. 체중 200 내지 250 g의 수컷 스프래그 돌리(Sprague Dawley) 래트 (할란(Harlan))를 문헌 [Kim and Chung (1992)]에 기재된 바와 같이 척수 신경 결찰 수술하였다. 이소플

루란 마취 하에, 등에서 요천주 신경총으로 절개하였다. 척수주위근 (좌측)을 극상 돌기로부터 분리하고, L5 및 L6 척수 신경을 단리하고, 후근신경절에서 멀리 떨어지며 좌골부에 들어가기 전에서 (4-0) 견 봉합사로 단단하게 결찰하였다. 좌측 L4 척수 신경은 그대로 두었다. 절개를 봉하고, 피부를 봉하였다. 래트를 회복시킨 다음, 부드러운 침구와 함께 우리에 넣었다. 작업 후 7일과 25일 사이에 모든 실험을 수행하였다. 무처리 래트를 대조군으로서 선별하였다. 모든 경우에서, 실험자는 처리에 대해 무지하였다. 투여량을 pH 6.5 내지 7.5 사이에서 조정하고, 4 ml/kg의 부피로 투여하였다. 시험 30분 전에 식염수 중의 모르핀을 피하 투여하였다. 시험 60분 전에 식염수 중의 실시예 2의 화합물을 경구 (per os) 투여하였다. 모르핀과 실시예 2의 화합물의 조합물을 실시예 2:모르핀 1:1.56의 예정된 비율로 투여하였다.

[0221]

열 통각과민 정도를 평가하기 위해, 래트를 발 열 자극기 시스템 (모델 390, 시리즈 8, 미국 우드랜드 힐즈 소재의 IITC 라이프 사이언스(IITC Life Science))의 유리 표면 (30℃에서 유지됨) 상의 플렉시글라스 (Plexiglas) 박스에 개별적으로 넣고, 30분 동안 적응시켰다. 복사열 빔 형태의 열 자극을 영향받는 발의 발바닥 표면 상에 초점 맞추었다. 각각의 시험 기간에서, 래트를 대략 5분 간격으로 2회 시험하였다. 발 움즈림 잠복기 (PWL)를 두 값의 평균으로 계산하였다. 수득한 결과를 하기 표 2에 요약하였다.

표 2

모르핀, 실시예 2의 화합물 및 실시예 2의 화합물 1부와 모르핀 1.56부의 조합 요법에 대한 ED50

약물	ED <sub>50</sub> μmol/kg
모르핀	3.8
실시예 2의 화합물	2.4
실시예 2의 화합물 1부와 모르핀 1.56부의 조합물	0.47

[0222]

조합물에 대한 ED<sub>50</sub>이 성분 단독에 대한 상응하는 값보다 유의하게 낮은 경우, 모르핀과 실시예 2의 화합물의 조합물은 상승작용 효과를 갖는다고 결론내려진다.

[0224]

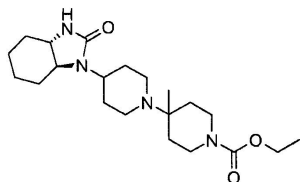
#### 실시예

[0225]

본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 제조하고, 정제하고, 분석하고, 생물학적으로 시험할 수 있는 방법을 기재하며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는 하기 실시예에 의해 보다 상세하게 설명될 것이다.

[0226]

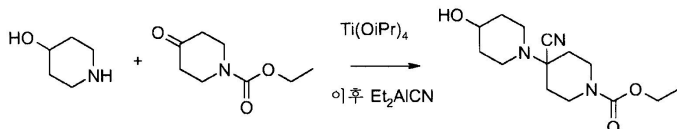
실시예 1. 에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0227]

[0228]

단계 A. 에틸 4-시아노-4-(4-히드록시-1-피페리딘)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0229]

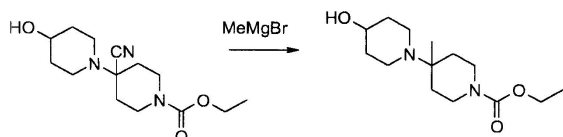
[0230]

1,2-디클로로에탄 (25 mL) 중 4-히드록시피페리딘 (1.01 g, 10.0 mmol) 및 에틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.71 g, 10.0 mmol)의 교반된 용액에 티타늄 이소프로폭시드 (2.3 mL, 11.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 디에틸알루미늄 시아니드의 1.0 M 용액 (24.0 mL, 24.0 mmol)을 실온

에서 첨가하고, 24시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 반응물을 0℃에서 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)으로 켄칭하고, 혼합물을 2시간 더 교반하였다. 이후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고, 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.45 g, 87%)을 오일로서 얻었다.

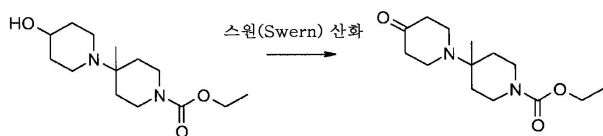
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름 -D) δ ppm 1.19 (t, J=7.08 Hz, 3 H), 1.45 - 1.67 (m, 4 H), 1.85 (d, J=10.16 Hz, 2 H), 2.00 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 2 H), 3.04 - 3.23 (m, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 1 H), 3.81 - 3.98 (m, 2 H), 4.06 (q, J=7.08 Hz, 2 H).

단계 B. 에틸 4-(4-히드록시-1-피페리딜)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



THF (20 mL) 중 에틸 4-시아노-4-(4-히드록시-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.45 g, 8.69 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔/THF 중 MeMgBr의 1.4 M 용액 (18.6 mL, 26.1 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 × 25 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 진공에서 농축하여 얻은 표제 화합물 (1.54 g, 65%)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 271.26.

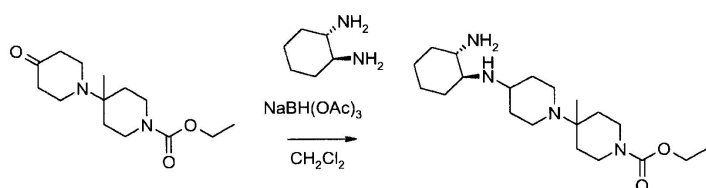
단계 C. 에틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



디클로로메탄 중 옥살릴 클로라이드의 용액 (2 M, 2.05 mL, 4.1 mmol)을 질소 분위기 하에 -78℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 -78℃에서 캐놀라를 통해 디클로로메탄 (6 mL) 중 디메틸술폭시드 (0.58 mL, 8.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10분 후, 디클로로메탄 (3 mL) 중 에틸 4-(4-히드록시-1-피페리딜)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (2.7 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 -78℃에서 캐놀라를 통해 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10분간 -78℃에서 교반한 후, 트리에틸아민 (1.51 mL, 10.8 mmol)을 적가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 20분 더 교반한 후에 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석시켰다. 상들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 × 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 암모늄 클로라이드 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (672 mg, 93%)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름 -D) δ ppm 0.96 (s, 3 H), 1.24 - 1.30 (m, 3 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H), 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 2.11 - 2.30 (m, 1 H), 2.42 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 2.51 (t, J=6.05 Hz, 1 H), 2.81 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 2.97 (t, J=6.05 Hz, 1 H), 3.22 (t, J=12.01 Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.53 - 3.72 (m, 2 H), 4.14 (q, J=7.10 Hz, 2 H). MS (M+1): 269.24.

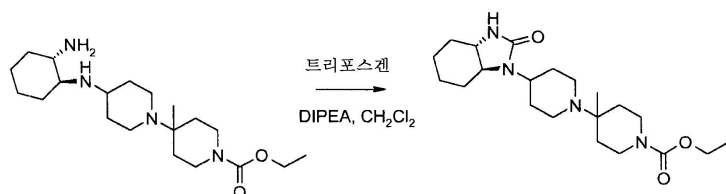
단계 D. 에틸 4-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조





[0241] 디클로로메탄 (10 mL) 중 에틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트 (336 mg, 1.25 mmol) 및 (1S,2S)-시클로헥산-1,2-디아민 (286 mg, 0.5 mmol)의 용액에 나트륨 트리세톡시보로하이드라이드 (398 mg, 1.88 mmol)를 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 ( $2 \times 10$  mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 소형 실리카 겔 패드 (디클로로메탄 중 5-10% MeOH)에 통과시킴으로써 정제하여 표제 화합물 (87 mg, 19%)을 얻었다. MS (M+1): 367.31.

[0242] 단계 E. 에틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



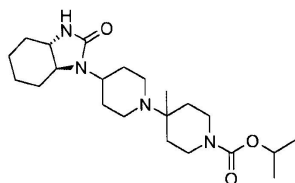
[0243]

[0244] 디클로로메탄 (5 mL) 중 에틸 4-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (87 mg, 0.24 mmol)의 용액에 트리포스젠 (0.1 mmol)을 0°C에서 첨가한 후에 디이소프로필에틸 아민 (0.5 mmol)을 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (2 mL)을 첨가한 후에 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 ( $2 \times 10$  mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 얻은 조질의 생성물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 24 mg (25%)을 백색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올 - $\text{D}_4$ )  $\delta$  ppm 0.96 (s, 3 H), 1.22 (t,  $J=7.08$  Hz, 3 H), 1.31 - 1.49 (m, 6 H), 1.55 - 1.63 (m, 1 H), 1.66 - 1.87 (m, 7 H), 1.91 - 1.99 (m, 2H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.24 - 2.31 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 4 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 4.08 (q,  $J=7.08$  Hz, 2 H). MS (M+1): 393.3.

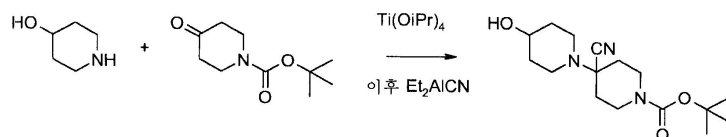
[0245]

[0246] 실시예 2. 프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0247]

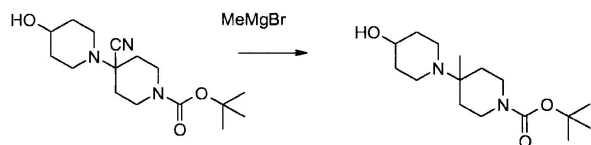
[0248] 단계 A. tert-부틸 4-시아노-4-(4-히드록시-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0249]

[0250] 1,2-디클로로에탄 (50 mL) 중 4-히드록시피페리딘 (2.02 g, 20.0 mmol) 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (3.99 g, 20.0 mmol)의 교반된 용액에 티타늄 이소프로폭시드 (4.6 mL, 22.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 톨루엔 중 디에틸알루미늄 시아니드의 용액 (1 M, 48.0 mL, 48.0 mmol)을 첨가하고, 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 반응물을 0°C에서 포화  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 2시간 더 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 생성된 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물 (5.89 g, 95%)을 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0251] 단계 B. tert-부틸 4-(4-히드록시-1-피페리딜)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

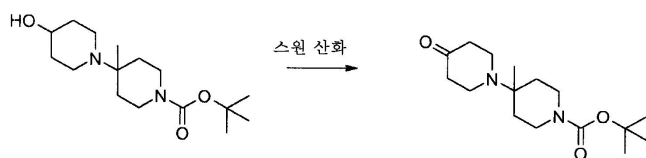


[0252]

[0253] THF (40 mL) 중 tert-부틸 4-시아노-4-(4-히드록시-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.8 g, 18.74 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔/THF 중 MeMgBr의 1.4 M 용액 (26.8 mL, 37.48 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 진공에서 농축하여 얻은 표제 화합물 (5.42 g, 97 %)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0254] MS (M+1): 299.24.

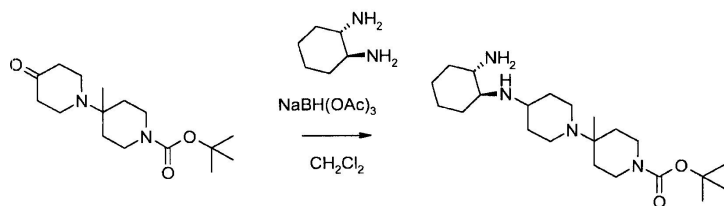
[0255] 단계 C. tert-부틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0256]

[0257] 디클로로메탄 중 옥살릴 클로라이드의 용액 (2 M, 13.67 mL, 27.33 mmol)을 질소 분위기 하에 -78℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 -78℃에서 캐놀라를 통해 디클로로메탄 (40 mL) 중 디메틸술폭시드 (3.87 mL, 54.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10분 후, 디클로로메탄 (20 mL) 중 tert-부틸 4-(4-히드록시-1-피페리딜)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (18.0 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 -78℃에서 캐놀라를 통해 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10분간 -78℃에서 교반한 후, 트리에틸아민 (10.07 mL, 72.0 mmol)을 적가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 20분 더 교반한 후에 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석시켰다. 상들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 암모늄 클로라이드 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (5.02 g, 94%)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 297.24.

[0258] 단계 D. tert-부틸 4-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

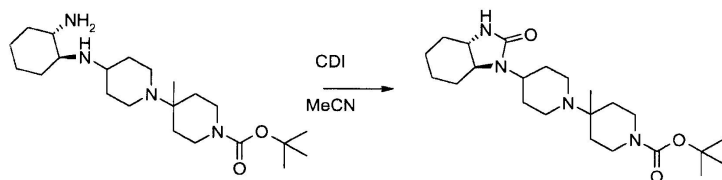


[0259]

[0260] 디클로로메탄 (80 mL) 중 tert-부틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.96 g, 10.0 mmol) 및 (1S,2S)-시클로헥산-1,2-디아민 (2.29 g, 20.0 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3.18, 15.0 mmol)를 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (40 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 × 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 얻은 표제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0261] 단계 E. tert-부틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조





[0262]

[0263]

아세트니트릴 (30 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (10.0 mmol)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.95 g, 12.0 mmol)을 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 이를 진공에서 농축하고, 물 (20 mL) 및 디클로로메탄 (100 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (두 단계에 걸쳐 1.18 g, 28%)을 백색 고체로서 얻었다.

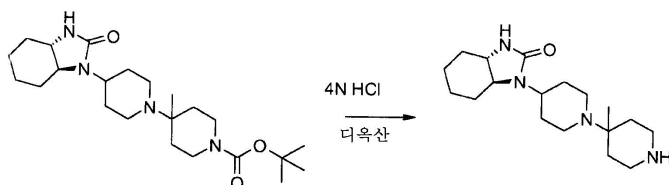
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, 메탄올 -D<sub>4</sub>) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44 - 1.48 (m, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.89 (m, 8 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 1 H). MS (M+1): 421.3.

[0264]

[0265]

단계 F. (3aS,7aS)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온의 제조



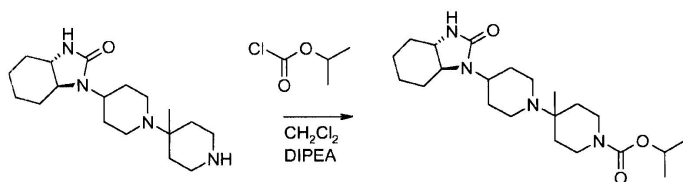
[0266]

[0267]

디옥산 중 4 N HCl의 용액 (10 mL, 40.0 mmol)을 tert-부틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (1.18 g, 2.8 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물의 HCl 염 (1.05 g, 95%)을 백색 분말로서 얻었다. MS (M+1): 321.25.

[0268]

단계 G. 프로판-2-일 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0269]

[0270]

무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 (3aS,7aS)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (HCl 염, 99 mg, 0.25 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (129.3 mg, 1.0 mmol)의 용액에 톨루엔 중 1.0 N 이소프로필 클로로포르메이트의 용액 (0.3 mL, 0.3 mmol)을 0°C에서 적가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)을 첨가한 후에 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (49 mg, 48%)을 얻었다.

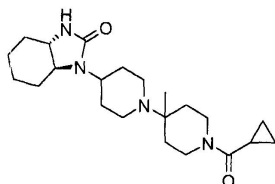
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

메탄올 -D4) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 1.21 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.31 - 1.49 (m, 6 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.88 (m, 7 H), 1.95 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.26 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 2.89 - 3.15 (m, 4 H), 3.31 - 3.44 (m, 2 H), 3.42 - 3.51 (m, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 4.78 - 4.90 (m, 1 H). MS (M+1): 407.2.

[0271]

[0272]

실시예 3. (3aS,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온



[0273]

[0274]

무수 DMF (3 mL) 중 (3aS,7aS)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (99 mg, 0.25 mmol)의 용액에 시클로프로판카르복실산 (26 mg, 0.3 mmol)을 첨가한 후에 HATU (114 mg, 0.3 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.10 mL, 0.5 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 디클로로메탄 (15 mL)을 첨가하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (59 mg, 61%)을 백색 분말로서 얻었다.

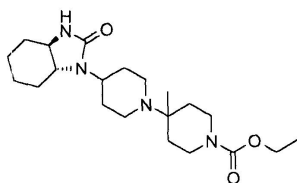
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올 -D4) δ ppm

0.71 - 0.89 (m, 4 H), 1.00 (s, 3 H), 1.28 - 1.46 (m, 5 H), 1.50 - 1.68 (m, 2 H), 1.68 - 1.89 (m, 8 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.11 - 2.31 (m, 2 H), 2.86 - 3.02 (m, 2 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 3.47 - 3.70 (m, 4 H), 3.75 - 3.91 (m, 1 H). MS (M+1): 389.2.

[0275]

[0276]

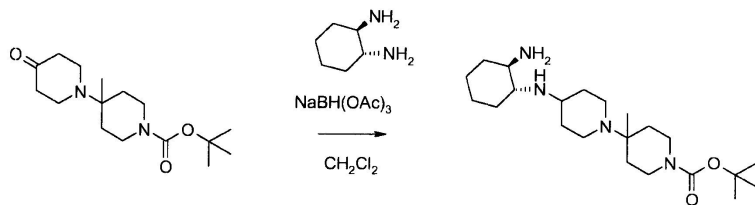
실시예 4. 에틸 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0277]

[0278]

단계 A. tert-부틸 4-[4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



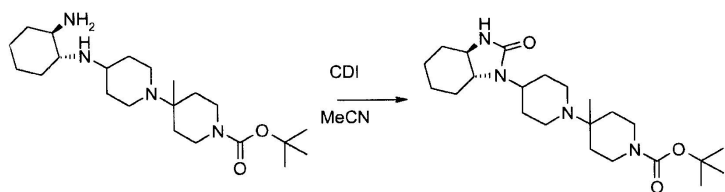
[0279]

[0280]

디클로로메탄 (60 mL) 중 tert-부틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딘)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 6.76 mmol) 및 (1R,2R)-시클로헥산-1,2-디아민 (1.55 g, 13.5 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (2.12 g, 10.0 mmol)를 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (40 mL)을 첨가하고, 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0281]

단계 B. tert-부틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0282]

[0283]

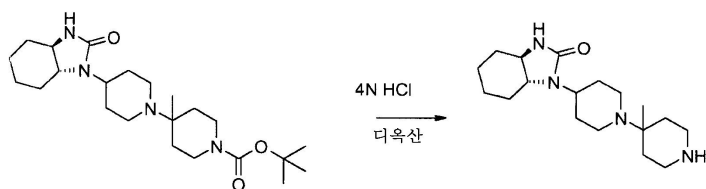
아세트니트릴 (20 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[[[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.30 g, 8.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 (20 mL) 및 디클로로메탄 (80 mL)에 용해시켰다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 얻은 조질의 생성물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (두 단계에 걸쳐 849 mg, 30%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0284]

[0285]

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D<sub>4</sub>) δ ppm  
0.95 (s, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44 - 1.48 (m, 2 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.89 (m, 8 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 1 H). MS (M+1): 421.3.

단계 C. (3aR,7aR)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온의 제조



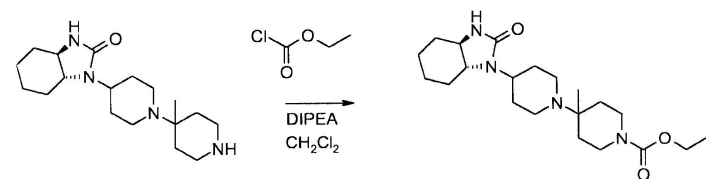
[0286]

[0287]

더옥산 중 4 N HCl의 용액 (8 mL, 32.0 mmol)을 tert-부틸 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (849 mg, 2.02 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물의 HCl 염 (789 mg, 99%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 321.25.

[0288]

단계 D. 에틸 4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0289]

[0290]

무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 (3aR,7aR)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (HCl 염, 99 mg, 0.25 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (129.3 mg, 1.0 mmol)의 용액에 디클로로메탄 중 1.0 N 에틸 클로로포르메이트의 용액 (0.3 mL, 0.3 mmol)을 0°C에서 적가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)을 첨가한 후에 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (48 mg, 49%)을 얻었다.

[0291]

1H NMR (400 MHz, 메탄올 -D<sub>4</sub>) δ ppm 0.99 (s, 3 H), 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.31 - 1.54 (m, 6 H), 1.58 - 2.00 (m, 9 H), 2.06 - 2.35 (m, 3 H), 2.88 - 3.04 (m, 2 H), 3.04 - 3.18 (m, 2 H), 3.29 - 3.44 (m, 2 H), 3.48 - 3.69 (m, 3 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H). MS (M+1): 393.2.

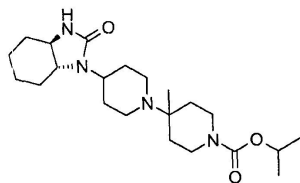
[0292]

실시예

5.

프로판-2-일

4-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0293]

[0294]

무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 (3aR,7aR)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (HCl 염, 99 mg, 0.25 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (129.3 mg, 1.0 mmol)의 용액에 디클로로메탄 중 1.0 N 이소프로필 클로로포르메이트의 용액 (0.3 mL, 0.3 mmol)을 0°C에서 적가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)을 첨가한 후에 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (52 mg, 51%)을 얻었다.

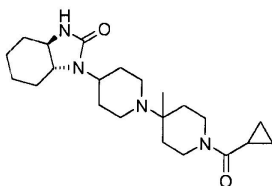
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

메탄올 -D<sub>4</sub>) δ ppm 0.98 (s, 3 H), 1.21 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.30 - 1.51 (m, 6 H), 1.61 (d, J=11.33 Hz, 1 H), 1.67 - 1.89 (m, 7 H), 1.95 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 2.85 - 3.16 (m, 4 H), 3.28 - 3.41 (m, 2 H), 3.47 - 3.68 (m, 3 H), 4.77 - 4.85 (m, 1 H). MS (M+1): 407.3.

[0295]

[0296]

실시예 6. (3aR,7aR)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딘]-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온



[0297]

[0298]

무수 DMF (3 mL) 중 (3aR,7aR)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (HCl 염, 99 mg, 0.25 mmol)의 용액에 시클로프로판카르복실산 (26 mg, 0.3 mmol)을 첨가한 후에 HATU (114 mg, 0.3 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.10 mL, 0.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 28%)을 백색 분말로서 얻었다.

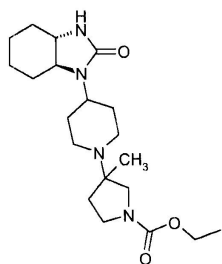
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, 메탄올 -D<sub>4</sub>) δ ppm 0.63 - 0.81 (m, 4 H), 0.97 (s, 3 H), 1.23 - 1.43 (m, 5 H), 1.51 - 1.82 (m, 9 H), 1.83 - 1.95 (m, 3 H), 2.06 - 2.29 (m, 2 H), 2.81 - 3.00 (m, 2 H), 2.98 - 3.14 (m, 2 H), 3.33 - 3.64 (m, 4 H), 3.70 - 3.88 (m, 1 H). MS (M+1): 389.2.

[0299]

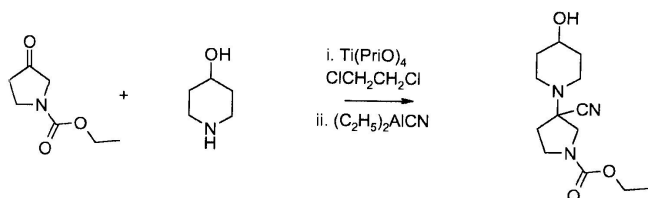
[0300]

실시예 7. 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)



[0301]

[0302] 단계 A. 에틸 3-시아노-3-(4-히드록시-1-피페리딜)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0303]

[0304] 1,2-디클로로에탄 (25 mL) 중 4-히드록시피페리딘 (464 mg, 4.58 mmol) 및 에틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (610 mg, 3.82 mmol)의 교반된 용액에 티타늄 이소프로폭사이드 (1.09 g, 3.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이후, 디에틸알루미늄 시아니드의 1.0 M 용액 (1.02 g, 9.17 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 이를 디클로로메탄 (25 mL)으로 희석시키고, 0℃에서 포화 암모늄 클로라이드 용액 (10 mL)으로 켄칭하였다. 이후, 혼합물을 소형 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 생성된 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물 (1.0 g)을 황색 검으로서 얻었다.

[0305]

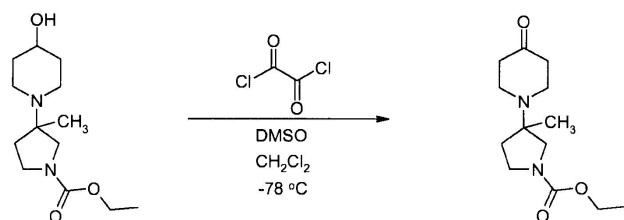
[0306] 단계 B. 에틸 3-(4-히드록시-1-피페리딜)-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0307]

[0308] 테트라히드로푸란 (25 mL) 중 에틸 3-시아노-3-(4-히드록시-1-피페리딜)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.74 mmol)의 교반된 용액에 톨루엔/THF 중 메틸 마그네슘 브로마이드의 1.4 M 용액 (5.35 mL, 7.48 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 더 교반하고, 반응물을 0℃에서 포화 암모늄 클로라이드 용액 (5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (830 mg)을 연한색의 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 257.16.

[0309] 단계 C. 에틸 3-메틸-3-(4-옥소-1-피페리딜)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



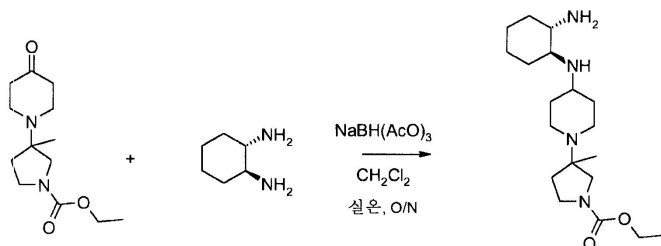
[0310]

[0311] 디클로로메탄 중 2 M 옥살릴 클로라이드의 용액 (617 mg, 4.86 mmol)을 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 질소 분위기 하에 -78℃로 냉각시켰다. 이후, 무수 디클로로메탄 (5 mL) 중의 디메틸 술폭시드 (767 mg, 9.72 mmol)를 적가하였다. 10분 후, 디클로로메탄 (10 mL) 중 에틸 3-(4-히드록시-1-피페리딜)-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (830 mg, 3.24 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 플라스크에 넣고, -78℃에서 10분 더 교반하였다. 이후, 트리에틸아민 (1.31 g, 12.96 mmol)을 첨가하고, 30분간 -78℃에서 교반하고, 30분에 걸쳐 0℃로 가온하고, 포화 암모늄 클로라이드 용액 (10 mL)으로 켄칭하였다. 생성물을 디클로로메탄 (2 × 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (810 mg, 90%)을 황색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.18 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (brs, 2H), 2.75 (brs, 1H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.08 (s, 3H)  
MS (M+1): 255.12.

[0312]

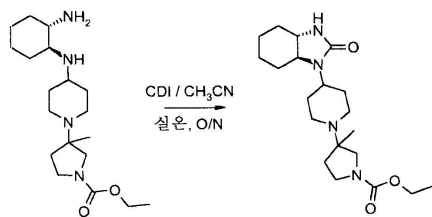
[0313] 단계 D. 에틸 3-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0314]

[0315] 무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 에틸 3-메틸-3-(4-옥소-1-피페리딜)피롤리딘-1-카르복실레이트 (810 mg, 3.19 mmol) 및 1S,2S-디아미노시클로헥산 (733.2 mg, 6.638 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (946.5 mg, 4.47 mmol)를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 5% 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, 30분간 교반하고, 생성물을 디클로로메탄 (2 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (600 mg)을 백색 포말로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 353.39.

[0316] 단계 E. 에틸 3-메틸-3-{4-[(3aS,7aS)-2-옥소옥타히드로-1H-벤조이미다졸-1-일]피페리딘-1-일}피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0317]

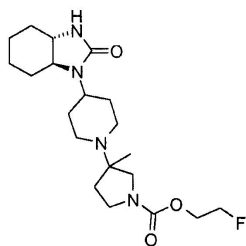
[0318] 무수 아세토니트릴 (30 mL) 중 에틸 3-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.70 mmol)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (551.92 mg, 3.40 mmol)을 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (45 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4.15 (q, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.19 (brd, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.76 (brs, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.74 (brd, 1H), 1.65 (brd, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.12 (s, 3H). MS (M+1): 379.18.

[0319]

[0320] 실시예 8. 2-플루오로에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리

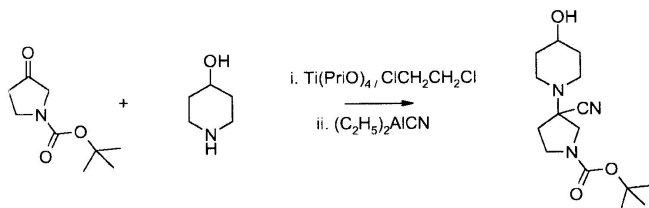
딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)



[0321]

[0322]

단계 A. tert-부틸 3-시아노-3-(4-히드록시-1-피페리딘)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



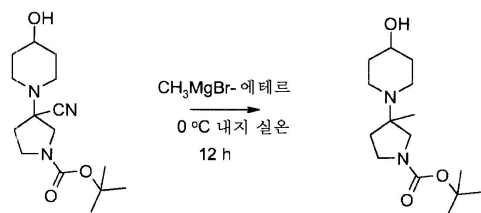
[0323]

[0324]

실시예 7의 단계 A에서 이용된 절차에 따라, 4-히드록시피페리딘 (5.0 g, 49.43 mmol) 및 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (9.16 g, 49.43 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (5 g)을 백색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 296.19.

[0325]

단계 B. tert-부틸 3-(4-히드록시-1-피페리딘)-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



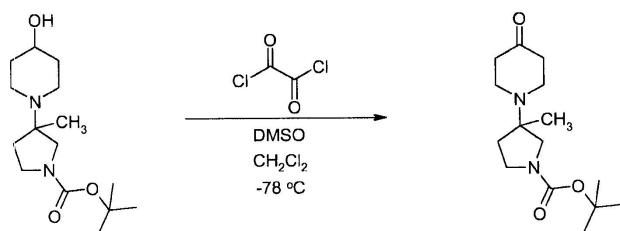
[0326]

[0327]

실시예 7의 단계 B에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-시아노-3-(4-히드록시-1-피페리딘)피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.0 g, 16.93 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (3.5 g)을 백색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 285.19.

[0328]

단계 C. tert-부틸 3-메틸-3-(4-옥소-1-피페리딘)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0329]

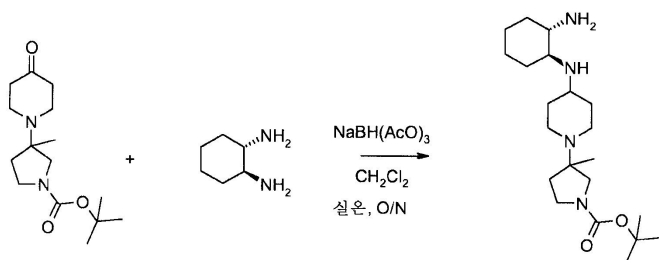
[0330]

실시예 7의 단계 C에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-(4-히드록시-1-피페리딘)-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 12.31 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (2.5 g)을 황색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 283.21.

[0331]

단계 D. tert-부틸 3-[4-[[[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조

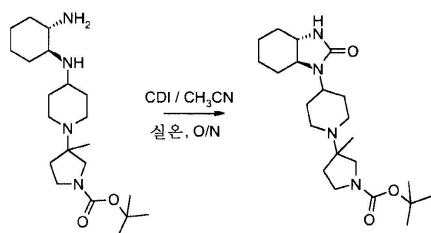




[0332]

[0333] 실시예 7의 단계 D에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-메틸-3-(4-옥소-1-피페리딜)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.7 g, 9.56 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (2.5 g)을 백색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 381.30.

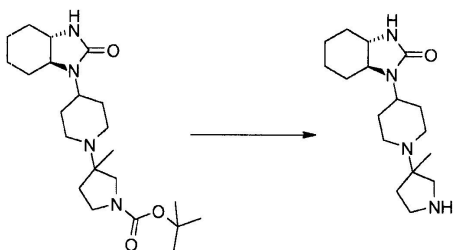
[0334] 단계 E. tert-부틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0335]

[0336] 실시예 7의 단계 E에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-[4-[(1S,2S)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.5 g, 6.58 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (1.85 g)을 백색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 407.32.

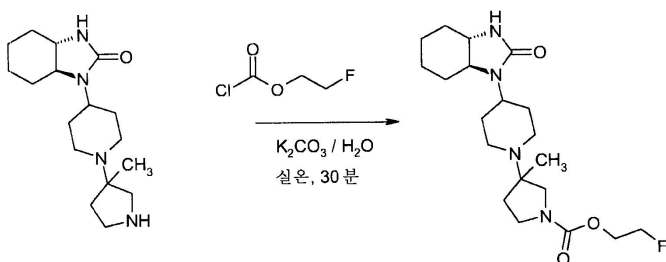
[0337] 단계 F. (3aS,7aS)-1-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0338]

[0339] 디옥산 중의 tert-부틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.85 g, 4.55 mmol)에 디옥산 중 4 N HCl의 용액 (11.4 mL, 45.5 mmol)을 첨가하고, 밤새 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이후, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물 (1.3 g)을 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 307.28.

[0340] 단계 G. 2-플루오로에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



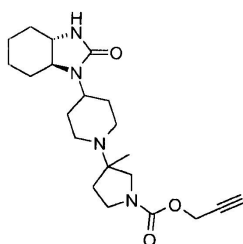
[0341]



[0342] 물 (10 mL) 중 (3aS,7aS)-1-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (1 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (4.0 당량)을 첨가한 후에 2-플루오로에틸 클로로포르메이트 (1.2 당량)를 실온에서 첨가하고, 30분간 실온에서 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트 (2 × 10 mL) 중에서 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중의 메탄올 (0 → 5%)로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (93 mg)을 얻었다.

[0343] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4.65 (t, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.77 (br t, 1H), 2.47 (m, 3H), 1.98-1.60 (br m, 9H), 1.43 (m, 3H), 1.11 (s, 3H); MS (M+1): 397.30.

[0344] 실시예 9. 프로프-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)



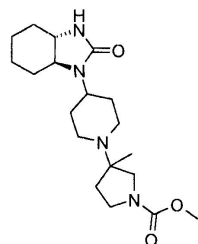
[0345]

[0346] 실시예 8의 단계 G에서 이용된 절차에 따라, 프로프-2-이닐 클로로포르메이트를 사용하여, 표제 화합물 (107.2 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0347] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4.76 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.24 (t, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 3H), 1.99-1.60 (br m, 9H), 1.43 (m, 4H), 1.11 (s, 3H). MS (M+1): 389.30.

[0347]

[0348] 실시예 10. 메틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)



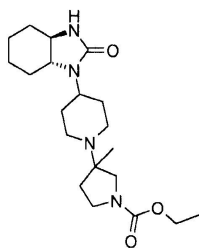
[0349]

[0350] 실시예 8의 단계 G에서 이용된 절차에 따라, 메틸 클로로포르메이트를 사용하여, 표제 화합물 (100 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[0351] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4.63 (br s, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 3H), 1.98-1.63 (m, 9H), 1.49 (m, 4H), 1.09 (s, 3H); MS (M+1): 365.30.

[0351]

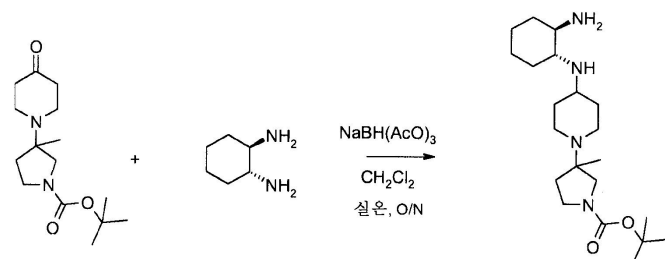
[0352] 실시예 11. 에틸 3-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)



[0353]

[0354]

단계 A. tert-부틸 3-[4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



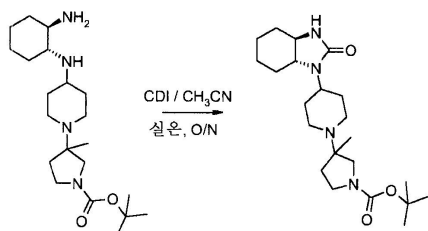
[0355]

[0356]

실시예 7의 단계 D에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-메틸-3-(4-옥소-1-피페리딘)피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.06 mmol) 및 1R,2R-디아미노시클로헥산 (244.2 mg, 2.12 mmol)으로부터 출발하여, 표제 화합물 (300 mg)을 얻었다. MS (M+1): 381.30.

[0357]

단계 B. tert-부틸 3-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0358]

[0359]

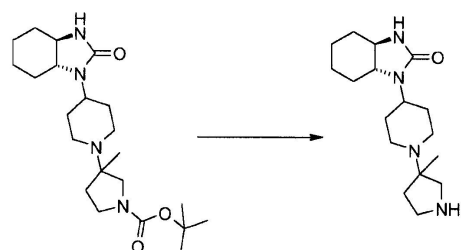
실시예 7의 단계 E에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-[4-[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.79 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (200 mg)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.40 (s, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.55-3.27 (m, 3H), 3.13 (t, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.82 (br m, 1H), 2.66 (br m, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.97 (br d, 1H), 1.82-1.68 (br m, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.04 (s, 3H).

[0360]

[0361]

단계 C. (3aR,7aR)-1-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



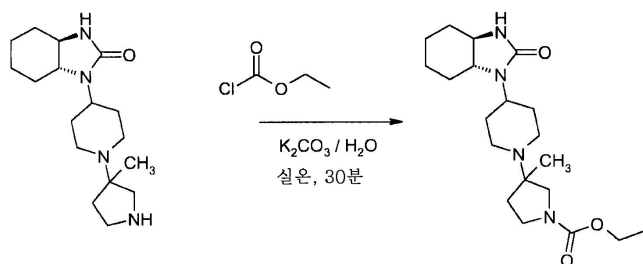
[0362]

[0363]

실시예 8의 단계 F에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.492 mmol)로부터 출발하여, 표

제 화합물 (160 mg)을 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 307.28.

[0364] 단계 D. 에틸 3-[4-[(3aR,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



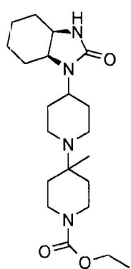
[0365]

[0366] 실시예 8의 단계 G에서 이용된 절차에 따라, (3aR,7aR)-1-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (160 mg, 0.522 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (85 mg, 0.783 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물 (120 mg)을 검으로서 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (메탄올- $\text{D}_4$ )  $\delta$  4.60 (brs, 1H), 4.13-4.08 (q, 2H), 3.74-3.51 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.20 (br d, 1H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.4-2.31 (m, 3H), 1.98-1.60 (br m, 8H), 1.43 (m, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.10 (s, 3H). MS (M+1): 379.34.

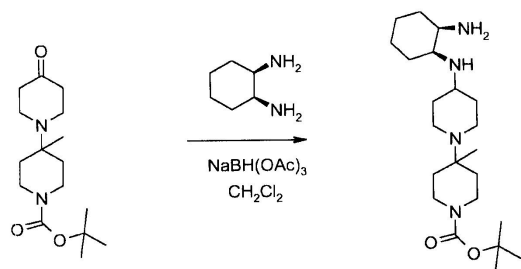
[0367]

[0368] 실시예 12. 에틸 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0369]

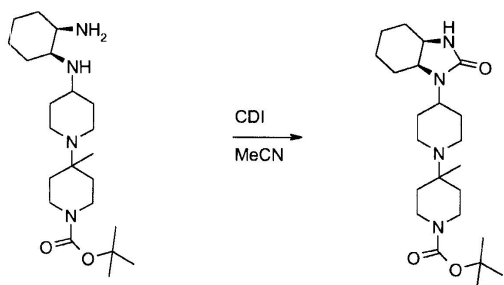
[0370] 단계 A. tert-부틸 4-[4-[(시스)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0371]

[0372] 디클로로메탄 (10 mL) 중시스-시클로헥산-1,2-디아민 (0.850 mL, 7.22 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (5 mL) 중의 tert-부틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딘)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.39 g, 3.61 mmol)를 첨가한 후에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.918 g, 4.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 1 N NaOH로 켄칭하고, 디클로로메탄을 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공에서 농축하여 얻은 표제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 395.37.

[0373] 단계 B. tert-부틸 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



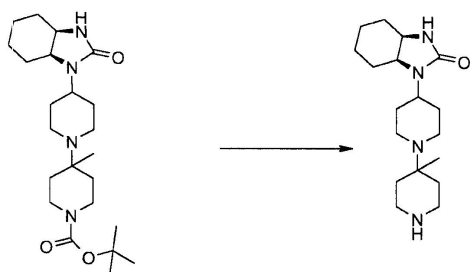
[0374]

[0375]

아세트니트릴 (30 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(시스)-2-아미노시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 3.55 mmol)의 용액에 1,1-카르보닐디이미다졸 (0.575 g, 3.55 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석시켰다. 이후, 1 N NaOH 용액을 첨가하고, 수성 상을 분리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피 (MeOH/디클로로메탄 구배)에 의해 정제하여 얻은 표제 화합물 (1.4 g)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 421.38.

[0376]

단계 C. (시스)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온의 제조



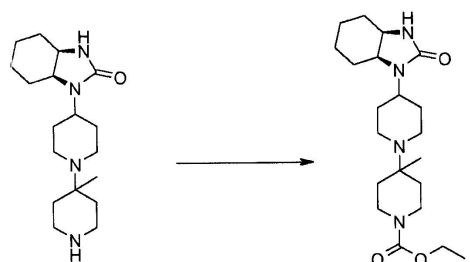
[0377]

[0378]

메탄올 (25 mL) 중 (시스)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (1.4 g, 3.33 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M 염산의 용액 (10 mL, 40.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이를 진공에서 농축하여 표제 화합물 (1.4 g)을 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 321.31.

[0379]

단계 D. 에틸 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0380]

[0381]

디클로로메탄 (10 mL) 중 조질의 (시스)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (HCl 염, 0.3 g)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 (0.337 g, 2.61 mmol)을 첨가한 후에 디클로로메탄 (1 mL) 중 에틸 클로로포르메이트 (0.119 g, 1.09 mmol)의 용액을 0℃에서 30분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 얼음으로 킨칭하고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 이후, 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 18%)을 회백색 고체로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ

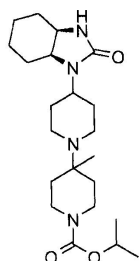
ppm 0.88 (s, 3 H), 1.07 - 1.21 (m, 1 H), 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 3 H), 1.45 - 1.92 (m, 13 H), 2.02 - 2.24 (m, 2 H), 2.81 - 3.01 (m, 2 H), 3.23 - 3.40 (m, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 5 H), 4.10 (q, J=7.29 Hz, 2 H).

MS (M+1): 393.28.

[0382]

[0383]

실시예 13. 프로판-2-일 4-[4-[(시스)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0384]

[0385]

디클로로메탄 (10 mL) 중 (시스)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤조이미다졸-2-온 (HCl 염, 0.3 g, 0.76 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 (0.315 g, 2.44 mmol)을 0℃에서 첨가한 후에 이소프로필 클로로포르메이트 (0.112 g, 0.92 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하고, 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응물을 1 N NaOH로 켄칭하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 이후, 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (127 mg, 41%)을 얻었다.

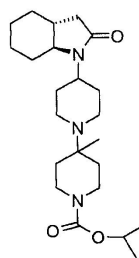
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.86 (s, 3 H),

1.06 - 1.18 (m, 1 H), 1.20 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.27 - 1.42 (m, 3 H), 1.44 - 1.90 (m, 12 H), 1.98 - 2.26 (m, 2 H), 2.77 - 2.99 (m, 2 H), 3.20 - 3.39 (m, 2 H), 3.40 - 3.72 (m, 5 H), 4.16 - 4.36 (m, 1 H), 4.72 - 4.92 (m, 1 H). MS (M+1): 407.30.

[0386]

[0387]

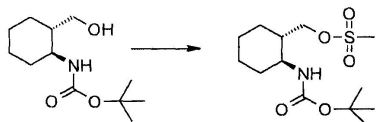
실시예 14. 프로판-2-일 4-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0388]

[0389]

단계 A. tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-(메틸술포닐옥시메틸)시클로헥실]카르바메이트의 제조

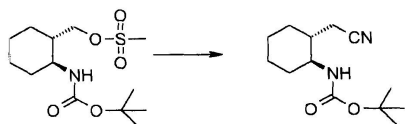


[0390]

[0391]

디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-(히드록시메틸)시클로헥실]카르바메이트 (1.3 g, 5.68 mmol)의 용액에 메탄 술포닐 클로라이드 (0.52 mL, 6.75 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이후, 트리에틸아민 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음으로 켄칭하고, 디클로로메탄 중에 희석시켰다. 이를 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (1.8 g)을 갈색 고체로서 얻었다. MS (M+1): 308.16.

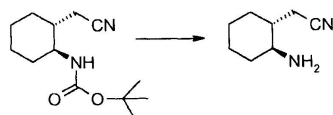
[0392] 단계 B. tert-부틸 N-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)시클로헥실]카르바메이트의 제조



[0393]

[0394] 무수 DMSO 중 tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-(메틸술폰닐옥시메틸)시클로헥실]카르바메이트 (1.8 g)의 용액에 칼륨 시아나이드 (0.52 g, 7.76 mL)를 첨가한 후, 혼합물을 4시간 동안 90℃에서 N<sub>2</sub> 하에 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후에 물 (50 mL)에 붓고, 에테르 (3 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

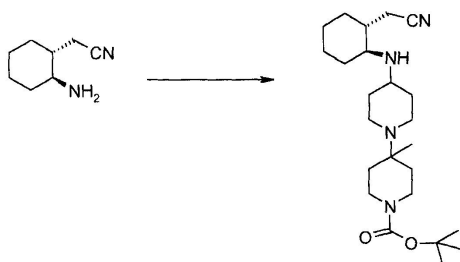
[0395] 단계 C. 2-[(1R,2S)-2-아미노시클로헥실]아세트니트릴의 제조



[0396]

[0397] MeOH (40 mL) 및 디옥산 중의 4 M HCl (20 mL) 중 tert-부틸 N-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)시클로헥실]카르바메이트 (2 g)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

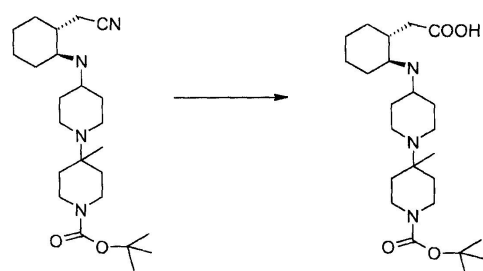
[0398] 단계 D. tert-부틸 4-[4-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0399]

[0400] MeOH (10 mL) 중 2-[(1R,2S)-2-아미노시클로헥실]아세트니트릴 (HCl 염, 0.7g, 3.32 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.48 mL, 3.47 mmol)을 첨가한 후에 tert-부틸 4-메틸-4-(4-옥소-1-피페리딘)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 3.38 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이후, MeOH (2 mL) 중 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.34 g, 4.93 mmol) 및 아연(II) 클로라이드 (0.22 g, 1.62 mmol)를 함유하는 용액을 적가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄 (100 mL) 중에 희석시키고, 1 N NaOH (10 mL)로 세척하였다. 수성 상을 분리하고, 디클로로메탄 (2 × 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 진공에서 농축하여 얻은 표제 화합물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 419.37.

[0401] 단계 E. 2-[(1R,2S)-2-[[1-[4-메틸-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]-4-피페리딘]-4-피페리딘]아미노]시클로헥실]아세트산의 제조

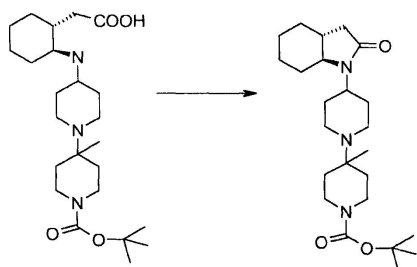


[0402]

[0403] EtOH (30 mL) 및 2 N 수성 NaOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 용액을 밤새 환류에서 가열하였다. 이후, 추가량의 2 N NaOH (12 mL)를 첨가하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 1 N HCl로 산성화시키고 (pH 3 내지 4), 진공에서

농축하였다. 고체 잔류물을 MeOH로 세척하고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 얻은 표제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 438.42.

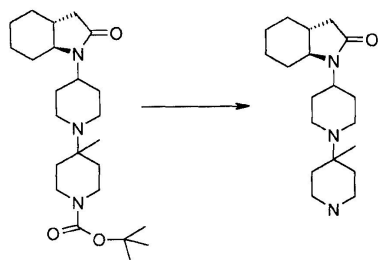
[0404] 단계 F. tert-부틸 4-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0405]

[0406] DMF (10 mL) 중 2-[(1R,2S)-2-[[1-[4-메틸-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]-4-피페리딜]-4-피페리딜]아미노]시클로헥실]아세트산, 디이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 3.36 mmol) 및 HATU (0.7 g, 1.84 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트 (100 mL) 중에 희석시키고, 1 N NaOH (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸아세테이트 (2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다. MS (M+1): 420.38.

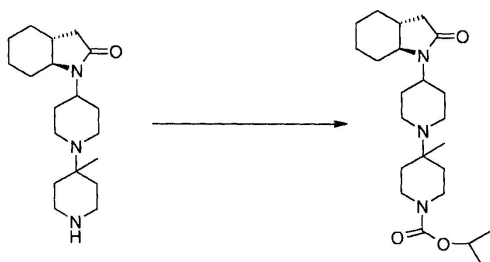
[0407] 단계 G. (3aR,7aS)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딜)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온의 제조



[0408]

[0409] MeOH (14 mL) 및 디옥산 중의 4 M HCl (5 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.41 g)을 무색 오일로서 얻었다. MS (M+1): 320.30.

[0410] 단계 H. tert-부틸 4-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0411]

[0412] 디클로로메탄 (5 mL) 중 (3aR,7aS)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딜)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온 (100 mg, 0.31 mmol) 및 트리에틸아민 (0.044 mL, 0.31 mmol)의 용액에 이소프로필 클로로포르메이트 (0.313 mL, 톨루엔 중의 1 M 용액, 0.31 mmol)를 0°C에서 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이를 디클로로메탄 (60 mL)으로 희석시키고, 1 N NaOH (10 mL)를 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (2 × 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 진공에서 농축하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (63 mg, 49.6%)을 얻었다.



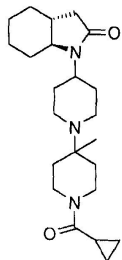
<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.85 (s, 3 H), 1.19 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H), 1.21 - 1.43 (m, 6 H), 1.48 - 1.87 (m, 10 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.28 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.32 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H), 2.88 (t, *J*=12.70 Hz, 2 H), 2.97 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H), 3.20 - 3.35 (m, 2 H), 3.39 - 3.58 (m, 2 H), 3.90 (t, *J*=12.30 Hz, 1 H), 4.76 - 4.93 (m, 1 H). MS (*M*+1): 406.2.

[0413]

[0414]

실시예 15. (3aR,7aS)-1-[1-[1-(시클로프로판카르보닐)-4-메틸-4-피페리딜]-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온



[0415]

[0416]

DMF (3 mL) 중 (3aR,7aS)-1-[1-(4-메틸-4-피페리딜)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온 (70 mg, 0.22 mmol)의 용액에 시클로프로판 카르복실산 (18.86 mg, 0.22 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (0.046 mL, 0.26 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 5 내지 10분 후, HATU (83 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고, 1 N NaOH (7 mL) 및 염수로 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (58 mg, 69%)을 얻었다.

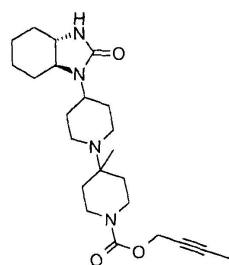
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D)

δ ppm 0.54 - 0.74 (m, 2 H), 0.77 - 0.95 (m, 2 H), 0.84 (s, 3 H), 1.01 - 1.44 (m, 6 H), 1.45 - 1.84 (m, 11 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.40 (m, 2 H), 2.73 - 3.06 (m, 3 H), 3.17 - 3.32 (m, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.44 - 3.68 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.81 - 3.97 (m, 1 H). MS (*M*+1): 388.3.

[0417]

[0418]

실시예 16: 부트-2-이닐 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딜]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



[0419]

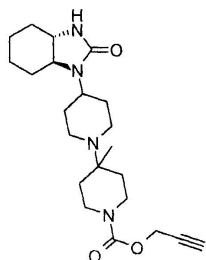
[0420]

물 (3.00 mL) 중 (3aS,7aS)-3-[1-(4-메틸-4-피페리딜)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (HCl 염, 0.4105 g, 1.15 mmol) 및 탄산칼륨 (0.170 g, 1.23 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (3 mL) 중 부트-2-이닐 클로로포르메이트 (0.156 mL, 1.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 히드로메트릭스 베리안(hydrometrix varian) 컬럼 켄 엘루트(chem elut) 카트리지 컬럼에 붓고, 디클로로메탄 (3 컬럼 부피)으로 세정하였다. 이를 진공에서 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0 → 50% MeOH/에틸 아세테이트)에 의해 정제한 후에 정제용 LC/MS (고 pH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.036 g, 7.59%)을 얻었다.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.30 - 1.47 (m, 6H), 1.49 (s, 2H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 2.00 (m, 9H), 2.34 (s, 2H), 2.72 - 2.98 (m, 6H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 3.49 - 3.85 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.61 - 4.72 (m, 2H) MS (M+1): 417.3.

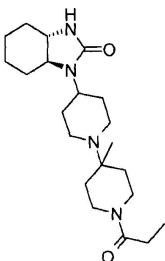
실시예 17: 프로프-2-이닐 4-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트



실시예 16에서 이용된 절차에 따라, (3aS,7aS)-3-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (HCl 염, 181 mg, 0.51 mmol) 및 프로프-2-이닐 클로로포르메이트 (0.050 mL, 0.51 mmol)로부터 출발하여, 정제용 LC/MS (고 pH)에 의한 정제 후에 표제 화합물 (19.40 mg, 9.50%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.29 - 1.47 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.76 - 2.01 (m, 8H), 2.29 - 2.44 (m, 2H), 2.82 (t, J=9.96 Hz, 5H), 2.90 (d, J=10.55 Hz, 2H), 3.03 (d, J=6.64 Hz, 1H), 3.68 (t, J=9.57 Hz, 2H), 4.06 - 4.17 (m, 1H), 4.27 (d, J=19.53 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.76 (s, 1H) .MS (M+1): 403.3.

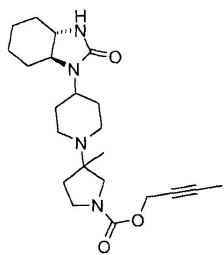
실시예 18: (3aS,7aS)-3-[1-(4-메틸-1-프로파노일-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-벤즈이미다졸-2-온



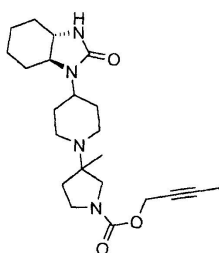
실시예 14의 단계 H에서 이용된 절차에 따라, (3aS,7aS)-3-[1-(4-메틸-4-피페리딘)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (HCl 염, 1.5 g, 3.8 mmol) 및 프로파노일 클로라이드 (0.43 mL, 4.89 mmol)로부터 출발하여, 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 4% MeOH)에 의한 정제 후에 표제 화합물 (740 mg, 51.7%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.96 (s, 3 H), 1.18 (t, 3 H), 1.3 - 1.5 (m, 6 H), 1.4 - 1.9 (m, 8 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H), 2.1 - 2.3 (m, 3 H), 2.32 - 2.4 (m, 2 H), 2.84 - 3.08 (m, 4 H), 3.23 - 3.4 (m, 2 H), 3.42 - 3.5 (m, 1 H), 3.82 - 3.88 (m, 1 H), 3.7 - 3.8 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H). MS (M+1): 377.16

실시예 19 (부분입체이성질체 1) 및 실시예 20 (부분입체이성질체 2): 부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트

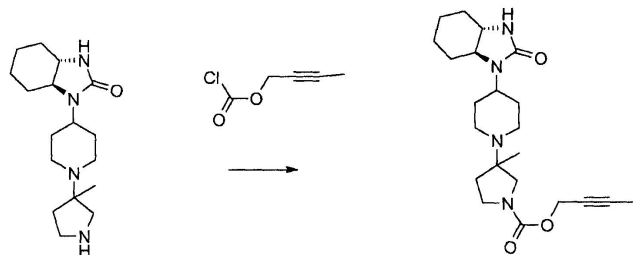


부분입체이성질체 1



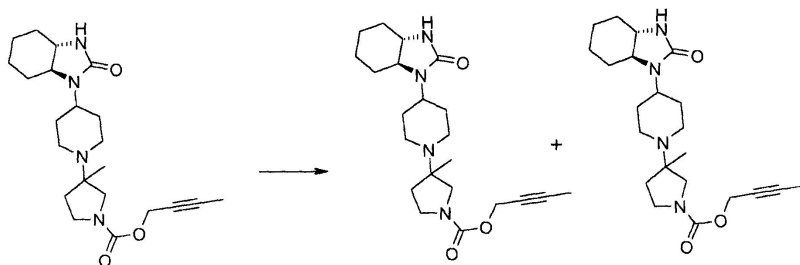
부분입체이성질체 2

단계 A: 부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



실시예 16에서 이용된 절차에 따라, (3aS,7aS)-3-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-벤즈이미다졸-2-온 (HCl 염, 0.6 g, 1.75 mmol) 및 부트-2-이닐 클로로포르메이트 (0.218 mL, 1.92 mmol)로부터 출발하여, 정제용 LC/MS (고 pH)에 의한 정제 후에 표제 화합물 (0.239 g, 33.9%)을 부분입체이성질체들의 혼합물로서 얻었다. MS (M+1): 403.3.

단계 B: 부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체들의 분리



부분입체이성질체들의 혼합물

부분입체이성질체 1

부분입체이성질체 2

부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체들의 혼합물 (0.220 g, 0.55 mmol)을 초임계 유체 크로마토그래피 (OJ 키랄 컬럼, 용리액: 주요 용리액으로서 10% EtOH + 0.1% 디메틸에틸아민 및 CO<sub>2</sub>)에 의해 분리하여 부트-2-이닐 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1 및 부분입체이성질체 2를 얻었다.

부분입체이성질체 1 (실시예 19): (0.083 g), 체류 시간: 2.21분 (초임계 유체 크로마토그래피, 키랄 OJ 컬럼, 용리액: 주요 용리액으로서 20% EtOH + 디메틸에틸아민 및 CO<sub>2</sub>, 실온).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.37 (s, 7H), 1.71 - 1.83 (m, 3H), 1.84 (d, J=1.95 Hz, 3H), 1.88 - 2.01 (m, 3H), 2.19 - 2.45 (m, 1H), 2.66 (d, J=12.50 Hz, 1H), 2.70 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 3.13 (m, 5H), 3.26 - 3.35 (m, 1H), 3.45 (dd, J=7.03 Hz, 2H), 3.59 (dd, J=30.47, 9.37 Hz, 1H), 3.67 - 3.84 (m, 1H), 4.01 - 4.19 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.65 (s, 2H). MS (M+1): 403.3.

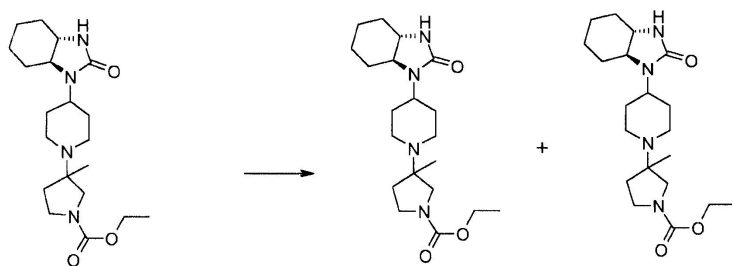
부분입체이성질체 2 (실시예 20): (0.093 g), 체류 시간: 2.55분 (초임계 유체 크로마토그래피, 키랄 OJ 컬럼,

용리액: 주요 용리액으로서 20% EtOH + 디메틸에틸아민 및 CO<sub>2</sub>, 실온).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.27 - 1.44 (m, 7H), 1.68 - 1.91 (m, 6H), 1.90 - 1.98 (m, 3H), 2.39 - 2.70 (m, 3H), 2.78 (d, J=3.91 Hz, 1H), 2.81 - 2.96 (m, 1H), 3.00 (d, J=6.64 Hz, 3H), 3.04 - 3.18 (m, 1H), 3.22 - 3.35 (m, 1H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 3.52 - 3.66 (m, 1H), 3.72 (t, J=9.57 Hz, 1H), 3.90 - 4.24 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.65 (s, 2H). MS (M+1): 403.3.

[0441]

[0442] 실시예 21 (부분입체이성질체 1) 및 실시예 22 (부분입체이성질체 2): 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트



부분입체이성질체들의 혼합물

부분입체이성질체 1

부분입체이성질체 2

[0443]

[0444] 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체들을 초임계 유체 크로마토그래피 (AD 키랄 컬럼, 컬럼 온도 35℃, 용리액: 주요 용리액으로서 40% EtOH + 0.1% 디메틸에틸아민 및 CO<sub>2</sub>)에 의해 분리하여 에틸 3-[4-[(3aS,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-벤즈이미다졸-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 1 및 부분입체이성질체 2를 얻었다.

[0445]

부분입체이성질체 1 (실시예 21)을 정제용 LC/MS (저 pH)에 의해 추가로 정제하였다. (0.300 g, 53.1%), 체류 시간: 3.37분 (초임계 유체 크로마토그래피, AD 키랄 컬럼, 컬럼 온도 35℃, 용리액: 주요 용리액으로서 40% EtOH + 0.1% 디메틸에틸아민 및 CO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.04 (s, 3 H) 1.24 (t, 3 H) 1.30 - 1.50 (m, 4 H) 1.65 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 1.70 - 1.90 (m, 5 H) 1.96 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 2.30 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 2.40 (t, J=11.33 Hz, 1 H) 2.68 (br. s., 1 H) 2.81 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 2.93 - 3.08 (m, 2 H) 3.18 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 3.27 - 3.42 (m, 2 H) 3.45 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 3.52 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.73 (br. s, 1 H) 4.12 (q, J=6.51 Hz, 2 H) 4.55 (br. s, 1 H). HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산값: 379.27037, 실측값: 379.27102.

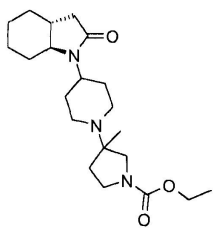
[0446]

[0447] 부분입체이성질체 2 (실시예 22) (0.485 g, 86%), 체류 시간: 3.94분 (초임계 유체 크로마토그래피, AD 키랄 컬럼, 컬럼 온도 35℃, 용리액: 주요 용리액으로서 40% EtOH + 0.1% 디메틸에틸아민 및 CO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.04 (s, 3 H) 1.25 (t, 3 H) 1.30 - 1.50 (m, 4 H) 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.77 (m, 2 H) 1.77 - 1.87 (m, 4 H) 1.96 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 2.26 - 2.33 (m, 1 H) 2.36 (dt, J=8.30, 2.88 Hz, 1 H) 2.39 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 2.59 - 2.71 (m, 1 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.94 - 3.07 (m, 1 H) 3.17 (t, J=9.96 Hz, 1 H) 3.28 - 3.42 (m, 1 H) 3.45 (d, J=10.16 Hz, 1 H) 3.49 (s, 1 H) 3.51 - 3.55 (m, 1 H) 3.55 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 - 3.80 (m, 1 H) 4.12 (q, J=7.29 Hz, 2 H) 4.48 (s, 1 H). HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산값: 379.27037, 실측값: 379.27026.

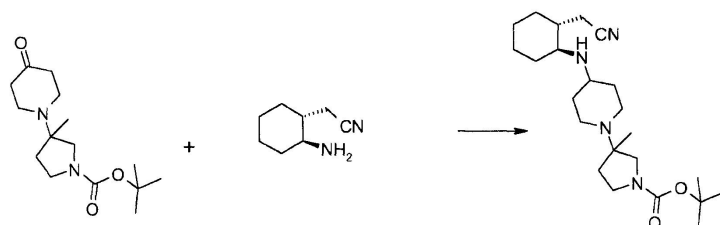
[0448]

[0449] 실시예 23: 에틸 3-[4-[(3aS,7aR)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)



[0450]

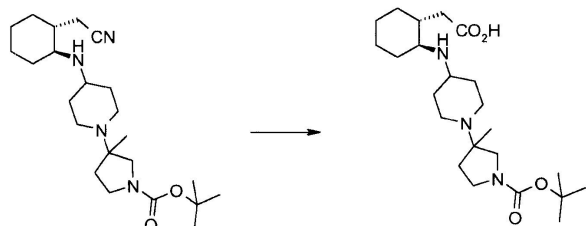
[0451] 단계 A: tert-부틸 3-[4-[[[(1S,2R)-2-(시아노메틸)시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0452]

[0453] 실시예 14의 단계 D에서 이용된 절차에 따라, 2-[(1R,2S)-2-아미노시클로헥실]아세트나이트릴 (0.342 g, 2.47 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-3-(4-옥소-1-피페리딘)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.699 g, 2.47 mmol)로부터 출발하여, 정제용 LC/MS (고 pH)에 의한 정제 후에 표제 화합물 (0.090 g, 8.99%)을 얻었다. MS (M+1): 405.23.

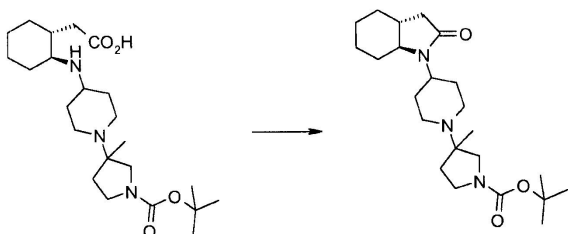
[0454] 단계 B: 2-[(1R,2S)-2-[[1-(1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-피롤리딘-3-일)-4-피페리딘]아미노]시클로헥실]아세트산 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0455]

[0456] 실시예 14의 단계 E에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-[4-[[[(1S,2R)-2-(시아노메틸)시클로헥실]아미노]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.090 g, 0.22 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물을 얻었다. 조질의 생성물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

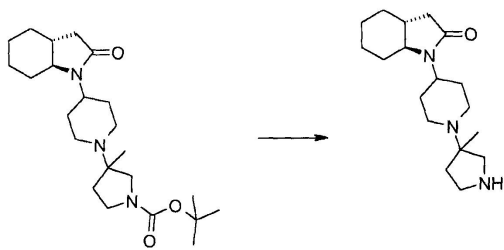
[0457] 단계 C: tert-부틸 3-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딘]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0458]

[0459] 실시예 14의 단계 F에서 이용된 절차에 따라, 2-[(1R,2S)-2-[[1-(1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-피롤리딘-3-일)-4-피페리딘]아미노]시클로헥실]아세트산 (상기 반응물로부터의 조질의 물질, 0.094 g, 0.22 mmol)으로부터 출발하여, 표제 화합물을 얻었다. 조질의 생성물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 406.18.

[0460] 단계 D: (3aR,7aS)-1-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딘]-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3H-인돌-2-온 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



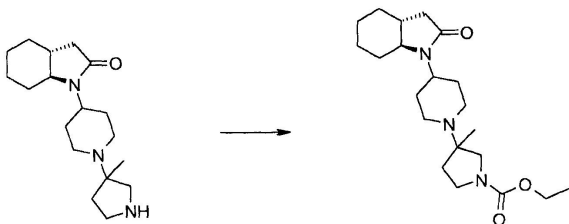
[0461]

[0462]

실시예 14의 단계 H에서 이용된 절차에 따라, tert-부틸 3-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.090 g, 0.22 mmol)로부터 출발하여, 표제 화합물을 얻었다. 조질의 생성물을 임의의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (M+1): 306.16.

[0463]

단계 E: 에틸 3-[4-[(3aR,7aS)-2-옥소-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인돌-1-일]-1-피페리딜]-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체들의 혼합물)의 제조



[0464]

[0465]

실시예 12의 단계 D에서 이용된 절차에 따라, (3aR,7aS)-1-[1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-4-피페리딜]-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인돌-2-온 (HCl 염, 0.076 g, 0.22 mmol)으로부터 출발하여, 정제용 LC/MS (고 pH)에 의한 정제 후에 표제 화합물 (0.025 g, 29.8%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-D)

δ ppm 1.15 - 1.25 (m, 5 H) 1.26 - 1.34 (m, 3 H) 1.37 (br, s, 3 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.72 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 4 H) 1.89 - 2.05 (m, 2 H) 2.27 (br, s, 1 H) 2.37 (dd, J=16.02, 7.03 Hz, 1 H) 2.46 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.54 - 2.79 (m, 1 H) 2.87 - 3.08 (m, 2 H) 3.26 - 3.46 (m, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 3.58 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 2 H) 4.31 (t, J=11.91 Hz, 2 H). HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 계산값: 378.27512, 실측값: 378.27474.

[0466]