	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0044978 (43) 공개일자 2012년05월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 471/18 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)		(71) 출원인 아보트 러보러터리즈 미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트 파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6 에이-1
(21) 출원번호 10-2012-7001339	(22) 출원일자(국제) 2010년06월18일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 쉬림프 마이클 알. 미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 캠프리지 드라이브 327 시피 케빈 비. 미국 일리노이주 60002 안티오크 우드 크릭 드라 이브 633
(85) 번역문제출일자 2012년01월17일	(86) 국제출원번호 PCT/CN2010/000889	(74) 대리인 장훈
(87) 국제공개번호 WO 2010/145208 국제공개일자 2010년12월23일	(30) 우선권주장 61/218,479 2009년06월19일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 디아자호모아다만탄 유도체 및 이들의 사용 방법

### (57) 요약

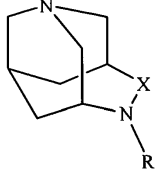
본 발명은 디아자호모아다만탄 유도체인 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드, 에스테르 또는 전구약물.

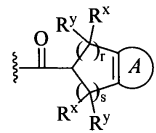
화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 CH<sub>2</sub> 또는 C=O이고;

R은 수소, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sup>3</sup>, -C(O)Ar<sup>3</sup>, -C(O)OAr<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>1,2</sup>, -C(O)-(CR<sup>x,y</sup>)<sub>q</sub>-Ar<sup>3</sup>, -C(O)-(CR<sup>x,y</sup>)<sub>q</sub>-O-



Ar<sup>3</sup>, -C(O)-Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup> 또는 (i)이고;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> 및 Ar<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고;

A는 알릴 또는 헤테로아릴이고;

q는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

r 및 s는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, 여기서, r과 s의 총합은 2, 3 또는 4이고;

R<sup>1</sup>은 수소 또는 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 불소 또는 할로알킬이고;

여기서, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬 그룹 상의 아릴 및 헤테로아릴 잔기 (moiety)는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, -G<sup>1</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -O-(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>p</sub>-O-, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -SR<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a,5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>2</sup>, 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고; 여기서,

R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, G<sup>2</sup> 또는 -(CR<sup>6a,7a</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>이고;

R<sup>2a</sup>는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬, 할로알킬, G<sup>2</sup> 또는 -(CR<sup>6a,7a</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>이고;

$R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;

$m$  및  $n$ 은, 각각의 경우, 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

$p$ 는, 각각의 경우, 1 또는 2이고;

$-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ 는 아릴 또는 헤테로아릴의 2개의 인접한 탄소 원자에 결합된 2가 치환체이고;

$G^1$ 은, 각각의 경우, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^1$ 은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;

$R^{1b}$  및  $R^{3b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;

$R^{2b}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;

$R^{4b}$  및  $R^{5b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;

$G^2$ 는, 각각의 경우, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^2$ 는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $R$ 이  $Ar^1$ 인, 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서,  $X$ 가  $CH_2$ 이고;  $Ar^1$ 이, 산화성(oxidizable) 질소 또는 황에서 임의로 산화되고, 치환되지 않거나 할로젠 또는 알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로아릴인, 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서, R이  $\text{Ar}^2\text{-Ar}^3$  또는  $\text{-C(O)-Ar}^2\text{-Ar}^3$ 인, 화합물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

X가  $\text{CH}_2$ 이고;

$\text{Ar}^2$ 가 옥사디아졸릴, 피리다지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 티아디아졸릴 또는 1,3-티아졸릴로부터 선택되는 헤테로아릴이고;

$\text{Ar}^3$ 이 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{O}-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_p\text{-O-}$ ,  $-\text{C(O)R}^{1a}$ ,  $-\text{N(R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환체로 치환되고; 여기서,

$\text{R}^{1a}$  및  $\text{R}^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;

$\text{R}^{4a}$  및  $\text{R}^{5a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

$\text{R}^b$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬인, 화합물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, R이  $\text{-C(O)Ar}^3$  또는  $\text{-C(O)OAr}^3$ 인, 화합물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

X가  $\text{CH}_2$ 이고;

$\text{Ar}^3$ 이 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서, 헤테로아릴은 피리디닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피롤릴, 티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일 또는 인다졸릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{N(R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서,

$\text{R}^{1a}$  및  $\text{R}^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;

$\text{R}^b$ 는 수소, 알킬 또는 할로알킬인, 화합물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, R이  $-(\text{CH}_2)_q\text{Ar}^3$ 인, 화합물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, R이  $-\text{C(O)NR}^1\text{R}^2$ 인, 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, R이  $-\text{C(O)-}(\text{CR}^x\text{R}^y)_q\text{-Ar}^3$  또는  $-\text{C(O)-}(\text{CR}^x\text{R}^y)_q\text{-O-Ar}^3$ 인, 화합물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서,

X가 CH<sub>2</sub>이고;

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

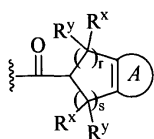
q가 1 또는 2이고;

Ar<sup>3</sup>이 페닐, 나프틸 또는 티에닐이고, 여기서, 상기 페닐, 나프틸 또는 티에닐은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노, -OR<sup>1a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup> 또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서,

R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;

R<sup>b</sup>는 수소, 알킬 또는 할로알킬인, 화합물.

## 청구항 12



제1항에 있어서, R이 (i)인, 화합물.

## 청구항 13

제12항에 있어서,

X가 CH<sub>2</sub>이고;

A가 페닐이고;

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

r 및 s가 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 여기서, r과 s의 총합은 2 또는 3인, 화합물.

## 청구항 14

제1항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

## 청구항 15

제14항에 있어서,

1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온; 및

1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

## 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물이

4-(티에노[2,3-*c*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

4-(5,5-디옥시도디벤조[*b, d*]티엔-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

4-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

4-(6-페닐피리다진-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

- 4-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리다진-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(1-나프틸아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(피리딘-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(페녹시아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3-클로로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- N*-[4-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]-*N,N*-디메틸아민;
- 4-[(2-메틸페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 3-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)벤조니트릴;
- 4-(2-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- N*-[4-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]아세트아미드;
- 4-[(3-메틸페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(2,5-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3-페닐프로파노일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- N*-[3-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]아세트아미드;
- 4-(4-에틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[(2-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(2,4-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3-페닐부타노일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(4-에톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- N*-{4-[2-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)-2-옥소에틸]페닐}-*N,N*-디메틸아민;
- 4-(2,3-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(2,5-디메틸-3-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(피리딘-3-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(5-클로로-2-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3-메틸-2-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

4-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(1*H*-인돌-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(3,5-디메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(4-메틸티엔-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(2,5-디메톡시페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(5-메틸티엔-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(2-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(2-플루오로페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(3,4-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(티엔-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(5-메틸피라진-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(2,3-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(퀴놀린-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(티엔-2-일아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(3-메톡시페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[(1-메틸-1*H*-피롤-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 2-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페놀;  
 4-[(2-메톡시피리딘-3-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(1*H*-피롤-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(3-클로로-4-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(1*H*-인다졸-3-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(5-클로로-2-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(2,4-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(티엔-3-일아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(4-플루오로-3-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(2-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-벤조일-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

- 4-(2-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- N*-{4-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐}-*N,N*-디메틸아민;
- 4-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(5-페닐피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(4-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-{5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(3-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2-푸릴)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(5-티엔-3-일피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-(3,4'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(2-에톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- 4-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴;
- 3-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴;
- 4-{5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;



4-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(2'-메톡시-3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 N-{3-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐}아세트아미드;  
 4-[5-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(6'-메톡시-3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(2-메톡시-5-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(4-메톡시-3-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(3,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 1-{5-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]티엔-2-일}에탄논;  
 4-(5-피리미딘-5-일피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 1-{2-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐}에탄논;  
 4-[5-(1*H*-인돌-5-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(1*H*-인돌-4-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(3-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(2,5-디메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-[5-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;  
 4-(6-클로로-1,3-벤조옥사졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸; 및  
 4-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸; 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 전구약물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

#### 청구항 17

제16항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 전구약물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체, α4β2 니코틴성 아세틸콜린 수용체 또는 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 및 α4β2 니코틴성 아세틸콜린 수용체 둘 모두에 의해 조절되는 상태, 장애 또는 결핍의 치료 또는 예방 방법으로서,

상기 상태, 장애 또는 결핍이 기억 장애, 인지 장애, 신경변성, 및 신경발달성 장애(neurodevelopmental disorder)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 18

경도 인지 손상, 연령-관련 기억 손상(AAMI), 노인성 치매, AIDS 치매, 픽병(Pick's disease), 루이체(Lewy body)와 관련된 치매, 다운 증후군과 관련된 치매, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병(Huntington's disease), 금연(smoking cessation), 분열정동 장애, 양극성 및 조증 장애, 외상성 뇌 손상과 관련된 CNS 기능 저하, 급성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 이질통, 염증성 통증, 염증성 통각과민증, 대장포진 후 신경통, 신경병증, 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 신경 손상, 류마티스성 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 화상, 요통, 눈 통증, 내장성 통증, 암 통증, 치통, 두통, 편두통, 수근관 증후군, 섬유근육통, 신경염, 좌골신경통, 골반 과민증(pelvic hypersensitivity), 골반 통증, 수술 후 통증, 뇌졸중 후 통증 및 월경통으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 장애의 치료 방법으로서,

제16항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 전구약물을 상기 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 19

주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD), 알츠하이머병(AD), 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 정신분열병 및 정신분열병과 관련된 인지 결핍(CDS)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 장애의 치료 방법으로서,

제16항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 전구약물을 상기 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 20

정신분열병 및 정신분열병과 관련된 인지 결핍(CDS), 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 장애의 치료 방법으로서,

제16항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 전구약물, 및 하나 이상의 비정형 항정신병제를 상기 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 21

제16항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아미드 또는 전구약물의 치료학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 하나 이상의 비정형 항정신병제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

본 발명은 디아자호모아다만탄 유도체, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 이러한 화합물 및 조성물을 사용하여 상태 및 장애를 예방 또는 치료하는 방법, 이러한 화합물의 제조 방법, 및 이러한 방법의 공정 중에 수득되는 중간체에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002]

리간드 개폐 이온 채널(ligand gated ion channel; LGIC)의 상과에 속하는 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)는 중추 신경계(CNS) 및 말초 신경계(PNS) 전체에 걸쳐 널리 분포되어 있으며, 아세틸콜린(ACh)에 의해 제어되는 양이온의 흐름을 개폐한다. nAChR은 근육 접합부(muscular junction)의 니코틴성 수용체(NMJ)와 신경 nAChR 또는 신경 니코틴성 수용체(NNR)로 나누어질 수 있다. NNR은 아세틸콜린, 노르에피네프린, 도파민, 세로토닌 및 GABA를 포함하지만 반드시 이들로 한정되지는 않는 많은 신경전달물질의 방출 및 CNS 기능을 조절함에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 이해된다. 결과적으로, 니코틴성 수용체는 매우 넓은 범위의 생리학적 효과를 매개하며, 다른 것 중에서도 특히, 인지 기능, 학습 및 기억, 신경변성, 통증 및 염증, 정신병 및 감각 관문(sensory gating), 기분 및 감정과 관련된 장애의 치료적 처치를 위해 표적화되었다.

[0003]

NNR의 많은 아형이 CNS 및 말초부에 존재한다. 각각의 아형은 전체적인 생리학적 기능의 조절에 대해 상이한 효과를 갖는다.

- [0004] 통상적으로, NNR은 아단위 단백질의 오랑체성 집합체(pentameric assembly)로 구성되는 이온 채널이다. 지금까지 nAChR의 16개의 아단위가 보고되어 있는데, 이들은  $\alpha 2$  내지  $\alpha 10$ ,  $\beta 1$  내지  $\beta 4$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  및  $\epsilon$  으로서 확인된다. 이들 아단위 중, 9개의 아단위, 즉,  $\alpha 2$  내지  $\alpha 7$  및  $\beta 2$  내지  $\beta 4$ 는 포유동물 뇌에 현저하게 존재한다. 기능적으로 구별되는 다종의 nAChR 복합체가 또한 존재하는데, 예를 들면, 5개의  $\alpha 7$  아단위가 동중(homomeric) 기능적 오랑체로서 수용체를 형성할 수 있거나,  $\alpha 4\beta 2$  수용체 및  $\alpha 3\beta 4$  수용체의 경우에서와 같이 상이한 아단위의 조합이 함께 복합될 수 있다[참조: Vincler, M., et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11: 391-897; Paterson, D., et al., Prog. Neurobiol. 2000, 61: 75-111; Hogg, R.C., et al., Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol., 2003, 147: 1-46; Gotti, C., et al., Prog. Neurobiol., 2004, 74: 363-96]. 이들 아단위는 매우 다양한 동중 및 이종 조합을 제공하며, 이러한 조합은 다양한 수용체 아형을 설명한다.
- [0005] 일반적으로 NNR은 각종 인지 기능, 예를 들면, 학습, 기억, 주의력에 관여하며, 따라서 CNS 장애, 즉, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD), 뚜렛 증후군, 정신분열병, 양극성 장애, 통증 및 담배 의존증에 관여한다[참조: Keller, J.J., et al., Behav. Brain Res., 2005, 162: 143-52; Gundish, D., Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15 (9): 1221-1239; De Luca, V., et al., Acta Psychiatr. Scand., 2006, 114: 211-5].
- [0006] 동중  $\alpha 7$  수용체는  $\alpha 4\beta 2$  수용체와 함께 사람 뇌에서 가장 풍부한 니코틴성 수용체 중 하나인데, 여기서, 이는 해마, 피질, 시상핵, 복측 피개 영역 및 흑색질 내에서 대량으로 발현된다[참조: Broad, L. M., et al., Drugs of the Future, 2007, 32: 161-170].
- [0007] CNS에서의 신경 신호전달에 있어서의  $\alpha 7$  NNR의 역할이 또한 활발하게 조사되어 왔다[참조: Couturier, S., et al., Neuron, 1990, 5: 847-56].  $\alpha 7$  NNR은 세포 손상의 실험적 시험관내 모델에서, 신경세포간 흥분성(interneuron excitability)을 조절하고, 흥분성 및 억제성 신경 전달물질의 방출을 조절하고, 신경보호 효과를 가져오는 것으로 입증되었다[참조: Alkondon, M., et al., Prog. Brain Res., 2004, 145: 109-20].
- [0008] 생물물리학적 연구는  $\alpha 7$  아단위로 구성된 이온 채널이 이종 발현 시스템(heterologous expression system)에서 발현될 때, 신속히 활성화되고 탈감작되며, 게다가 다른 NNR 조합과 비교하여 상대적으로 더 높은 칼슘 투과성을 나타낸다는 것을 보여주었다[참조: Dajas-Bailador, F., et al., Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25: 317-24].
- [0009] NNR 리간드는 또한 금연, 체중 조절에도, 그리고 잠재적인 진통제로서도 관여되어 왔다[참조: Balbani, A. P. S., et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13: 287-297; Gurwitz, D., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999, 8: 747-760; Vincler, M., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2005, 14: 1191-1198; Bunnelle, W. H., et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13: 1003-1021; Decker, M. W., et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2001, 10: 1819-1830; Vincler, M., et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11: 891-897].
- [0010]  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR은 학습, 기억 및 주의력의 측면을 포함한 인지 기능을 향상시키는데 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[참조: Levin, E.D., J. Neurobiol. 2002, 53: 633-640]. 예를 들면,  $\alpha 7$  NNR은 다른 전신 활성(systemic activity) 중에서도 특히, 주의력 결핍 장애, ADHD, AD, 경도 인지 손상, 노인성 치매, 루이체(Lewy body)와 관련된 치매, 다운 증후군과 관련된 치매, AIDS 치매, 픽병(Pick's disease) 뿐만 아니라, 정신분열병과 관련된 인지 결핍(CDS)과 관련된 상태 및 장애와 연관되어 왔다.  $\alpha 4\beta 2$  수용체 아형은 주의력, 인지, 간질 및 통증 조절에 관여된다[참조: Paterson, D., et al., Prog. Neurobiol. 2000, 61: 75-111].
- [0011] 식물 알칼로이드 니코틴과 같은 특정 화합물은 nAChR의 알려진 모든 아형과 상호작용하는데, 이는 이 화합물의 중대한 생리학적 효과를 설명한다. 니코틴은 투여될 때, 향상된 주의력 및 인지 능력, 감소된 불안, 향상된 감각 관문, 및 진통 및 신경보호 효과를 제공하는 것으로 알려져 있다. 이러한 효과는 각종 니코틴성 수용체 아형에서 니코틴의 비선택적 효과에 의해 매개된다. 그러나, 니코틴은 또한 치료적 용량에 방해가 되는 심혈관 및 위장관 문제와 같은 유해한 결과를 생성하며, 그리고 이의 중독 성질 및 급성 독성은 잘 알려져 있다. 따라서, 유해한 영향을 없애거나 감소시키면서 니코틴의 유익한 효과를 불러일으키는 아형-선택적 화합물을 확인 할 필요성이 있다.
- [0012] 통증은 질환의 가장 일반적인 증상이며 환자들이 의사에게 표시하는 가장 빈번한 호소증상이다. 통증은 일반적으로 지속기간(급성 대 만성), 세기(경증, 중간 정도, 및 중증), 및 유형(침해수용성(nociceptive) 대 신경병증성(neuropathic))에 의해 나누어진다.
- [0013] 침해수용성 통증은 가장 잘 알려진 유형의 통증이며, 조직 손상이 침해수용기(nociceptor)에 의해 조직 손상 부

위에서 검지됨으로써 야기된다. 조직 손상 후, 그 부위는 지속되는(ongoing) 통증 및 압통의 근원이 된다. 침해수용성 통증은 날카롭거나 둔하거나 쏘시는 것으로서 경험될 수 있다. 이러한 통증 및 압통은 "급성" 침해수용성 통증으로 간주된다. 이러한 통증 및 압통은 치유가 진행됨에 따라 점차로 감소되고 치유가 완료될 때 사라진다. 급성 침해수용성 통증의 예로는 외과적 수술 절차(수술 후 통증), 화상, 눈 통증, 염증(감염 또는 관절염으로 인한) 및 골절이 포함된다. 영구적인 신경 손상은 없을지라도, "만성" 침해수용성 통증이 일부 상태로부터 통증이 6개월을 이상으로 연장될 때 발생된다. 만성 침해수용성 통증의 예로는 골관절염, 류마티스성 관절염 및 근골격성 상태(예를 들면, 요통), 암 통증 등이 포함된다.

[0014] 신경병증성 통증은 국제통증연구학회(International Association for the Study of Pain)에 의하면, "신경계에서의 원발성 병소 또는 기능장애(dysfunction)에 의해 개시되거나 야기되는 통증"으로서 정의된다. 신경병증성 통증은 신경에 대한 손상에 의해 야기되는 말초성 신경병증성 통증을 지칭하거나, 뇌, 뇌간 또는 척수에 대한 손상에 의해 야기되는 중추성 신경병증성 통증을 지칭할 수 있다. 신경병증성 통증은 침해수용성 자극과 관련되지는 않지만, 최종적으로 뇌에 의해 통증으로서 지각되는 신경 임펄스의 통로는 침해수용성 통증과 신경병증성 통증에서 동일하다. 용어 '신경병증성 통증'은 다양한 병인의 광범위한 통증 증후군을 포함한다. 신경병증성 성질의 3가지 가장 일반적으로 진단되는 통증 유형은 당뇨병성 신경병증, 암 신경병증 및 HIV 통증이다. 또한, 신경병증성 통증은 섬유근육통, 삼차 신경통, 대상포진 후 신경통, 외상성 신경통, 환상 사지, 두통을 포함한 광범위한 다른 장애를 갖는 환자 뿐만 아니라, 불명확하거나 원인불명의 다수의 다른 장애를 갖는 환자에서도 진단된다.

[0015] 통증은 충족되지 않은 의학적 요구이며, 이러한 징후의 치료에 대한 방법 및 가능성이 불충분하다. nAChR 작용제를 사용하여 통증을 치료하는 것에 대하여 끊임없는 노력이 이루어지고 있긴 하지만, 통증에 있어서의 강력한 효능이 이들의 사용과 관련된 부작용의 범위에 의해 상이한 정도로이긴 하지만 제한될 수 있다. 만성 통증의 심각성 및 이들의 치료에 있어서의 제한을 고려해볼 때, 특히 위장관계에서와 같은 유해한 신경절 효과(예를 들면, 구토)를 감소시키는 방법으로, 이러한 장애를 치료하는 새로운 방법을 확인하는 것이 유익할 것이다. 통증에서 니코틴성(nAChR) 작용제의 치료적 창(therapeutic window)을 확대할 기회를 제공하는 화합물 및 조성물을 확인하는 것이 특히 유익할 것이다. 인지 결핍 및 주의력 결핍과 같은 다른 중추 신경계 질환의 치료를 위한 nAChR 리간드에 대한 향상된 효능이 또한 바람직하다.

[0016] NNR에서의 활성은 아형-선택적 NNR 리간드의 투여에 의해 변형 또는 조절될 수 있다. 당해 리간드는 길항제, 작용제 또는 부분 작용제 특성을 나타낼 수 있으며, 따라서 각종 인지 장애의 치료에 있어 잠재성을 갖는다.

[0017]  $\alpha 4\beta 2$  NNR 및  $\alpha 7$  NNR을 포함한 일정 범위의 니코틴성 수용체 아형에서의 활성을 비선택적으로 보여주는 화합물이 공지되어 있긴 하지만, 다른 아형과 비교하여  $\alpha 7$ -함유 신경 NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두와 선택적으로 상호작용하는 화합물을 제공하는 것이 유익할 것이다.

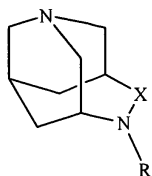
## 발명의 내용

[0018] 발명의 요지

[0019] 본 발명은 디아자호모아다만탄 유도체, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아마이드, 에스테르 또는 전구약물에 관한 것이다.

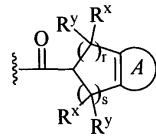
[0021] 화학식 I



[0022] 위의 화학식 I에서,  
[0023]

[0024] X는  $\text{CH}_2$  또는  $\text{C=O}$ 이고;

[0025] R은 수소,  $Ar^1$ ,  $Ar^2-Ar^3$ ,  $-(CH_2)_qAr^3$ ,  $-C(O)Ar^3$ ,  $-C(O)OAr^3$ ,  $-C(O)NR^1R^2$ ,  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$ ,  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-$



$Ar^3$ ,  $-C(O)-Ar^2-Ar^3$  또는 (i)이고;

[0026]  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  및  $Ar^3$ 은 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0027] A는 알릴 또는 헤테로알릴이고;

[0028] q는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0029] r 및 s는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, 여기서, r과 s의 총합은 2, 3 또는 4이고;

[0030]  $R^1$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0031]  $R^2$ 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로알릴알킬이고;

[0032]  $R^x$  및  $R^y$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 불소 또는 할로알킬이고;

[0033] 여기서, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬 그룹 상의 아릴 및 헤테로아릴 잔기 (moiety)는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노,  $-G^1$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고; 여기서,

[0034]  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬,  $G^2$  또는  $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ 이고;

[0035]  $R^{2a}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬, 할로알킬,  $G^2$  또는  $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ 이고;

[0036]  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0037]  $R^a$  및  $R^b$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0038] m 및 n은, 각각의 경우, 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0039] p는, 각각의 경우, 1 또는 2이고;

[0040]  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ 는 아릴 또는 헤테로아릴의 2개의 인접한 탄소 원자에 결합된 2가 치환체이고;

[0041]  $G^1$ 은, 각각의 경우, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^1$ 은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,

$-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-SR}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-S(O)}_2\text{R}^{2b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-S(O)}_2\text{N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-C(O)R}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-C(O)OR}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^a)\text{C(O)O(R}^{1b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^a)\text{C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환체로 치환되고;

[0042]  $\text{R}^{1b}$  및  $\text{R}^{3b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0043]  $\text{R}^{2b}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;

[0044]  $\text{R}^{4b}$  및  $\text{R}^{5b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0045]  $\text{G}^2$ 는, 각각의 경우, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $\text{G}^2$ 는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{1b}$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{SR}^{1b}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{2b}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{C(O)R}^{1b}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{1b}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{N(R}^a)\text{C(O)R}^{1b}$ ,  $-\text{N(R}^a)\text{C(O)O(R}^{1b})$ ,  $-\text{N(R}^a)\text{C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-NO}_2$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-OR}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-OC(O)R}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-OC(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-SR}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-S(O)}_2\text{R}^{2b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-S(O)}_2\text{N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-C(O)R}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-C(O)OR}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^{1b}$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^a)\text{C(O)O(R}^{1b})$ ,  $-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{-N(R}^a)\text{C(O)N(R}^b)(\text{R}^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환된다.

[0046] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은, 통상적으로는 NNR 활성, 보다 특히  $\alpha 7$  NNR 활성,  $\alpha 4\beta 2$  NNR 활성, 또는  $\alpha 7$  NNR 활성 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 활성 둘 모두와 관련된 상태 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 치료적 용법의 일부로서, 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있다.

[0047] 본 발명의 추가의 양태는  $\alpha 7$  NNR 활성,  $\alpha 4\beta 2$  NNR 활성, 또는  $\alpha 7$  NNR 활성 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 활성 둘 모두의 조절 방법에 관한 것이다. 당해 방법은 포유동물에서  $\alpha 7$  NNR 활성,  $\alpha 4\beta 2$  NNR 활성, 또는  $\alpha 7$  NNR 활성 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 활성 둘 모두와 관련된 상태 및 장애를 치료 또는 예방하거나, 치료 및 예방 둘 모두를 수행하는데 유용하다. 보다 특히, 당해 방법은 다른 전신 및 신경면역조절 활성 중에서도 특히, 주의력 결핍 장애, ADHD, AD, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 정신분열병, 정신분열병의 인지 결핍(CDS), 경도 인지 손상, 연령-관련 기억 손상(AAMI), 노인성 치매, AIDS 치매, 픽병, 루이체와 관련된 치매, 다운 증후군과 관련된 치매, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병(Huntington's disease), 외상성 뇌 손상과 관련된 CNS 기능 저하, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 이질통, 염증성 통증, 염증성 통각과민증, 대상포진 후 신경통, 신경병증, 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 신경 손상, 류마티스성 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 화상, 요통, 눈 통증, 내장성 통증, 암 통증, 치통, 두통, 편두통, 수근관 증후군, 섬유근육통, 신경염, 좌골신경통, 골반 과민증(pelvic hypersensitivity), 골반 통증, 수술 후 통증, 뇌졸중 후 통증, 월경통, 금연, 허혈, 패혈증, 상처 치유, 및 당뇨병과 관련된 기타 합병증과 관련된 상태 및 장애에 유용하다.

[0048] 본 발명은 통증 완화를 유도하거나, 촉진하거나 그렇지 않으면 이를 가능하게 하는 방법 및 조성물을 제공한다. 한 양태에서, 본 발명은 (i) 니코틴성 아세틸콜린 수용체 리간드를 투여하는 단계; 및 (2) 니코틴성 아세틸콜린 수용체 아형  $\alpha 4\beta 2$  알로스테릭 조절제를 통증을 치료하기에 유효한 양으로 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의, 특히 사람에서의 침해수용성 통증 및/또는 신경병증성 통증을 포함한 통증의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명의 방법은 니코틴성 아세틸콜린 수용체 아형  $\alpha 4\beta 2$  알로스테릭 조절제 또는 이의 염의 치료학적 유효량을 니코틴성 아세틸콜린 수용체 리간드 또는 이의 염과 병용하여 치료를 필요로 하는 대상에게 투여함에 의한 골관절염 통증의 치료에 관한 것이다.

[0049] 상기 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 상기 화합물의 사용 방법, 및 상기 화합물의 제조 방법과, 또한 이러한 방법에서 수득되는 중간체가 본 명세서에 추가로 기재된다.



## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] 상세한 설명
- [0051] 또다른 측면에서, 본 발명은 상기에 기재된 화학식 I을 갖는 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0052] 또다른 측면에서, 본 발명은 상기에 기재된 화학식 I을 갖는 화합물을 사용하여 다른 전신 및 신경면역조절 활성 중에서도 특히, 주의력 결핍 장애, ADHD, AD, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 정신분열병, 정신분열병의 인지 결핍 (CDS), 경도 인지 손상, 연령-관련 기억 손상(AAMI), 노인성 치매, AIDS 치매, 픽병, 루이체와 관련된 치매, 다운 증후군과 관련된 치매, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 외상성 뇌 손상과 관련된 CNS 기능 저하, 급성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 이질통, 염증성 통증, 염증성 통각과민증, 대상 포진 후 신경통, 신경병증, 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 신경 손상, 류마티스성 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 화상, 요통, 눈 통증, 내장성 통증, 암 통증, 치통, 두통, 편두통, 수근관 증후군, 섬유근육통, 신경염, 좌골신경통, 골반 과민증, 골반 통증, 수술 후 통증, 뇌졸중 후 통증, 월경통, 금연, 허혈, 패혈증, 상처 치유, 및 당뇨병과 관련된 기타 합병증과 같은 질환 상태의 예방 및 치료 방법에 관한 것이다.
- [0053] 또다른 측면에서, 본 발명은 상기에 기재된, 다른 전신 및 신경면역조절 활성 중에서도 특히, 주의력 결핍 장애, ADHD, AD, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 정신분열병, 정신분열병의 인지 결핍(CDS), 경도 인지 손상, 연령-관련 기억 손상(AAMI), 노인성 치매, AIDS 치매, 픽병, 루이체와 관련된 치매, 다운 증후군과 관련된 치매, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 외상성 뇌 손상과 관련된 CNS 기능 저하, 급성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 이질통, 염증성 통증, 염증성 통각과민증, 대상포진 후 신경통, 신경병증, 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 신경 손상, 류마티스성 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 화상, 요통, 눈 통증, 내장성 통증, 암 통증, 치통, 두통, 편두통, 수근관 증후군, 섬유근육통, 신경염, 좌골신경통, 골반 과민증, 골반 통증, 수술 후 통증, 뇌졸중 후 통증, 월경통, 금연, 허혈, 패혈증, 상처 치유, 및 당뇨병과 관련된 기타 합병증과 같은 질환 상태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의, 단독으로 또는 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 화학식 I을 갖는 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0054] 각종 양태에서, 본 발명은 임의의 치환체에서 또는 본 발명의 화합물 또는 본 명세서의 임의의 다른 화학식에서 1회 초과하여 존재하는 적어도 하나의 변수를 제공한다. , 각각의 경우, 대한 변수의 정의는 또다른 경우에서의 당해 변수의 정의와는 독립적이다. 또한, 치환체의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물은 반응 혼합물로부터 분리될 수 있는 화합물이다.
- [0055] 통상적으로는 별표(\*)가 수용체의 정확한 아단위 조성이 불확실함을 나타내는데 사용되는 것으로 인식될 수 있지만(예를 들면,  $\alpha 3\beta 4^*$ 는  $\alpha 3$  및  $\beta 4$  단백질을 다른 아단위와 조합하여 함유하는 수용체를 나타낸다), 본 명세서에 사용된 용어  $\alpha 7$ 은 정확한 아단위 조성이 확실한 수용체 및 불확실한 수용체 둘 모두를 포함하고자 한다. 예를 들면, 본 명세서에 사용되는,  $\alpha 7$ 은 동종 ( $\alpha 7$ )<sub>5</sub> 수용체 및  $\alpha 7^*$  수용체(이는 적어도 하나의  $\alpha 7$  아단위를 함유하는 nAChR을 나타낸다)를 포함한다.
- [0056] **a. 정의**
- [0057] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용될 때, 달리 반대로 명시되지 않는 한, 하기의 용어는 지시된 의미를 갖는다:
- [0058] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소를 함유하고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소쇄를 의미한다. 알케닐의 대표적인 예로는 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐, 2-메틸-1-헵테닐 및 3-데세닐이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0059] 용어 "알케닐렌"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 2 내지 10개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형쇄 탄화수소로부터 유도되는 2가 그룹을 의미한다. 알케닐렌의 대표적인 예로는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0060] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부가되는 본 명세서에 정의된 알킬 그룹을 의미한다. 알콕시의 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 2-프로톡시, 부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.

- [0061] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소쇄를 의미한다. 용어 "저급 알킬" 또는 " $C_{1-6}$  알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소를 의미한다. 용어 " $C_{1-3}$  알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0062] 용어 "알킬렌"은 1 내지 10개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 포화 탄화수소로부터 유도되는 2가 그룹을 의미한다. 알킬렌의 대표적인 예로는  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0063] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 그룹을 의미한다. 알킬닐의 대표적인 예로는 아세틸레닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 1-부티닐이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0064] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 페닐 또는 바이사이클릭 아릴을 의미한다. 바이사이클릭 아릴은 나프틸, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 페닐, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 페닐이다. 아릴 그룹의 대표적인 예로는 디하이드로인덴일, 인덴일, 나프틸, 디하이드로나프탈레닐 및 테트라하이드로나프탈레닐이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 바이사이클릭 아릴은 바이사이클릭 환 시스템 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된다. 본 발명의 아릴 그룹은 치환되지 않거나 치환될 수 있다.
- [0065] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴알킬"은 본 명세서에 정의된 알킬렌 그룹을 통해 모 분자 잔기에 부가되는 본 명세서에 정의된 아릴 그룹을 의미한다. 아릴알킬의 대표적인 예로는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 및 2-나프트-2-일에틸이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0066] 본 명세서에 사용된 용어 "시아노"는  $-CN$  그룹을 의미한다.
- [0067] 본 명세서에 사용된 용어 "시아노알킬"은 본 명세서에 정의된 알킬렌 그룹을 통해 모 분자 잔기에 부가되는 본 명세서에 정의된 시아노 그룹을 의미한다. 시아노알킬의 대표적인 예로는 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 3-시아노프로필이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0068] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 3 내지 10개의 탄소를 함유하고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 모노사이클릭 환 시스템 또는 바이사이클릭 환 시스템을 의미한다. 모노사이클릭 환 시스템의 대표적인 예로는 2-사이클로헥센-1-일, 3-사이클로헥센-1-일, 2,4-사이클로헥사디엔-1-일 및 3-사이클로펜텐-1-일이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 바이사이클릭 환 시스템은 본 명세서에 정의된 또다른 모노사이클릭 사이클로알킬 환, 본 명세서에 정의된 모노사이클릭 아릴 환, 본 명세서에 정의된 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 본 명세서에 정의된 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 사이클로알케닐 환 시스템에 의해 예시된다. 본 발명의 바이사이클릭 환 시스템은 사이클로알케닐 환 내의 이용가능한 탄소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부가되어야 한다. 바이사이클릭 환 시스템의 대표적인 예로는 4,5-디하이드로-벤조[1,2,5]옥사디아졸, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-펜탈레닐, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-옥타하이드로-펜탈레닐이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.
- [0069] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알킬" 또는 "사이클로알칸"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 사이클로알킬을 의미한다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자, 0개의 헤테로원자 및 0개의 이중 결합을 함유하는 카보사이클릭 환 시스템이다. 모노사이클릭 환 시스템의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함된다. 바이사이클릭 사이클로알킬은 모노사이클릭 사이클로알킬 환에 융합된 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 환의 2개의 인접하지 않은 탄소 원자가 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 브릿지(bridge)에 의해 연결된 브릿징된 모노사이클릭 환 시스템이다. 바이사이클릭 환 시스템의 대표적인 예로는 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.1]노난 및 바이사이클로[4.2.1]노난이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 트리사이클릭 사이클로알킬은 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬, 또는 환 시스템의 2개의 인접하지 않은 탄소 원자가 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 브릿지에 의해 연결된 바이사이클릭 사이클로알킬에 의해 예시된다. 트리사이클릭-환 시스템의 대표적인 예로는 트리사이클로[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]노난(옥타하이드로-2,5-메타노펜탈렌 또는 노르아다만탄)



및 트리사이클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸(아다만탄)이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 사이클로알킬은 치환되지 않거나 치환될 수 있으며, 환 시스템 내에 함유된 임의의 치환가능한 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된다.

[0070] 본 명세서에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 Cl, Br, I 또는 F를 의미한다.

[0071] 본 명세서에 사용된 용어 "할로알콕시"는 본 명세서에 정의된 알콕시 그룹을 통해 모 분자 잔기에 추가되는 본 명세서에 정의된 적어도 하나의 할로젠을 의미한다. 할로알콕시의 대표적인 예로는 클로로메톡시, 2-플루오로에톡시, 트리플루오로메톡시 및 펜타플루오로에톡시가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.

[0072] 본 명세서에 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 수소 원자가 할로젠으로 대체된 본 명세서에 정의된 알킬을 의미한다. 할로알킬의 대표적인 예로는 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 2-클로로-3-플루오로펜틸 및 트리플루오로프로필, 예를 들면, 3,3,3-트리플루오로프로필이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.

[0073] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 또는 트리사이클릭 헤테로아릴을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 5원 환 또는 6원 환이다. 5원 환은 2개의 이중 결합을 함유한다. 5원 환은 0 또는 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자 및 임의로 1개의 산소 또는 황 원자를 함유할 수 있다. 6원 환은 3개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자를 함유한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 대표적인 예로는 푸라닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 1,3-티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 트리아지닐이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 페닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진다. 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹의 대표적인 예로는 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 6,7-디하이드로-1,3-벤조티아졸릴, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피리도이미다졸릴, 퀴놀리닐, 티아졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일, 티아졸로[5,4-*d*]피리미딘-2-일, 티에노[2,3-*c*]피리딘-5-일, 티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-5-일이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 트리사이클릭 헤테로아릴은 페닐에 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴로 이루어진다. 트리사이클릭 헤테로아릴 그룹의 대표적인 예로는 디벤조[*b,d*]티오펜, 9H-카바졸릴 및 페난트리딘이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 본 발명의 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 헤테로아릴 그룹의 환 질소 및 황 원자는 산화될 수 있다. 산화된 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 헤테로아릴 그룹의 대표적인 예로는 피리딘 1-옥사이드, 이소퀴놀린 2-옥사이드 및 디벤조[*b,d*]티오펜 5,5-디옥사이드가 각각 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 본 발명의 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 헤테로아릴 그룹은 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, 환 시스템 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 연결된다.

[0074] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 본 명세서에 정의된 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 추가되는 헤테로아릴 그룹을 의미한다.

[0075] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭 헤테로사이클, 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 트리사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 0, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 환이다. 3원 또는 4원 환은 0 또는 1개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5원 환은 0 또는 1개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 6원 환은 0, 1 또는 2개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 7원 및 8원 환은 0, 1, 2 또는 3개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 모노사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예로는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리

닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로 피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸리닐, 티아 졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴린 설펜), 티오피라닐 및 트리티아닐이 포함 되지만 이들로 한정되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 페닐 그룹에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이 클로알케닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테 로사이클, 또는 환의 2개의 인접하지 않은 원자가 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자의 알킬렌 브릿징, 또는 2, 3 또는 4개의 탄소 원자의 알케닐렌 브릿지에 의해 연결된 브릿징된 모노사이클릭 헤테로사이클 환 시스템이다. 바이사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예로는 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라 닐, 2,3-디하이드로벤조티에닐, 아자바이사이클로[2.2.1]헵틸(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일을 포함함), 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소인돌리닐, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 옥타하이드로피롤로피리디닐 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 트리사이클릭 헤테로사이클은 페닐에 융합 된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모 노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 바 이사이클릭 헤테로사이클, 또는 바이사이클릭 환의 2개의 인접하지 않은 원자가 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 의 알킬렌 브릿징, 또는 2, 3 또는 4개의 탄소 원자의 알케닐렌 브릿지에 의해 연결된 바이사이클릭 헤테로사이 클에 의해 예시된다. 트리사이클릭 헤테로사이클의 예로는 옥타하이드로-2,5-에폭시펜탈렌, 헥사하이드로-2H- 2,5-메타노사이클로펜타[b]푸란, 헥사하이드로-1H-1,4-메타노사이클로펜타[c]푸란, 아자-아다만탄(1-아자트리사 이클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸), 및 옥사-아다만탄(2-옥사트리사이클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸), 1,4-디아자트리사이클로 [4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸, 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 모 노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 헤테로사이클은 환 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 잔기에 연결되며, 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

[0076] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황 원자를 의미한다.

[0077] 본 명세서에 사용된 용어 "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 그룹을 의미한다.

[0078] 본 명세서에 사용된 용어 "옥소"는 =O 그룹을 의미한다.

[0079] 본 명세서에 사용된 용어 "통증"은 침해수용성 통증 및 신경병증성 통증, 만성 통증 및 급성 통증 둘 모두를 의 미하는 것으로 이해되며, 이에겐 골관절염 또는 류마티스성 관절염 통증, 눈 통증, 장 염증과 관련된 통증, 심 근 염증과 관련된 통증, 다발성 경화증과 관련된 통증, 신경염과 관련된 통증, 암종 및 육종과 관련된 통증, AIDS와 관련된 통증, 화학요법과 관련된 통증, 절단 통증, 삼차 신경통, 두통, 예를 들면, 편두통(migraine cephalalgia), 또는 신경병증성 통증, 예를 들면, 대상포진 후 신경통, 손상 후 통증 및 수술 후 통증이 포함되 지만 이들로 한정되지 않는다.

[0080] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 아미드"는, 올바른 의학적 판단의 범위 내에 서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 사람 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합 리적인 이득/위험 비에 부합하고, 이들의 의도된 용도에 효과적인 화학식 I의 화합물의 염, 쓰비터이온, 에스테 르 및 아미드를 포함한다.

[0081] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 사람 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이득/위험 비에 부합하는 염을 지칭 한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 익히 공지되어 있다. 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 과정 중에 동일계내에서(in situ) 제조될 수 있거나, 유리 염기 작용성 그룹을 적합한 유기 산과 반응 시킴으로써 별도로 제조될 수 있다.

[0082] 대표적인 산 부가 염으로는 아세트산염, 아디프산염, 알긴산염, 시트르산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠설폰산염, 중황산염, 부티르산염, 캄포산염, 캄포설폰산염, 디글루콘산염, 글리세로인산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 푸마르산염, 염산염, 브로화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설폰산염(이세 티온산염), 락트산염, 말레산염, 말산염, 메탄설폰산염, 니코틴산염, 2-나프탈렌설폰산염, 옥살산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 석신산염, 타르타르산염, 티오 시안산염, 인산염, 글루탐산염, 중탄산염, p-톨루엔설폰산염 및 운테칸산염이 포함되지만 이들로 한정되지 않는

다.

- [0083] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 전구약물" 또는 "전구약물"은 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 사람 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이득/위험 비에 부합하고, 이들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 전구약물을 나타낸다.
- [0084] **b. 화합물**
- [0085] 본 발명의 화합물은 상기에 기재된 화학식 I을 갖는다.
- [0086] 화학식 I의 화합물에서의 변수 그룹의 특정 값은 하기와 같다. 이러한 값은 적절할 경우, 상기 또는 하기에 정의된 나머지 다른 값, 정의, 청구항 또는 양태 중 임의의 것과 함께 사용될 수 있다.
- [0087] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은 수소이다.
- [0088] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 수소이다.
- [0089] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은 Ar<sup>1</sup>이다.
- [0090] 한 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 Ar<sup>1</sup>이다.
- [0091] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 Ar<sup>1</sup>이고, 여기서, Ar<sup>1</sup>은 0, 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬, 니트로 또는 모르폴리노로 임의로 치환된, 5,5-디옥시도디벤조[b,d]티엔-3-일, 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 티에닐, 푸라닐, 피라졸릴, 벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤조티오펜, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸로피리디닐, 또는 티아졸로피리디닐이다.
- [0092] 추가의 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 Ar<sup>1</sup>이고, 여기서, Ar<sup>1</sup>은 임의로 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로, 시아노, 알콕시 또는 할로알킬로 치환된, 5,5-디옥시도디벤조[b,d]티엔-3-일, 벤조옥사졸릴 또는 벤조티아졸릴이다.
- [0093] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은 Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>이다.
- [0094] 한 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>이다.
- [0095] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>이고, 여기서, Ar<sup>2</sup>은 1,3,4-옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 페닐, 티아졸릴 또는 1,3,4-티아디아졸릴이고; Ar<sup>3</sup>은 페닐, 벤조티에닐, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 티오펜 또는 티에닐, 푸라닐, 피라졸릴, 벤조푸라닐 또는 인다졸릴이고, 여기서, Ar<sup>2</sup> 및 Ar<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 니트로, -OR<sup>1a</sup>, -O-(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>p</sub>-O-, -C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>) 또는 -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>로 임의로 치환되고, 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>4a</sup> 및 R<sup>5a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R<sup>b</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0096] 추가의 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>이고, 여기서, Ar<sup>2</sup>은 1,3,4-옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 티아디아졸릴 또는 티아졸릴이고; Ar<sup>3</sup>은 페닐, 벤조티에닐, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 티오펜 푸라닐 또는 인돌릴이고, 여기서, Ar<sup>2</sup>는 치환되지 않고, Ar<sup>3</sup>은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로젠, 시아노, -OR<sup>1a</sup>, -O-(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>p</sub>-O-, -C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup> 또는 할로알킬로 치환되고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>4a</sup> 및 R<sup>5a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R<sup>b</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

- [0097] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은  $-C(O)-Ar^2-Ar^3$ 이다.
- [0098] 한 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-C(O)-Ar^2-Ar^3$ 이다.
- [0099] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-C(O)-Ar^2-Ar^3$ 이고, 여기서, Ar<sup>2</sup>는 1,3,4-옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 페닐, 티아졸릴 또는 1,3,4-티아디아졸릴이고; Ar<sup>3</sup>은 페닐, 벤조티에닐, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 티오펜일 또는 티에닐, 푸라닐, 피라졸릴, 벤조푸라닐 또는 인다졸릴이고, 여기서, Ar<sup>2</sup> 및 Ar<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 니트로,  $-OR^{1a}$ ,  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$  또는  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ 로 임의로 치환되고, 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>4a</sup> 및 R<sup>5a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R<sup>b</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0100] 추가의 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-C(O)-Ar^2-Ar^3$ 이고, 여기서, Ar<sup>2</sup>는 피라졸릴 또는 티아디아졸릴이고; Ar<sup>3</sup>은 페닐이고, 여기서, Ar<sup>2</sup>는 치환되지 않고, Ar<sup>3</sup>은 치환되지 않거나 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로 치환되고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>4a</sup> 및 R<sup>5a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R<sup>b</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0101] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은  $-(CH_2)_qAr^3$ 이다.
- [0102] 한 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-(CH_2)_qAr^3$ 이다.
- [0103] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-(CH_2)_qAr^3$ 이고, 여기서, q는 1, 2, 3, 4 또는 5이고, Ar<sup>3</sup>은 0, 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬 또는 니트로로 임의로 치환된, 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 티에닐, 푸라닐, 피라졸릴, 벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤조티오펜일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸로피리디닐 또는 티아졸로피리디닐이다.
- [0104] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은  $-C(O)Ar^3$ 이다.
- [0105] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-C(O)Ar^3$ 이고, 여기서, Ar<sup>3</sup>은 0, 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로 임의로 치환된, 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 티에닐, 푸라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>b</sup>는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0106] 추가의 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은  $-C(O)Ar^3$ 이고, 여기서, Ar<sup>3</sup>은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서, 헤테로아릴은 피리디닐, 푸라닐, 인돌릴, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 피롤릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일 또는 인다졸릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>b</sup>는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0107] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은  $-C(O)OAr^3$ 이다.

[0108] 한 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 -C(O)OAr<sup>3</sup>이고, 여기서, Ar<sup>3</sup>은 0, 1, 2 또는 3개의 알킬, 할로젠, 시아노, -OR<sup>1a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup> 또는 할로알킬로 임의로 치환된, 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 티에닐, 푸라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>b</sup>는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

[0109] 추가의 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 -C(O)OAr<sup>3</sup>이고, 여기서, Ar<sup>3</sup>은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서, 헤테로아릴은 피리디닐, 푸라닐, 인돌릴, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 피롤릴, 티에노[3,2-b]피리딘-5-일 또는 인다졸릴로부터 선택되고, 여기서, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노, -OR<sup>1a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup> 또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>b</sup>는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

[0110] 한 양태에서, X는 C=O이고, R은  $-C(O)NR^1R^2$ 이다.

[0111] 한 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이다.

[0112] 또다른 양태에서, X는 CH<sub>2</sub>이고, R은 -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고, 여기서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 알킬이고; R<sup>2</sup>는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬 그룹 상의 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 할로젠, 시아노, -G<sup>1</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -O-(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>p</sub>-O-, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -SR<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(R<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>2</sup>, 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고; 여기서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, G<sup>2</sup> 또는 -C(R<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>이고; R<sup>2a</sup>는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬, 할로알킬, G<sup>2</sup> 또는 -C(R<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>이고; R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>7a</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고; R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; m 및 n은, 각각의 경우, 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는, 각각의 경우, 1 또는 2이고; -O-(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>p</sub>-O-는 아릴 또는 헤테로아릴의 2개의 인접한 탄소 원자에 결합된 2가 치환체이고; G<sup>1</sup>은, 각각의 경우, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의 G<sup>1</sup>은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -SR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -C(R<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5



개의 치환체로 치환되고;  $R^{1b}$  및  $R^{3b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^{2b}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^{4b}$  및  $R^{5b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;  $G^2$ 는, 각각의 경우, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^2$ 는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환된다.

[0113] 추가의 양태에서, X는  $CH_2$ 이고, R은  $-C(O)NR^1R^2$ 이고, 여기서,  $R^1$ 은 수소 또는 알킬이고;  $R^2$ 는 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬 그룹 상의 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^b$ 는 수소 또는 알킬이다.

[0114] 한 양태에서, X는  $C=O$ 이고, R은  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$  또는  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ 이다.

[0115] 한 양태에서, X는  $CH_2$ 이고, R은  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$  또는  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ 이다.

[0116] 또다른 양태에서, X는  $CH_2$ 이고, R은  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$  또는  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ 이고, 여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; q는 1, 2 또는 3이고;  $Ar^3$ 은 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 할로젠, 시아노,  $-G^1$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬,  $G^2$  또는  $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ 이고;  $R^{2a}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬, 할로알킬,  $G^2$  또는  $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ 이고;  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^a$  및  $R^b$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; m 및 n은, 각각의 경우, 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고; p는, 각각의 경우, 1 또는 2이고;  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ 는 아릴 또는 헤테로아릴의 2개의 인접한 탄소 원자에 부착된 2가 치환체이고;  $G^1$ 는, 각각의 경우, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^1$ 은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,

$-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  
 $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  
 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-$   
 $C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  
 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터  
 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;  $R^{1b}$  및  $R^{3b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬  
 또는 할로알킬이고;  $R^{2b}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^{4b}$  및  $R^{5b}$ 는, 각각의 경우, 각각  
 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;  $G^2$ 는, 각각의 경우, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로사이클 또는  
 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^2$ 는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥  
 소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  
 $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  
 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  
 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-$   
 $N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및  
 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환된다.

**[0117]** 추가의 양태에서, X는  $CH_2$ 이고, R은  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$  또는  $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ 이고, 여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는, 각  
 각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; q는 1 또는 2이고;  $Ar^3$ 은 페닐, 나프틸 또는 티에닐이고, 여  
 기서, 상기 페닐, 나프틸 또는 티에닐은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  
 $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각  
 각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^b$ 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

**[0118]** 한 양태에서, X는  $C=O$ 이고, R은 (i)이다.

**[0119]** 한 양태에서, X는  $CH_2$ 이고, R은 (i)이다.

**[0120]** 또다른 양태에서, X는  $CH_2$ 이고, R은 (i)이고, 여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또  
 는 할로알킬이고; r 및 s는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, 여기서, r과 s의 총합은 2, 3 또는 4이고; A는 아  
 틸 또는 헤테로아틸이고; 여기서, 각각의 아틸 또는 헤테로아틸은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐,  
 알키닐, 아틸알킬, 할로젠, 시아노,  $-G^1$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-SR^{1a}$ ,  
 $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  
 $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-$   
 $OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$ ,  
 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-$   
 $N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부  
 터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로  
 수소, 알킬, 할로알킬,  $G^2$  또는  $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ 이고;  $R^{2a}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬, 할로알킬,  $G^2$  또는

$-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ 이고;  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^a$  및  $R^b$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;  $m$  및  $n$ 은, 각각의 경우, 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;  $p$ 는, 각각의 경우, 1 또는 2이고;  $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ 는 아릴 또는 헤테로아릴의 2개의 인접한 탄소 원자에 결합된 2가 치환체이고;  $G^1$ 은, 각각의 경우, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^1$ 은 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환되고;  $R^{1b}$  및  $R^{3b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^{2b}$ 는, 각각의 경우, 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^{4b}$  및  $R^{5b}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬 또는 할로알킬이고;  $G^2$ 는, 각각의 경우, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬이고, 여기서, 각각의  $G^2$ 는 독립적으로 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 시아노, 옥소,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , 시아노알킬 및 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환된다.

[0121] 또다른 양태에서,  $X$ 는  $CH_2$ 이고,  $R$ 은 (i)이고, 여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;  $r$  및  $s$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 여기서,  $r$ 과  $s$ 의 총합은 2 또는 3이고;  $A$ 는 페닐이고, 여기서, 상기 페닐은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^b$ 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

[0122] 또다른 양태에서,  $X$ 는  $CH_2$ 이고,  $R$ 은 (i)이고, 여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;  $r$  및  $s$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 여기서,  $r$ 과  $s$ 의 총합은 2 또는 3이고;  $A$ 는 페닐이고, 여기서, 상기 페닐은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^b$ 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

[0123] 추가의 양태에서,  $X$ 는  $CH_2$ 이고,  $R$ 은 (i)이고, 여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 각각 수소이고;  $r$  및  $s$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 여기서,  $r$ 과  $s$ 의 총합은 2 또는 3이고;  $A$ 는 페닐이고, 여기서, 상기 페닐은 치환되지 않거나 알킬, 할로젠, 시아노,  $-OR^{1a}$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$  또는 할로알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치



환되고; 여기서,  $R^{1a}$  및  $R^{3a}$ 는, 각각의 경우, 각각 독립적으로 알킬 또는 할로알킬이고;  $R^b$ 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다.

[0124] 본 발명의 일부로서 고려되는 화합물의 특정 양태로는 하기가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다:

[0125] 4-(티에노[2,3-*c*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0126] 4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0127] 4-(5,5-디옥시도디벤조[*b, d*]티엔-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0128] 4-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0129] 4-(6-페닐피리다진-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0130] 4-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리다진-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0131] 4-(3-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0132] 4-(1-나프틸아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0133] 4-(피리딘-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0134] 4-(페녹시아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0135] 4-(3-클로로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0136] *N*-[4-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]-*N, N*-디메틸아민;

[0137] 4-[(2-메틸페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0138] 3-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)벤조니트릴;

[0139] 4-(2-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0140] *N*-[4-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]아세트아미드;

[0141] 4-[(3-메틸페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0142] 4-(2,5-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0143] 4-(3-페닐프로파노일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0144] *N*-[3-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]아세트아미드;

[0145] 4-(4-에틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0146] 4-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0147] 4-(2,4-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0148] 4-(3-페닐부타노일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0149] 4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

[0150] 4-(4-에톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

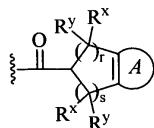
- [0151]  $N$ -{4-[2-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)-2-옥소에틸]페닐}- $N,N$ -디메틸아민;
- [0152] 4-(2,3-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0153] 4-(3-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0154] 4-(2,5-디메틸-3-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0155] 4-(피리딘-3-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0156] 4-(5-클로로-2-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0157] 4-(3-메틸-2-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0158] 4-[(1-페닐-1 $H$ -피라졸-5-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0159] 4-(1 $H$ -인돌-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0160] 4-(3,5-디메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0161] 4-[(4-메틸티엔-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0162] 4-[(2,5-디메톡시페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0163] 4-[(5-메틸티엔-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0164] 4-(2-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0165] 4-[(2-플루오로페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0166] 4-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0167] 4-(3,4-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0168] 4-(티엔-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0169] 4-[(5-메틸피라진-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0170] 4-(2,3-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0171] 4-(퀴놀린-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0172] 4-(티엔-2-일아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0173] 4-[(3-메톡시페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0174] 4-[(1-메틸-1 $H$ -피롤-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0175] 2-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페놀;
- [0176] 4-[(2-메톡시피리딘-3-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0177] 4-(1 $H$ -피롤-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0178] 4-(3-클로로-4-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

- [0179] 4-(1*H*-인다졸-3-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0180] 4-(5-클로로-2-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0181] 4-(2,4-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0182] 4-(티엔-3-일아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0183] 4-(4-플루오로-3-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0184] 4-(2-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0185] 4-벤조일-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0186] 4-(2-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0187] 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0188] 4-[5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0189] *N*-(4-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐)-*N,N*-디메틸아민;
- [0190] 4-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0191] 4-[5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0192] 4-[5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0193] 4-(5-페닐피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0194] 4-[5-(4-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0195] 4-[5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0196] 4-[5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0197] 4-{5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0198] 4-[5-(3-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0199] 4-[5-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0200] 4-[5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0201] 4-[5-(2-푸릴)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0202] 4-(5-티엔-3-일피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0203] 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0204] 4-(3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0205] 4-(3,4'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0206] 4-[5-(2-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;

- [0207] 4-[5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0208] 4-[5-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0209] 4-[5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0210] 4-[5-(2-에톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0211] 4-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴;
- [0212] 3-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴;
- [0213] 4-{5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0214] 4-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0215] 4-(2'-메톡시-3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0216] *N*-{3-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐}아세트아미드;
- [0217] 4-[5-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0218] 4-(6'-메톡시-3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0219] 4-[5-(2-메톡시-5-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0220] 4-[5-(4-메톡시-3-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0221] 4-[5-(3,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0222] 1-{5-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]티엔-2-일}에탄논;
- [0223] 4-(5-피리미딘-5-일피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0224] 1-{2-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐}에탄논;
- [0225] 4-[5-(1*H*-인돌-5-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0226] 4-[5-(1*H*-인돌-4-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0227] 4-[5-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0228] 4-[5-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0229] 4-[5-(3-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0230] 4-[5-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0231] 4-[5-(2,5-디메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0232] 4-[5-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0233] 4-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸;
- [0234] 4-(6-클로로-1,3-벤조옥사졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸; 또는

[0235] 4-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸.

[0236] 본 발명의 또다른 양태는 R이 Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sup>3</sup>, -C(O)Ar<sup>3</sup>, -C(O)OAr<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>1,2</sup>, -C(O)-(CR<sup>x,y</sup>)<sub>q</sub>-Ar<sup>3</sup>,



-C(O)-(CR<sup>x,y</sup>)<sub>q</sub>-O-Ar<sup>3</sup>, -C(O)-Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup> 또는 (i)인 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한, R이 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0237] 본 발명의 일부로서 고려되는 특정 양태로는 화학식 I의 화합물, 예를 들면,

[0238] 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온 또는

[0239] 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0240] 이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.

[0241] 본 명세서에 개시된 화합물은 비대칭적으로 치환된 탄소 또는 황 원자를 함유할 수 있으며, 따라서 단일 입체이성체(예: 단일 에난티오머 또는 단일 부분입체이성체), 입체이성체들의 혼합물(예: 에난티오머 또는 부분입체이성체들의 임의의 혼합물) 또는 이들의 라세미 혼합물로 존재하고 이들로 분리될 수 있다. 당해 화합물의 개개의 광학적으로 활성인 형태가, 예를 들면, 광학적으로 활성인 출발 재료로부터의 합성에 의해, 키랄 합성에 의해, 효소적 분할에 의해, 생체내 변환(biotransformation)에 의해, 또는 크로마토그래피 분리에 의해 제조될 수 있다. 본 발명은 모든 라세미성 광학적으로 활성인 입체이성체 형태, 또는 각종 비율의 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되고, 이들 형태는 NMR 활성, 특히 α7 NMR, α4β2 NMR, 또는 α7 NMR 및 α4β2 NMR 둘 모두의 조절에 유용한 특성을 갖는다. 본 명세서에 예시된 화학적 구조 내에 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 명시되지 않은 경우, 화학적 구조는 각각의 키랄 중심의 어느 하나의 입체이성체를 함유하는 화합물들, 및 이들의 혼합물을 포함하고자 한다.

[0242] 기하 이성체가 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합, 탄소-질소 이중 결합, 사이클로알킬 그룹 또는 헤테로사이클 그룹 주위의 치환체의 배치로부터 발생하는 각종 기하 이성체 및 이들의 혼합물을 고려한다. 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 결합 주위의 치환체는 Z 또는 E 형태의 것으로서 지정되며, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 주위의 치환체는 시스 또는 트랜스 배치인 것으로서 지정된다. 본 명세서에 개시된 화합물은 호변 이성의 현상을 나타낼 수 있는 것으로 이해된다.

[0243] 본 명세서 내의 화합물은 화합물 또는 화학식 도면을 명명할 때, 가능한 호변 이성체, 기하 이성체 또는 입체이성체 형태 중 하나로만 표시될 수 있다. 그러나, 본 발명은 임의의 호변 이성체, 기하 이성체 또는 입체이성체 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하며, 본 발명은 화합물 또는 화학식 도면의 명명 내에서 이용된 어느 하나의 호변 이성체, 기하 이성체 또는 입체이성체 형태만으로 제한되지 않음이 이해되어야 한다.

[0244] 본 발명은 또한 동위원소로 표시된 화합물을 포함하는데, 이는 하나 이상의 원자가 천연에서 통상 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 화학식 I에서 언급된 것들과 동일하다. 본 발명의 화합물 내에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소이며, 예를 들면, 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F 및 <sup>36</sup>Cl이지만 이들로 한정되지 않는다. 보다 무거운 동위원소, 예를 들면, 중수소, 즉, <sup>2</sup>H에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요건으로부터 기인되는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 양전자-방출 동위원소를 포함하는 화합물은 수용체의 분포를 결정하기 위한 의학적 영상 및 양전자-방출 단층촬영(PET) 연구에 있어서 유용하다. 화학식 I의 화합물 내에 포함될 수 있는 적합한 양전자-방출 동위원소는 <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O 및 <sup>18</sup>F이다. 동위원소로 표시된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해, 또는 동위원소로 표시되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소로 표시된 시약을 사용하여, 부수된 실시예 및 반응식에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명의 방사성 표지 화합물은 하기에 기재된 검정과 같은 결합 검정(binding assay)에서 α7 NMR 리간드의 효과를 결정하는데 표준물질로서 사용될 수 있다.

[0245] c. 생물학적 데이터

[0246]  $\alpha 7$  NNR에 대한 리간드로서의 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 결정하기 위하여, [ $^3\text{H}$ ]-DPPB 결합 검정 또는 [ $^3\text{H}$ ]-메틸리카코니틴(MLA) 결합 검정에 따라 본 발명의 화합물을 평가하였다.  $\alpha 4\beta 2$  NNR에 대한 리간드로서의 본 발명의 대표적인 화합물의 효과를 결정하기 위하여, [ $^3\text{H}$ ]-시티신 결합 검정에 따라 본 발명의 화합물을 평가하였으며, 이는 하기에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0247] 후술되는 '생물학적 데이터'의 설명에서 사용된 약어는 다음과 같다:

[0248] BSA: 소태아 혈청 알부민(bovine serum albumin);

[0249] BSS: 평형 염 용액(balanced salt solution);

[0250] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography);

[0251] PEI: 폴리(에틸렌이민) 용액;

[0252] Tris: 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄;

[0253] Tris-Cl: 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염산염.

[0254] (i) [ $^3\text{H}$ ]-시티신 결합

[0255] 문헌[참조: Pabreza L. A., et al., Mol. Pharm. 1991, 39: 9-12]에 기재된 절차로부터 수정된 조건에 따라  $\alpha 4\beta 2$  NNR 아형에 대한 결합을 결정하였다. 소뇌를 제거한 래트 뇌로부터의 세포막 풍부 분획(membrane enriched fractions)(ABS Inc., 미국 델라웨어주 월밍턴 소재)을 4°C에서 서서히 해동시키고, 30용적의 BSS-Tris 완충액(120mM NaCl/5mM KCl/2mM  $\text{CaCl}_2$ /2mM  $\text{MgCl}_2$ /50mM Tris-Cl, pH 7.4, 4°C) 중에 재현탁시켰다. 100 내지 200 $\mu\text{g}$ 의 단백질 및 0.75nM [ $^3\text{H}$ ]-시티신(30Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, 미국 매사추세츠주 보스턴 소재)을 함유하는 샘플을 4°C에서 75분 동안 500 $\mu\text{l}$ 의 최종 용적에서 항온처리하였다. 각각의 화합물의 7개의 로그-회석 농도를 이중으로 시험하였다. 10 $\mu\text{M}$  (-)-니코틴의 존재하에 비특이적 결합을 결정하였다. 96-웰 여과 장치(Packard Instruments, 미국 코네티컷주 메리덴 소재)를 사용하여, 사전습윤된 유리 섬유 필터 플레이트(Millipore, 미국 매사추세츠주 베드포드 소재) 상으로 진공 여과하여, 결합된 방사능(bound radioactivity)을 분리한 후, 2ml의 빙냉 BSS 완충액(120mM NaCl/5mM KCl/2mM  $\text{CaCl}_2$ /2mM  $\text{MgCl}_2$ )으로 신속히 행구었다. Packard MicroScint-20<sup>®</sup> 신틸레이션 각테일(40 $\mu\text{l}$ )을 각각의 웰에 첨가하고, Packard TopCount<sup>®</sup> 기기를 사용하여 방사능을 측정하였다. Microsoft Excel<sup>®</sup> 소프트웨어에서 비선형 회귀에 의해  $\text{IC}_{50}$  값을 측정하였다. Cheng-Prusoff 식(여기서,  $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[\text{리간드}]/K_D)$ )을 사용하여  $\text{IC}_{50}$ 으로부터  $K_i$  값을 계산하였다.

[0256] (ii) [ $^3\text{H}$ ]-메틸리카코니틴(MLA) 결합

[0257] 결합 조건은 [ $^3\text{H}$ ]-시티신 결합에 대한 것과 유사하였다. 소뇌를 제거한 래트 뇌로부터의 세포막 풍부 분획(ABS Inc., 미국 델라웨어주 월밍턴 소재)을 4°C에서 서서히 해동시키고, 30용적의 BSS-Tris 완충액(120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM  $\text{CaCl}_2$ , 2mM  $\text{MgCl}_2$  및 50mM Tris-Cl, pH 7.4, 22°C) 중에 재현탁시켰다. 100 내지 200 $\mu\text{g}$ 의 단백질, 5nM [ $^3\text{H}$ ]-MLA(25Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life Science Products, 미국 매사추세츠주 보스턴 소재) 및 0.1% 소태아 혈청 알부민(BSA, Millipore, 미국 매사추세츠주 베드포드 소재)을 함유하는 샘플을 22°C에서 60분 동안 500 $\mu\text{l}$ 의 최종 용적에서 항온처리하였다. 각각의 화합물의 7개의 로그-회석 농도를 이중으로 시험하였다. 10 $\mu\text{M}$  MLA의 존재하에 비특이적 결합을 측정하였다. 96-웰 여과 장치(Packard Instruments, 미국 코네티컷주 메리덴 소재)를 사용하여, 2% BSA로 사전습윤된 유리 섬유 필터 플레이트 상으로 진공 여과하여, 결합된 방사능을 분리한 후, 2ml의 빙냉 BSS 완충액으로 신속히 행구었다. Packard MicroScint-20<sup>®</sup> 신틸레이션 각테일(40 $\mu\text{l}$ )을 각각의 웰에 첨가하고, Packard TopCount<sup>®</sup> 기기를 사용하여 방사능을 측정하였다. Microsoft Excel<sup>®</sup> 소프트웨어에서 비선형 회귀에 의해  $\text{IC}_{50}$  값을 측정하였다. Cheng-Prusoff 식(여기서,  $K_i = \text{IC}_{50}/(1+[\text{리간드}]/K_D)$ )을 사용



하여 IC<sub>50</sub>으로부터 K<sub>i</sub> 값을 계산하였다.

(iii) [<sup>3</sup>H]-DPPB 결합

본 명세서에 참조로 인용된 문헌[참조: Anderson, D.J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324: 179-187]에 기재된 바와 같이, 소뇌를 제거한 래트 뇌 또는 사람 피질(ABS Inc., 미국 델라웨어주 윌밍턴 소재)로부터의 세포막 풍부 분획을 사용하여, α7 NNR 아형에 결합하는 [<sup>3</sup>H]-DPPB, [<sup>3</sup>H]-(S,S)-2,2-디메틸-5-(6-페닐-피리다진-3-일)-5-아자-2-아조니아-바이사이클로[2.2.1]헵탄 요오다이드를 측정하였다. 간단히 말하면, 펠릿을 4℃에서 해동시키고, 세척하고, 7로 설정된 Polytron을 사용하여 30용적의 BSS-Tris 완충액(120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 2mM MgCl<sub>2</sub> 및 50mM Tris-Cl, pH 7.4, 4℃) 중에 재현착하였다. 100 내지 200μg의 단백질 및 0.5nM [<sup>3</sup>H]-DPPB(62.8Ci/mmol; R46V, Abbott Labs)를 함유하는 시험 화합물의 7개의 로그-회석 농도를 이중으로 4℃에서 75분 동안 500μl의 최종 용적에서 항온처리하였다. 10 μM 메틸리카코니틴의 존재하에 비특이적 결합을 측정하였다. Packard 세포 수집기(cell harvester)를 사용하여, 0.3% 폴리에틸렌아민으로 사전침지된(pres soaked) Millipore MultiScreen® 수집 플레이트 FB 상에, 결합된 방사능을 수집하고, 2.5ml 빙냉 완충액으로 세척하고, Packard TopCount Microplate 베타 계수기를 사용하여 방사능을 측정하였다. Microsoft® Excel 또는 Assay Explorer에서 비선형 회귀에 의해 IC<sub>50</sub> 값을 측정하였다. 쉐-프루소프 식(여기서, K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub>/(1+[리간드]/K<sub>D</sub>))을 사용하여 IC<sub>50</sub>으로부터 K<sub>i</sub> 값을 계산하였으며, 이들 K<sub>i</sub> 값은 표 1에 나타나 있다. 하기에 기재된 제조 절차에 따라 [<sup>3</sup>H]-DPPB를 수득하였다.

# 표 1

[<sup>3</sup>H]-DPPB 결합

실시예	K <sub>i</sub> (μM)	실시예	K <sub>i</sub> (μM)
1	0.701	104	0.0263
3	0.0116	105	0.1334
4	0.456	106	0.0264
5	0.0023	108	0.0377
8	0.0035	110	0.0536
37	>10	111	0.114
57	0.0236	112	0.0355
90	0.0485	113	>10
99	>10		

(iv) [메틸-<sup>3</sup>H]2,2-디메틸-5-(6-페닐-피리다진-3-일)-5-아자-2-아조니아-바이사이클로[2.2.1]헵탄; 요오다이드의 제조

상기의 [<sup>3</sup>H]-DPPB 결합 검정에서 사용된 [메틸-<sup>3</sup>H]2,2-디메틸-5-(6-페닐-피리다진-3-일)-5-아자-2-아조니아-바이사이클로[2.2.1]헵탄; 요오다이드를 하기의 절차에 따라 제조하였다.

단계 1: t-부틸 (S,S)-5-(6-페닐-피리다진-3-일)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트의 제조

트리에틸아민(20ml)을 톨루엔(50ml) 중의 t-부틸 (S,S)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(3.43g, 17.3mmol, Aldrich Chemical Company) 및 3-클로로-6-페닐피리다진(3.30g, 17.3mmol, Aldrich Chemical Company)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 100℃에서 7일 동안 가열하였다. 질은 혼합물을 실온으로 냉각시켰으며, 생성된 침전물을 여과에 의해 분리하고, 톨루엔(15ml)으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 미백색(off-white) 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔상에서의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 추가의 생성물을 수득하였다: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

단계 2: (S,S)-2-메틸 5-(6-페닐-피리다진-3-일)-2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄의 제조

단계 1로부터 수득된 생성물(3.41g, 9.7mmol)을 포름산(20ml) 중에 용해시키고, 포르말린(37중량%, 1.0g,

12.3mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였으며, 갈색 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올-암모늄 하이드록사이드(95:5:1)로 용출하는 실리카 겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>.

[0267] 단계 3: [<sup>3</sup>H]-(S,S)-2,2-디메틸-5-(6-페닐-피리다진-3-일)-5-아자-2-아조니아-바이사이클로[2.2.1]헵탄 요오다이드([<sup>3</sup>H]-DPPB)의 제조

[0268] 톨루엔 중의 [<sup>3</sup>H]메틸 요오다이드(0.1ml 중 250mCi, 85Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.)를 디클로로메탄 중의 단계 2로부터 수득된 생성물의 용액(0.788mg, 0.45ml 중 2.96 μmol)과 합하였다. 바이알의 두 경을 덮고, 혼합물을 실온에서 밤새 반응시켰다. 메탄올을 첨가하고, 용매를 증발시켜 42mCi를 수득하였다. 생성물을 HPLC 정제를 위하여 메탄올 중에 흡수시켰다.

[0269] 단계 4: 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의한 정제

[0270] 약 7mCi의 [<sup>3</sup>H]-DPPB를 증발 건조시키고, 잔류물을 총 약 4.5ml의 아세트니트릴:물:트리플루오로아세트산(15:85:0.1) 중에 용해시켰다. Agilent HPLC 시스템을 사용하여 Phenomenex®

Luna®

C18(2) 칼럼(5미크론, 250mm x 4.6mm ID) 상으로 주입당 약 0.9ml를 주입하였다. 20분 내에 10% B로부터 20% B까지의 구배 이동상에 의해 [<sup>3</sup>H]-DPPB를 용출하였는데, 여기서, 이동상 A = 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 이동상 B = 아세트니트릴 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이며, 유량은 약 1ml/min이었다. 275nm로 설정된 Agilent 가변 파장 UV 검출기를 사용하여 피크 검출 및 크로마토그램을 얻었다. Agilent 분획 수집기를 사용하여 약 14분에서 [<sup>3</sup>H]-DPPB를 함유하는 분획을 수집하였다. 이들 분획을 합하고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 200프루프(proof) 에탄올(2ml) 중에 용해시켜 0.7mCi를 수득하였다.

[0271] 단계 5: 순도 및 비활성(specific activity)의 측정

[0272] 4원 펌프, 오토샘플러 및 포토다이오드 어레이 UV 검출기로 이루어진 Agilent 1100 시리즈 HPLC 시스템을 사용하여 [<sup>3</sup>H]-DPPB를 검정하였다. Packard Radiomatic A 500 방사능 검출기를 HPLC 시스템에 연결하였다. 방사능 검출을 위하여, 500 μl 유동 셀(flow cell) 및 3:1 비의 Ultima-Flo M 신틸레이션 콕테일 대 HPLC 이동상을 사용하였다. Phenomenex®

Luna®

C18(2) 칼럼(5미크론, 250mm x 4.6mm ID)을 사용하여 분석을 수행하였다. 이동상은 10% B로 구배 출발하고 20분 내에 20% B로 램핑한 후 1분 내에 90% B로 램핑하고 9분 동안 90% B에서 유지하는 것으로 이루어졌는데, 여기서, 이동상 A = 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 이동상 B = 아세트니트릴 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. 유량은 약 1ml/min으로 설정하였으며, UV 검출은 275nm로 설정하였다.

[0273] 본 발명의 바람직한 화합물은 [<sup>3</sup>H]-MLA 검정에 의해 시험했을 때, K<sub>i</sub> 값이 약 0.01나노몰 내지 약 10마이크로몰이었으며, 다수는 K<sub>i</sub>가 1마이크로몰 미만이었다. 다른 바람직한 화합물은 본 발명의 화합물의 [<sup>3</sup>H]-시티신 결합 값이 약 0.01나노몰 내지 적어도 10마이크로몰임을 보여주었다. 다른 바람직한 화합물은 본 발명의 화합물의 [<sup>3</sup>H]-DPPB 결합 값이 약 0.01나노몰 내지 적어도 10마이크로몰임을 보여주었다. 가장 바람직한 화합물은 α7 수용체 또는 α4β2 수용체, 또는 둘 모두에 대한 결합 친화도가 0.01 내지 1000nM의 범위였다. 일부 바람직한 화합물은 α4β2 수용체와 비교하여 α7 수용체에서 더 큰 효능을 나타내었다.

[0274] 본 발명의 화합물은 α4β2, α7 NNR, 또는 α4β2 및 α7 NNR 둘 모두에서의 리간드이며, 당해 리간드는 수용체의 활성을 변경시키거나 신호전달함으로써 α4β2, α7 NNR, 또는 α4β2 및 α7 NNR 둘 모두의 기능을 조절한다. 당해 화합물은 수용체의 기초 활성(basal activity)을 억제하는 역작용제(inverse agonist)이거나 수용체-활성화 작용제의 작용을 완전히 차단하는 길항제일 수 있다. 당해 화합물은 또한 수용체 α4β2, α7, 또는 α4β2 및 α7 NNR 둘 모두를 부분적으로 차단하거나 또는 부분적으로 활성화하는 부분 작용제이거나 수용체를



활성화하는 작용제일 수 있다. 수용체  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$ , 또는  $\alpha 4\beta 2$  및  $\alpha 7$  둘 모두에 대한 결합은 또한 각종 키나아제 및 포스포타아제를 수반하는 핵심 신호전달 과정, 및 기억, 세포보호, 유전자 전사 및 질환 개선(disease modification)에 대한 영향에 중요한 단백질-단백질 상호작용을 촉발시킨다.

[0275] **d. 화합물의 사용 방법**

[0276] 본 발명의 화합물 및 조성물은 NNR, 보다 특히  $\alpha 7$  NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두의 효과를 조절하는데 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물 및 조성물은  $\alpha 7$  NNR 또는  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두에 의해 조절되는 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 통상적으로, 이러한 장애는, 바람직하게는, 예를 들면, 치료적 용법의 일부로서 본 발명의 화합물 또는 조성물을 단독으로 투여하거나 하나 이상의 추가의 약제학적 제제와 병용하여 투여함으로써, 포유동물에서  $\alpha 7$  NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두를 선택적으로 조절함으로써 개선될 수 있다.

[0277] 실시예에서 명시된 것들 또는 달리 구체적으로 명명된 것들을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 본 발명의 방법을 위한 화합물은 조절할 수 있으며, 흔히 NNR, 보다 특히  $\alpha 7$  NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두에 대하여 친화성을 가질 수 있다. 리간드  $\alpha 7$  NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두로서, 본 발명의 화합물은 다수의  $\alpha 7$  NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0278]  $\alpha 7$  NNR,  $\alpha 4\beta 2$  NNR, 또는  $\alpha 7$  NNR 및  $\alpha 4\beta 2$  NNR 둘 모두에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용할 수 있는 화합물의 특정예로는 '본 발명의 화합물' 및 또한 '실시예'에 기재된 화합물이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.

[0279] 예를 들면,  $\alpha 7$  NNR은 학습, 기억 및 주의력의 측면을 포함한 인지 기능을 향상시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[참조: Levin, E.D., J. Neurobiol. 2002, 53: 633-640]. 그렇기 때문에,  $\alpha 7$  리간드는 기억 및/또는 인지와 관련된 상태 및 장애의 치료에 적합하며, 예를 들면, 주의력 결핍 장애, ADHD, AD, 경도 인지 손상, 노인성 치매, AIDS 치매, 파킨슨, 루이체와 관련된 치매 및 다운 증후군과 관련된 치매 뿐만 아니라 CDS도 포함한다.

[0280] 또한,  $\alpha 7$ -함유 NNR은 시험관내[참조: Jonnala, R. B., et al., J. Neurosci. Res. 2001, 66: 565-572] 및 생체내[참조: Shimohama, S. et al., Brain Res. 1998, 779: 359-363] 둘 모두에서 니코틴의 세포보호 효과에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 보다 특히, 신경변성은 몇몇 진행성 CNS 장애의 기저가 되는데, 당해 장애로는 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 루이체와 관련된 치매 뿐만 아니라, 외상성 뇌 손상으로 부터 발생하는 CNS 기능 저하도 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 알츠하이머병과 연관된  $\beta$ -아밀로이드 펩티드에 의한  $\alpha 7$  NNR의 손상된 기능은 당해 질환과 관련된 인지 결핍의 발병에 있어 핵심 인자로서 관여되어 왔다[참조: Liu, Q.-S., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4734-4739].  $\alpha 7$  선택적 리간드는 신경보호 경로에 영향을 줄 수 있으며, 이는 타우(tau) 단백질의 감소된 인산화를 야기하고, 타우 단백질의 과인산화는 각종 타우 관련 병변, 예를 들면, 알츠하이머병 및 각종 다른 치매에서의 신경원섬유 매듭형성(neurofibrillary tangle formation)에 필요한 것이다[참조: Bitner et al., Soc. Neuroscience, 2006 abst 325.6].  $\alpha 7$  NNR의 활성화는 이 신경독성을 차단하는 것으로 밝혀졌다[참조: Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 2001, 276: 13541-13546]. 그렇기 때문에,  $\alpha 7$  활성을 향상시키는 선택적 리간드는 알츠하이머병 및 다른 신경변성 질환의 결핍에 대응할 수 있다.

[0281]  $\alpha 7$  NNR은 또한 신경발달(neurodevelopment), 예를 들면, 뇌의 신경발생(neurogenesis)의 측면에서 관여되어 왔다[참조: Falk, L. et al., Developmental Brain Research 2003, 142:151-160; Tsuneki, H., et al., J. Physiol. (London) 2003, 547:169-179; Adams, C.E., et al., Developmental Brain Research 2002, 139:175-187]. 그렇기 때문에,  $\alpha 7$  NNR은 손상된 신경발달과 관련된 상태 또는 장애, 예를 들면, 정신분열병을 예방 또는 치료하는데 유용할 수 있다. [참조: Sawa A., Mol. Med. 2003, 9:3-9].

[0282]  $\alpha 4\beta 2$  NNR에 대해 고 친화성을 갖는 몇몇 화합물은 과다활동, 주의산만 및 충동성의 핵심 증상들을 특징으로 하는 질환인 주의력-결핍/과다활동 장애(ADHD)와 관련된 전임상 모델에서 주의집중 및 인지 능력을 개선하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면,  $\alpha 4\beta 2$  NNR에서의 완전 작용제인 ABT-418은 다양한 전임상 인지 모델에서 효과적이다. 경피 투여된 ABT-418은 32명의 성인에서의 대조 임상 시험에서 일반적으로 ADHD, 특히 주의력/인지 결핍의 치료에 유효한 것으로 밝혀졌다[참조: Wilens, T.E.; et al., The American Journal of Psychiatry 1999, 156, 1931-1937]. 마찬가지로, ABT-418은 파일롯 알츠하이머병 시험에서 효능의 신호를 보여주었다.  $\alpha 4\beta 2$  선택적

부분 작용제인 ABT-089는 설치류 및 영장류 동물 모델에서 주의력, 학습 및 기억 결핍을 개선하는 것으로 밝혀졌다. ABT-089 및 또다른  $\alpha 4\beta 2$  작용제인 이스포로니클린은 파일롯 임상 시험에서 효능을 보여주었다[참조: Wilens, T.E., et al., Biological Psychiatry 2006, 59, 1065-1070. Geerts, H., Curr. Opin. Invest. Drugs 2006, 7, 60-69]. 인지 이외에도, ABT-594 및 기타 물질과 같은  $\alpha 4\beta 2$  NNR과 상호작용하는 화합물은 또한 통증의 전임상 및 임상 모델에서 효과적이다. 그렇기 때문에,  $\alpha 7$  활성 및  $\alpha 4\beta 2$  활성 둘 모두를 조절하는 리간드는 인지 및 주의력 결핍, 통증, 신경변성 질환 및 기타 질환을 수반하는 것들과 같은 질환 상태에서 보다 넓은 범위의 치료적 효능을 가질 수 있다.

[0283] 정신분열병은 지각, 인지 및 감정에 있어서의 비정상성을 특징으로 하는 복합 질환이다. 상당한 증거가 이 질환에서의  $\alpha 7$  NNR의 관여를 보여주는데, 이러한 증거로는 사후 환자에서 측정된 이들 수용체의 결핍이 포함된다[참조: Sawa A., Mol. Med. 2003, 9:3-9; Leonard, S., Eur. J. Pharmacol. 2000, 393: 237-242]. 감각 과정(개폐)에서의 결핍은 정신분열병의 특징 중 하나이다. 이들 결핍은  $\alpha 7$  NNR에서 작동하는 니코틴성 리간드에 의해 정상화될 수 있다[참조: Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 1998, 24: 189-202; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 1998, 136: 320-327]. 보다 최근의 연구는  $\alpha 4\beta 2$  니코틴성 수용체 자극이 또한 감각 개폐의 DBA/2 마우스 모델에서 니코틴의 효과에 기여한다는 것을 보여주었다[참조: Radek et al., Psychopharmacology (Berl). 2006 187:47-55]. 따라서,  $\alpha 7$  리간드 및  $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$  리간드는 정신분열병의 치료에서 잠재성을 보여준다.

[0284] 척수에서의  $\alpha 7$  NNR 또는  $\alpha 4\beta 2$  NNR의 모집단은 니코틴성 화합물의 통증-완화 효과와 관련된 신경전달을 조절한다[참조: Cordero-Erausquin, M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:2803-2807].  $\alpha 7$  NNR 또는/및  $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$  리간드는 급성 통증, 만성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 이질통, 염증성 통증, 염증성 통각과민증, 대상포진 후 신경통, 신경병증, 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 신경 손상, 류마티스성 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 화상, 요통, 눈 통증, 내장성 통증, 암 통증, 치통, 두통, 편두통, 수근관 증후군, 섬유근육통, 신경염, 좌골신경통, 골반 과민증, 골반 통증, 수술 후 통증, 뇌졸중 후 통증 및 월경통을 포함한 통증 상태의 치료에 대한 치료적 잠재성을 보여준다.

[0285] 본 발명의 화합물은 기억, 인지, 신경변성, 신경발달 및 정신분열병에 영향을 주는 상태 또는 장애를 치료 및 예방하는데 특히 유용하다.

[0286] 정신분열병과 관련된 인지 손상(CDS)은 흔히 환자가 정상적으로 기능할 수 있는 능력을 제한하며, 이는 일반적으로 이용가능한 치료, 예를 들면, 비정형 항정신병제에 의한 치료에 의해 적절히 치료되지 않는 증상이다[참조: Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 2001 44: 477-501]. 이러한 인지 결핍은 니코틴성 콜린성 시스템의 기능장애와, 특히  $\alpha 7$  수용체에서의 감소된 활성과 연관되어 왔다[참조: Friedman, J. I. et al., Biol. Psychiatry, 2002, 51: 349-357]. 따라서,  $\alpha 7$  수용체의 활성제는 비정형 항정신병제로 치료되고 있는 정신분열병 환자에서 인지 기능을 향상시키기 위한 유용한 치료를 제공할 수 있다. 따라서,  $\alpha 7$  NNR 리간드와 하나 이상의 비정형 항정신병제의 병용은 개선된 치료적 유용성을 제공할 것이다. 적합한 비정형 항정신병제의 특정예로는 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 퀴에타핀, 지프라시돈, 조테핀, 일로페리돈 등이 포함되지만 이들은 한정되지 않는다.

[0287] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여되거나 하나 이상의 추가의 약제학적 제제와 병용하여 투여(즉, 동시투여)될 수 있다. 병용 요법(combination therapy)은 본 발명의 화합물 중 하나 이상 및 하나 이상의 추가의 약제학적 제제를 함유하는 단일 약제학적 용량 제형의 투여 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물 및 각각의 추가의 약제학적 제제 자체의 별개의 약제학적 용량 제형으로의 투여도 포함한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가의 약제학적 제제는 고정비의 각각의 활성 성분을 갖는 단일 경구 용량 조성물, 예를 들면, 정제 또는 캡슐로 환자에게 함께 투여될 수 있거나; 각각의 제제가 별개의 경구 용량 제형으로 투여될 수 있다.

[0288] 별개의 용량 제형이 사용될 경우, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 약제학적 제제는 본질적으로 동일한 시간에(예를 들면, 동시적으로) 또는 개별적으로 시차를 둔 시간에(예를 들면, 순차적으로) 투여될 수 있다.

[0289] 본 발명의 약제학적 조성물 내의 활성 성분의 실제의 용량 수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대하여 원하는 치료학적 반응을 달성하기에 유효한 활성 화합물(들)의 양을 얻도록 하기 위해 변화될 수 있다. 선택되는 용량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 치료되는 상태의 중증도, 및 치료되는 환자의 상태 및 이전 병력에 좌우될 것이다. 그러나, 원하는 치료적 효과를 달성하는데 필요한 것보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점차로 증가시킨다는 것은 당업계의 기술 내에 있다.

- [0290] 상기의 치료 또는 다른 치료에서 사용될 때, 본 발명의 화합물 중 하나의 치료학적 유효량은 순수한 형태로 사용되거나, 이러한 형태가 존재하는 경우, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물 또는 전구약물의 염으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 관심 대상 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 함유하는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 "치료학적 유효량"이라는 어구는 어떠한 의학적 치료에도 적용가능한 합리적인 이득/위험 비로, 장애를 치료하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특성의 치료학적으로 유효한 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료의 지속시간; 사용되는 특정 화합물과 동시에 또는 병용하여 사용되는 약물; 및 의학적 기술에서 익히 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다. 예를 들면, 원하는 치료적 효과를 달성하는데 필요한 것보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 시작하고, 원하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점차로 증가시키는 것은 충분히 당업계의 기술 내에 있다.
- [0291] 사람 또는 하위 동물에게 투여되는 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은 약  $0.10\mu\text{g/kg}$  체중 내지 약  $100\text{mg/kg}$  체중의 범위이다. 보다 바람직한 용량은 약  $0.10\mu\text{g/kg}$  체중 내지 약  $10\text{mg/kg}$  체중의 범위일 수 있다. 필요하다면, 유효한 일일 용량은 투여 목적을 위해 다회 용량으로 나누어질 수 있다. 결과적으로, 단일 용량 조성물은 상기 일일 용량을 구성하기 위하여 이러한 양 또는 이의 약수의 양(submultiple)을 함유할 수 있다.
- [0292] **e. 약제학적 조성물**
- [0293] 본 발명은 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아마이드, 에스테르, 전구약물 또는 전구약물의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0294] 상기에서 기재된 방법에 의해 확인된 화합물은 단독 약제학적 제제로서 투여되거나 하나 이상의 다른 약제학적 제제와 병용하여 투여될 수 있으며, 여기서 당해 병용은 허용 불가능한 부작용을 야기하지 않는다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비정형 항정신병제와 병용될 수 있다. 적합한 비정형 항정신병제의 특징으로는 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 퀴에타핀, 지프라시돈, 조테핀, 일로페리돈 등이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 따라서, 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 방법에 의해 확인된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 전구약물 또는 전구약물의 염의 치료학적 유효량, 상기에 기재된 하나 이상의 약제학적 제제, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0295] 본 발명의 약제학적 조성물은 사람 및 다른 포유동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적제에 의해서와 같이), 구강으로 투여되거나 경구 또는 비강 스프레이로서 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 고체, 반고체 또는 액체 형태로 제형화될 수 있다.
- [0296] 비경구 주사를 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액 내로의 재구성을 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 등, 및 이들의 적합한 혼합물), 식물성 오일(예를 들면, 올리브유) 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트, 또는 이들의 적합한 혼합물이 포함된다. 조성물의 적합한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0297] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 각종 향미생물제 및 향진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 미생물 작용의 예방이 확보될 수 있다. 또한 등장제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 제공될 수 있다.
- [0298] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 종종 바람직하다. 이것은 난수용성을 갖는 결정질 또는 비정질 재료의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 좌우될 수 있으며, 이는 다시, 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여 약물 형태는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시켜서 투여될

수 있다.

- [0299] 현탁액은 활성 화합물 이외에도 현탁화제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천, 트라가칸트 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0300] 필요하다면, 그리고 보다 효과적인 분포를 위하여, 본 발명의 화합물은 중합체 매트릭스, 리포솜 및 미소구체와 같은 느린-방출 또는 표적화된-전달 시스템 내로 도입될 수 있다. 이들은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 어떤 다른 멸균 주사용 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균화제의 혼입에 의해 멸균될 수 있다.
- [0301] 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중의 약물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 주사용 데포우(depot) 형태가 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 데포우 주사용 제형은 또한 체내 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 약물을 봉입시킴으로써 제조된다.
- [0302] 주사용 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.
- [0303] 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 비수성 현탁액이 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 비독성이며 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에서도 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일(fixed oil)이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위하여, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 비자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조시에 사용된다.
- [0304] 경구 투여를 위한 고체 용량형으로는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립이 포함된다. 이러한 고체 용량형에서는, 하나 이상의 본 발명의 화합물이 적어도 하나의 불활성 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 살리실산; b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤; d) 봉해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀; f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4 급 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 클레이; 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 용량형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0305] 유사한 유형의 고체 조성물이 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0306] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 용량형은 코팅 및 셸, 예를 들면, 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 익히 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 유백제를 함유할 수 있으며, 또한 지연된 방법으로 장관의 특정 부분에서 활성 성분(들)만을 방출하거나 활성 성분(들)을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 활성제의 지연 방출에 유용한 물질의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 포함될 수 있다.
- [0307] 직장내 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이며, 당해 좌제는 주위 온도에서는 고체이지만 체내 온도에서는 액체이며, 따라서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출한다.
- [0308] 경구 투여를 위한 액체 용량형으로는 약제학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제가 포함된다. 활성 화합물 이외에도, 액체 용량형은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로



푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌 글리콜 및 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

- [0309] 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.
- [0310] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 용량형으로는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 본 발명의 목적하는 화합물이 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체, 및 필요에 따라 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형, 점이제(eardrops), 눈 연고, 분말 및 용액이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0311] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 활성 화합물 이외에도, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0312] 분말 및 스프레이는 본 발명의 화합물 이외에도, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가로 클로로플루오로하이드로카본과 같은 통상의 추진제를 함유할 수 있다.
- [0313] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도된다. 리포솜은 수성 매질 중에 분산된 단층(mono-lamellar) 또는 다층(multi-lamellar) 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비독성이며 생리학적으로 허용되고 대사가 가능한 액체가 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외에도, 안정제, 방부제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 개별적으로 또는 함께 사용되는 천연 및 합성 인지질 및 포스파티딜콜린(레시틴)이다.
- [0314] 리포솜의 형성 방법은 당업계에 공지되어 있다. [참조: Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq].
- [0315] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 용량형으로는 분말, 스프레이, 연고 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다. 안과용 제형, 눈 연고, 분말 및 용액이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 수성 액체 조성물이 또한 특히 유용하다.
- [0316] 본 발명의 화합물은 무기 산 또는 유기 산으로부터 유도되는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다.
- [0317] 또한, 염기성 질소-함유 그룹이 저급 알킬 할라이드, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예를 들면, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 장쇄 할라이드, 예를 들면, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 아릴알킬 할라이드, 예를 들면, 벤질 및 페넬릴 브로마이드 및 기타 물질과 같은 제제로 4급화될 수 있다. 이에 의해 물 또는 오일-용해성 또는 분산성 생성물이 수득된다.
- [0318] 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기 산 및 벤젠설폰산, 시트르산, 글루콘산, 말레산, 옥살산 및 석신산과 같은 유기 산이 포함된다.
- [0319] 카복실산-함유 잔기를, 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기, 또는 암모니아 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시킴으로써 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 과정 중에 동일계내에서 염기성 부가 염이 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속, 예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 기재로 한 양이온, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸암모늄, 디메틸암모늄, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 디에틸암모늄, 에틸암모늄 등을 포함한 비독성 4급 암모니아 및 아민 양이온이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민으로는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진이 포함된다.
- [0320] 본 발명의 화합물은 전구약물로서 존재할 수 있다. 본 발명의 전구약물은, 예를 들면, 혈중 가수분해에 의해 생체내에서 본 발명의 모 화합물로 신속하게 변환될 수 있다. 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series], 및 문헌[참조: Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press

(1987)]에 철저한 논의가 제공되어 있다.

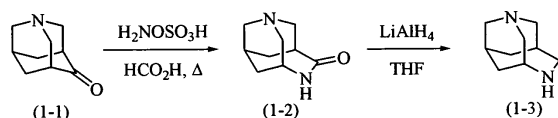
[0321] 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 환자에 투여될 때, 생체내에서의 생체내 변환을 통해 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있는 약제학적으로 허용되는 화합물을 고려한다.

# f. 일반적 합성

[0323] 본 발명은 합성 공정에 의해 또는 대사 과정에 의해 제조될 때의 본 발명의 화합물을 포함하고자 한다. 대사 과정에 의한 본 발명의 화합물의 제조는 사람 또는 동물바디에서(생체내에서) 일어나는 것들 또는 시험관내에서 일어나는 과정들을 포함한다.

[0324] 화학식 I의 화합물의 합성이 반응식 1 내지 반응식 5에서 예시된다.

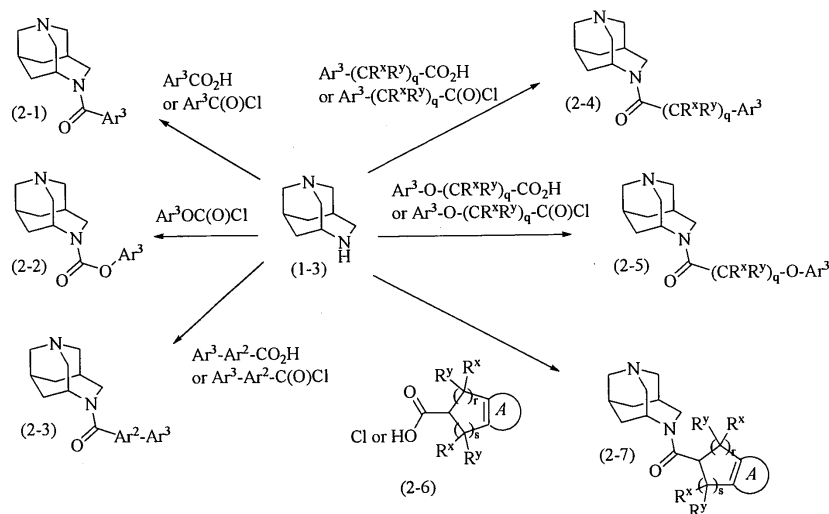
[0325] 반응식 1



[0326]

[0327] 반응식 1에 개략적으로 나타난 바와 같이, 실시예 1에 기재된 바와 같이 포름산의 환류 하에 하이드록실아민-O-설포산으로의 처리에 의해 화학식 (1-1)의 화합물(당해 화합물의 합성에 대한 설명은 문헌[참조: Becker, D.P.; Flynn, D.L. Synthesis, 1992, 1080-1082]에서 찾아볼 수 있다)로부터 화학식 (1-2)의 화합물을 제조할 수 있다. 이어서, 실시예 2에 기재된 바와 같이, 화합물(1-2)를 초기에 0℃에서 테트라하이드로푸란 중에서 수소화 알루미늄리튬으로 환원시키고, 이어서 가온 환류하여 화합물(1-3)을 생성할 수 있다.

[0328] 반응식 2



[0329]

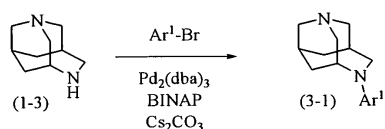
[0330] 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화학식 (2-1), (2-2), (2-3), (2-4), (2-5) 및 (2-7)의 화합물(여기서, A, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, q, r 및 s는 '발명의 요지'에 기재된 바와 같다)을 화학식 (1-3)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 카복실산을 아민에 커플링하여 아미드를 생성하는 당업자에게 공지된 조건을 이용하여 화학식 (1-3)의 화합물을 카복실산(Ar<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>H, Ar<sup>3</sup>-Ar<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H, Ar<sup>3</sup>-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>H, Ar<sup>3</sup>-O-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>H 또는 화학식 (2-6)의 카복실산)으로 처리하면, 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (2-1), (2-3), (2-4), (2-5) 또는 (2-7)의 화합물이 수득될 것이다. 카복실산 및 아민의 혼합물로부터 아미드를 생성하는 것으로 공지된 조건의 예로는, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염(EDCI, EDAC), 1,1-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드(BOPCl), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)와 같은(그러나 이들로 한정되지 않는) 커플링제를 첨가하는 것이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 이들 커플링 시약은 고체로서, 용액으로서, 또는 고체 지지체 수지에 결합된 시약으로서 첨가될 수 있다. 커플링 시약 이외에도, 보조-커플링 시약이 커플링 반응을 용이하게 할 수 있다. 커플링 반응에 흔히 사용되는 보조 커플링 시약으로는 4-

디메틸아미노피리딘(DMAP), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAT) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT)이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 커플링 반응은 테트라하이드로푸란, *N,N*-디메틸포름아미드, 피리딘 및 에틸아세테이트와 같은(그러나 이들로 한정되지 않는) 용매 중에서 수행될 수 있다. 반응은 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 수행될 수 있다. 반응은 주위 온도 또는 승온에서 수행될 수 있다.

[0331] 대안적으로, 카복실산은 초기에, 통상적으로는 카복실산을 디클로로메탄과 같은 용매 중에 현탁시킨 후, 염화옥살릴 및 촉매량의 *N,N*-디메틸포름아미드를 첨가함으로써, 산 클로라이드( $\text{Ar}^3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{Ar}^3\text{-Ar}^2\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{Ar}^3\text{-(CR}^x\text{R}^y)_q\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{Ar}^3\text{-O-(CR}^x\text{R}^y)_q\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$  또는 화학식 (2-6)의 카복실산 클로라이드)로 전환시킬 수 있다. 용매를 증발에 의해 제거할 수 있으며, 산 클로라이드를 피리딘 중에 재용해시킬 수 있다. 휘니그 염기(Hunig's base)의 존재하에 화학식 (1-3)의 화합물을 첨가하면, 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (2-1), (2-3), (2-4), (2-5) 또는 (2-7)의 화합물이 수득될 것이다. 반응은 수 시간 내지 수 일의 범위의 기간에 걸쳐 주위 온도 또는 승온에서 수행될 수 있다.

[0332] 화학식 (1-3)의 화합물은 또한 화학식 (2-2)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, *N,N*-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은 아민 염기의 존재하에, 또는 대안적으로 물-디옥산 중의 중탄산나트륨과 같은 무기 염기의 존재하에 화학식 (1-3)의 화합물을 카보노클로리데이트( $\text{Ar}^3\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$ )로 처리할 수 있다. 화학식 (2-2)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 나타낸다.

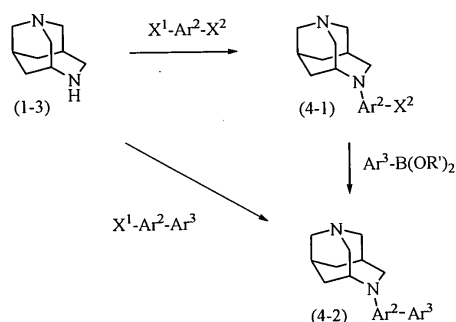
[0333] 반응식 3



[0334]

[0335] 반응식 3에 나타난 바와 같이, 화학식 (3-1)의 화합물(여기서,  $\text{Ar}^1$ 은 '발명의 요지'에 기재된 바와 같다)을 화합물(1-3)으로부터 제조할 수 있다. 톨루엔(4ml) 중에서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 및 라세미체 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP)을 혼합하고, 혼합물을 15분 내지 1시간 동안 80°C로 가열함으로써 촉매 용액을 제조할 수 있다. 당해 용액을 냉각시켰으며, 이어서, 화합물(1-3), 및 톨루엔 중의 아릴 브로마이드 또는 헤테로아릴 브로마이드( $\text{Ar}^1\text{-Br}$ )를 첨가할 수 있다. 이어서, 탄산세슘과 같은 염기를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고 16 내지 48시간 동안 80 내지 85°C로 가열하여 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (3-1)의 화합물을 수득하였다.

[0336] 반응식 4



[0337]

[0338] 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화합물(1-3)을 1 단계 또는 2 단계 공정으로 화학식 (4-2)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 건조 톨루엔 중의 화합물(1-3)의 용액을  $\text{X}^1\text{-Ar}^2\text{-X}^2$ (여기서,  $\text{Ar}^2$ 는 '발명의 요지'에 기재된 바와 같으며,  $\text{X}^1$  및  $\text{X}^2$ 는 독립적으로 염소, 브롬, 요오드 또는 트리플레이트이다); 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (디클로로메탄과의 착물) 또는 아세트산팔라듐(II)와 같은 촉매; 1,3-비스(2,6-디-*i*-프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드 또는 2,2'-비스(디페닐포스

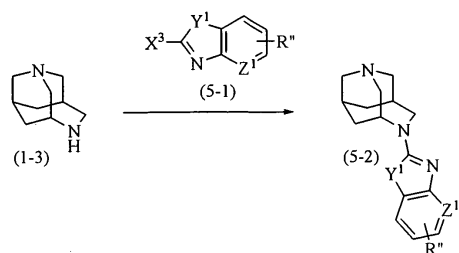
피노)-1,1'-바이나프틸과 같은 리간드; 및 나트륨 3급-부톡사이드와 같은 염기로 처리할 수 있다. 혼합물을 질소로 퍼징한 후, 8시간 내지 24시간 동안 80 내지 110℃로 가열하여 화학식 (4-1)의 화합물을 수득한다.  $X^1$ -Ar<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>의 예로는 3,6-디클로로피리다진, 3,5-디브로모피리딘 또는 2,5-디브로모티아졸이 있지만 이들로 한정되지 않는다.

[0339] 이어서, 스즈키 반응 조건 하에서 화학식 (4-1)의 화합물을 화학식 (4-2)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, 화학식 (4-1)의 화합물을 에탄올, 디옥산 및 물의 혼합물 중에서 보론산 또는 보롤란(여기서, 각각의 R'는 수소, 알킬이거나, 또는 붕소 및 산소 원자와 함께 결합하여 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란을 형성한다); 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (디클로로메탄과의 착물)과 같은 촉매; (2-바이페닐)디사이클로헥실포스핀 또는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸과 같은 리간드; 및 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기로 처리하고, 이어서 마이크로파 반응기 내에서 5 내지 30분 동안 100 내지 175℃로 가열하여 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (4-2)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0340] 다른 시약이 스즈키 반응에 적합하다. 당해 반응은 통상적으로 염기 및 촉매의 사용을 필요로 한다. 다른 염기의 예로는 탄산칼륨, 칼륨 3급-부톡사이드, 탄산세슘 및 불화세슘이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 촉매의 예로는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (디클로로메탄과의 착물), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 및 아세트산팔라듐(II)이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 반응은 물, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, *N,N*-디메틸포름아미드, 톨루엔, 에탄올, 테트라하이드로푸란 등 또는 이들의 혼합물과 같은 (그러나 이들로 한정되지 않는) 용매 중에서 수행될 수 있다. 반응은 통상의 가열 또는 마이크로파 가열에 의해 주위 온도 또는 승온에서 수행될 수 있다.

[0341] 화합물(1-3)을  $X^1$ -Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>과 반응시켜 1 단계로 화학식 (4-2)의 화합물을 수득할 수 있다. Ar<sup>2</sup> 및 Ar<sup>3</sup>은 '발명의 요지'에 정의된 바와 같으며, X<sup>1</sup>은 염소, 브롬, 요오드 또는 트리플레이트이다. 화학식  $X^1$ -Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>의 화합물은 구매가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 화합물(1-3) 및 화학식  $X^1$ -Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>의 화합물을 톨루엔 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)과 같은 촉매, 1,3-비스(2,6-디-이소-프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드와 같은 리간드, 및 나트륨 3급-부톡사이드와 같은 염기와 합하고 6 내지 48시간 동안 80 내지 100℃로 가열하여 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (4-2)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0342] 반응식 5



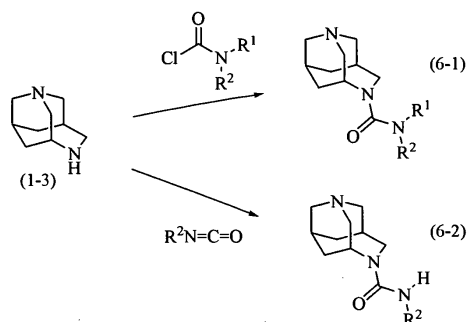
[0343]

[0344] 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화학식 (5-2)의 화합물을 화합물(1-3)으로부터 제조할 수 있다. 화학식 (5-1)의 화합물은 상기에 나타난 구조를 가지며, 여기서, X<sup>3</sup>은 클로로 또는 -SCH<sub>3</sub>이고, Y<sup>1</sup>은 O 또는 S이고, Z<sup>1</sup>은 CH 또는 N이고, R"는 수소, 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬 또는 니트로이다. 따라서, 화합물(1-3)을 50℃ 내지 150℃의 온도에서 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 벤젠, 톨루엔, *N,N*-디메틸포름아미드 또는 디메틸 설폭사이드와 같은 용매 중에서 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 나트륨 3급-부톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드 또는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔과 같은 염기의 존재하에 화학식 (5-1)의 화합물과 반응시켜 화학식 (5-2)의 화합물을 수득할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (5-1)의 화합물(여기서, X<sup>3</sup>은 클로로이다)을 톨루엔과 같은 가열된 용매 중에서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)과 같은 촉매, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸과 같은 리간드, 및 나트륨 *t*-부톡사이드와 같은 염기의 존재하에 화학식 (1-3)의 화합물과 커플링하여



화학식 (5-2)의 화합물을 수득할 수 있다. 가열은 통상의 방법에 의해 또는 마이크로파 조사에 의해 달성될 수 있다. 화학식 (5-2)의 화합물은 화학식 I의 화합물을 나타낸다.

[0345] 반응식 6

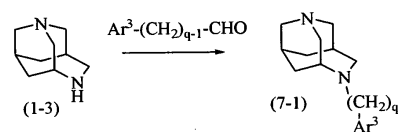


[0346]

[0347] 반응식 6에 나타난 바와 같이, 화학식 (6-1) 및 (6-2)의 화합물(여기서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 '발명의 요지'에 기재된 바와 같다)을 화합물(1-3)으로부터 제조할 수 있다. 따라서, 화합물(1-3)을 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 테트라하이드로푸란 또는 *N,N*-디메틸아세트아미드와 같은 임의로 가열된 용매 중에서 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 화학식  $ClC(O)NR^1R^2$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (6-1)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0348] 대안적으로, 화합물(1-3)을 클로로포름 또는 톨루엔과 같은 임의로 가열된 용매 중에서 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 화학식  $R^2NCO$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (6-2)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0349] 반응식 7



[0350]

[0351] 반응식 7에 나타난 바와 같이, 화학식 (7-1)의 화합물(여기서,  $q$  및  $Ar^3$ 은 '발명의 요지'에 기재된 바와 같다)을 화학식 (1-3)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 화학식  $Ar^3-(CH_2)_{q-1}-CHO$ 의 알데히드에 의한 화학식 (1-3)의 화합물의 환원적 아미노화는 화학식 I의 화합물을 나타내는 화학식 (7-1)의 화합물을 제공한다. 환원적 아미노화는 아세트산, 메탄올, 디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 이들의 조합 중에서 시아노수소화붕소나트륨 또는 트리아세톡시수소화붕소나트륨의 존재하에 아민과 알데히드를 합함으로써 수행될 수 있다. 반응 혼합물은 임의로 가열할 수 있으며, 환원제는 고체 지지체에 임의로 결합시킬 수 있다.

[0352] 이들 합성 반응식 및 실시예 부분에 예시된 특정 실시예는 예시적이며, 첨부된 특허청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 관독되지 않아야 함이 이해될 것이다. 합성 방법 및 특정 실시예의 모든 대안물, 변형물 및 등가물은 특허청구범위의 범위 내에 포함된다.

[0353] 각각의 개별 단계에 대한 최적 반응 조건 및 반응 시간은 사용되는 특정 반응물 및 사용되는 반응물에 존재하는 치환체에 따라 변할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 특정 절차가 실시예 부분에서 제공된다. 반응은 통상의 방법으로, 예를 들면, 용매를 잔류물로부터 제거함으로써 후처리될 수 있으며, 결정화, 증류, 추출, 적정 및 크로마토그래피와 같은 (그러나 이들로 한정되지 않는) 당업계에 일반적으로 공지된 방법에 따라 추가로 정제될 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 출발 재료 및 시약은 구매가능하거나, 구매가능한 재료로부터 당업자에 의해 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0354] 반응 조건, 시약 및 합성 경로 순서의 적절한 조작, 반응 조건과 양립될 수 없는 임의의 화학 작용성의 보호, 및 방법의 반응 순서에서 적합한 지점에서의 탈보호를 포함한 일상 실험은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 적합한 보호 그룹 및 이러한 적합한 보호 그룹을 사용하여 상이한 치환체를 보호 및 탈보호하기 위한 방법은 당업자에게 익히 공지되어 있으며; 이러한 예는 문헌[참조: T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in

Chemical Synthesis (3<sup>rd</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 전문이 본 명세서에 참조로 인용된다. 본 발명의 화합물의 합성은 상기에서 기재된 합성 반응식에 기재된 것들 및 특정 실시예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0355] 출발 재료는, 만약 구매가능하지 않다면, 공지의 구조적으로 유사한 화합물의 합성과 유사한 기술, 또는 상기에서 기재된 반응식 또는 합성 실시예 부분에 기재된 절차와 유사한 기술인 표준 유기 화학적 기술로부터 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0356] 본 발명의 화합물의 광학적으로 활성인 형태가 필요할 경우, 이는 (예를 들면, 적합한 반응 단계의 비대칭 유도에 의해 제조된) 광학적으로 활성인 출발 재료를 사용하여 본 명세서에 기재된 절차 중 하나를 수행함으로써 수득되거나, 표준 절차(예를 들면, 크로마토그래피 분리, 재결정화 또는 효소적 분할)를 사용하여 당해 화합물 또는 중간체의 입체이성체들의 혼합물을 분할함으로써 수득될 수 있다.

[0357] 유사하게, 본 발명의 화합물의 순수한 기하 이성체가 필요할 경우, 이는 출발 재료로서 순수한 기하 이성체를 사용하여 상기의 절차 중 하나를 수행함으로써 수득되거나, 크로마토그래피 분리와 같은 표준 절차를 사용하여 당해 화합물 또는 중간체의 기하 이성체의 혼합물을 분할함으로써 수득될 수 있다.

#### [0358] g. 실시예

[0359] 본 발명의 화합물 및 방법은, 본 출원의 예시이지만 본 출원의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기의 실시예를 참조함으로써 보다 잘 이해될 것이다.

[0360] 약어:

[0361] DCI: 탈착 화학적 이온화(desorption chemical ionization);

[0362] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피;

[0363] TLC: 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography); 및

[0364] LC-MS: 액체 크로마토그래피/질량 분석법.

[0365] LC-MS: 달리 언급되지 않는 한, LC-MS 측정치는 하기 방법 중 하나를 사용하여 얻었다.

[0366] LC-MS 방법 A: 하기 조건에 따른 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System: 이동상 A = 물(0.05% 트리플루오로아세트산), B = 아세트ونی트릴(0.05% 트리플루오로아세트산); 구배 = 1.2분 내에 5% - 95% B; 유량 = 1.8ml/min; 칼럼: XBridge, C18, 3.5 $\mu$ m, 50 x 4.6mm; 오븐 온도: 50 $^{\circ}$ C.

[0367] LC-MS 방법 B: 하기 조건에 따른 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System: 이동상 A = 물(0.1% 암모니아), B = 아세트ونی트릴; 구배 = 1.2분 내에 5% - 95% B; 유량 = 1.8ml/min; 칼럼: XBridge, C18, 3.5 $\mu$ m, 50 x 4.6mm; 오븐 온도: 50 $^{\circ}$ C.

[0368] LC-MS 방법 C: 하기 조건에 따른 Agilent 1200 HPLC/1956 SQ System: 이동상 A = 물(0.1% 포름산), B = 아세트ونی트릴(0.1% 포름산); 구배 = 1.2분 내에 5% - 95% B; 유량 = 1.8ml/min; 칼럼: XBridge, C18, 3.5 $\mu$ m, 50 x 4.6mm; 오븐 온도: 50 $^{\circ}$ C.

[0369] LC-MS 방법 D: 하기 조건에 따른 Agilent 1200 HPLC/1956 SQ System: 이동상 A = 물(0.1% 포름산), B = 아세트ونی트릴(0.1% 포름산); 구배 = 1.7분 내에 5% - 95% B; 유량 = 2.3ml/min; 칼럼: XBridge, C18, 3.5 $\mu$ m, 50 x 4.6mm; 오븐 온도: 50 $^{\circ}$ C.

[0370] 분취용 HPLC: 달리 언급되지 않는 한, 분취용 HPLC 정제를 하기와 같이 수행하여 표적 화합물을 수득하였다 [Gilson-GX281 HPLC 시스템; 칼럼: Shimadzu Shim-Pack PRC-ODS, 20 x 250mm, 15 $\mu$ m; 이동상 A = 물(0.05% 트리플루오로아세트산), B = 아세트ونی트릴, 구배: 9분 내에 30 - 60% B; 유량 30ml/min; 검출 파장 214nm 및 254nm].

[0371] 일반적 방법 A (아미드 형성)

[0372] *N,N*-디메틸포름아미드(4ml) 중의 카복실산(1.2당량)의 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt; 1.0당량), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염산염(EDCI; 1.2당량) 및 *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(3.0당량)을

첨가하였다. 30분 후, 실시예 2의 생성물(80mg, 1.0당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2일 동안 20 내지 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 분취용 TLC 또는 분취용 HPLC로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[0373] 일반적 방법 B (브로모피리딘 스즈키 커플링)

[0374] 디옥산-물(6:1, 4mℓ) 중의 실시예 65A의 생성물(80mg, 1.0당량)의 용액에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산, 탄산 칼륨(2당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (디클로로메탄과의 착물) (0.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 TLC 또는 분취용 HPLC로 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

[0375] 일반적 방법 C (브로모티아졸 스즈키 커플링)

[0376] 디옥산-물(6:1, 4mℓ) 중의 실시예 105A의 생성물(100mg, 0.318mmol; 1.0당량)의 용액에 아릴- 또는 헤테로아릴-보론산(1.2당량), 탄산칼륨(88mg, 0.636mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (디클로로메탄과의 착물) (26mg, 0.0318mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 TLC 또는 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0377] 실시예 1

[0378] 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온

[0379] 실시예 1A

[0380] 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온

[0381] 실온에서 포름산(10mℓ) 중의 아자아다만탄-4-온(2.0g, 13.2mmol; 문헌[참조: *Synthesis* 1992, 1080])의 용액에 포름산(7mℓ) 중의 하이드록실아민-O-설푼산(2.24g, 19.8mmol; Aldrich)의 용액을 적가하여 처리하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 3.5시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 오일을 1 N NaOH로 희석하고 클로로포름(3x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 5 - 10% 메탄올(1% 수산화암모늄을 함유함)-클로로포름으로 용출하는 실리카 겔(115g) 상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  167 (M+H)<sup>+</sup>, 184 (M+ $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

[0382] 실시예 1B

[0383] 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온 4-메틸벤젠설포네이트

[0384] 실시예 1A의 생성물(0.25g, 15mmol)을 실온에서 에틸 아세테이트(12mℓ) 및 에탄올(1mℓ) 중에 용해시켰다. 에틸 아세테이트(2mℓ) 중의 *p*-톨루엔설푼산 1수화물(0.29g, 1.5mmol; Aldrich)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 및 에테르로 순차적으로 세척하고, 고 진공 하에서 110℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.93 - 2.08 (m, 2 H) 2.18 - 2.34 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.83 (s, 1 H) 3.52 (t,  $J=13.1$  Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.68 - 3.80 (m, 2 H) 3.85 (s, 1 H) 7.23 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H) 7.70 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  167 (M+H)<sup>+</sup>, 184 (M+ $\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

[0385]

[0386] 실시예 2

[0387] 1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0388] 테트라하이드로푸란(100mℓ) 중의 실시예 1A(5.56g, 35mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 이것에 수소화알루미늄 리튬(1.67g, 44mmol; Aldrich)을 45분에 걸쳐 분획으로 첨가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 점차로 실온으로 가온시킨 후, 1시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응물을 0℃로 다시 냉각시키고, 황산나트륨 10수화물(3.34g, 10mmol; Aldrich)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭(quenching)하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, 이것을 규조토 층.bed)을 통해 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트에 이어 클로로포름으로 세척하였다. 여과액 및 합한

유기 세척물을 농축시키고, 생성된 조 물질을 4 - 12% 메탄올(1% 수산화암모늄을 함유함)-클로로포름으로 용출하는 실리카 겔(100ml)의 단 플러그(short plug)를 통해 여과하고, 모든 분획을 수집하여 표제 화합물을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.64 (d, *J*=11.9 Hz, 3 H) 1.91 - 2.20 (m, 4 H) 2.56 - 2.96 (m, 4 H) 3.01 - 3.38 (m, 5 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 153 (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 3

4-(티에노[2,3-*c*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

실시예 3A

4-(티에노[2,3-*c*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸 트리플루오로아세트레이트

실시예 2의 생성물(0.20g, 1.3mmol)을 테트라하이드로푸란(10ml) 중에서 교반하면서 티에노[2,3-*c*]피리딘-5-카복실산(0.26g, 1.4mmol; Tetrahedron Lett. 1999, 40, 7935) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(0.36g, 2.6mmol; Aldrich)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드(DCC; 0.30g, 1.4mmol; Aldrich)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 생성물을 분취용 HPLC[Waters XTerra RP18 30x100mm 칼럼, 5μm, 유량 40ml/min, 0.1% 수성 트리플루오로아세트산 중의 5 - 50% 구배의 아세토니트릴]로 정제하여 상응하는 트리플루오로아세트레이트로서 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 314 (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 3B

4-(티에노[2,3-*c*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸 푸마레이트

10% 메탄올-에테르(20ml) 중의 실시예 3A의 생성물(0.11g, 0.35mmol)의 용액을, 침전물이 형성되기 시작할 때까지 10% 메탄올-에테르 중의 푸마르산의 포화 용액으로 처리하였다. 추가 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 헹구어 표제 화합물을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.03 (d, *J*=14.9 Hz, 2 H), 2.26 (s, 2 H), 2.31 (s, 1 H), 2.47 (s, 2 H), 3.56 - 3.64 (m, 2 H), 3.68 - 3.75 (m, 4 H), 4.51 (s, 1 H), 6.75 (s, 3 H), 7.65 (d, *J*=4.7 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 314 (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 4

4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

실시예 2의 생성물(0.13g, 0.85mmol)을 테트라하이드로푸란(10ml) 중에서 교반하면서 티에노[3,2-*b*]피리딘-5-카복실산(0.168g, 0.94mmol; 미국 특허 제5374635호) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(0.115g, 0.85mmol; Aldrich)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드(DCC; 0.194g, 0.94mmol; Aldrich)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 생성물을 분취용 HPLC[Waters XTerra RP18 30x100mm 칼럼, 5μm, 유량 40ml/min, 0.1% 수성 트리플루오로아세트산 중의 5 - 50% 구배의 아세토니트릴]로 정제하여 상응하는 트리플루오로아세트레이트로서 표제 화합물을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

1.74 (s, 1 H), 1.92 (s, 2 H), 2.14 (d, *J*=3.1 Hz, 4 H), 3.09 (s, 1 H), 3.13 (s, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 3.44 (d, *J*=13.6 Hz, 2 H), 4.44 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 8.18 - 8.23 (m, *J*=8.5 Hz, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, *J*=8.5 Hz, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) *m/z* 314 (M+H)<sup>+</sup>.

실시예 5

4-(5,5-디옥시도디벤조[*b,d*]티엔-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0405] 톨루엔(4mℓ) 중에서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ; 12mg, 0.013mmol; Alfa) 및 라세미 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(BINAP; 16mg, 0.026mmol; Strem)을 혼합하고, 혼합물을 15분 동안 80℃로 가열함으로써 촉매 용액을 제조하였다. 당해 용액을 냉각시킨 후, 실시예 2의 생성물(100mg, 0.66mmol), 및 톨루엔(5mℓ) 중의 3-브로모디벤조티오펜-5,5-디옥사이드(640mg, 3.2mmol; 문헌[참조: J. Heterocycl. Chem. 1969, 6, 517])를 첨가하였다. 이어서, 탄산세슘(0.32g, 0.98mmol; Aldrich)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고 16시간 동안 80 내지 85℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 생성물을 분취용 HPLC[Waters®]

XTerra RP18 30x100mm 칼럼, 5 $\mu\text{m}$ , 유량 40mℓ/min, 0.1% 수성 트리플루오로아세트산 중의 5 - 50% 구배의 아세토니트릴로 정제하여 상응하는 트리플루오로아세테이트로서 표제 화합물을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.93 (d,  $J=12.2$  Hz, 1 H), 2.13 - 2.29 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.46 (d,  $J=13.2$  Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.79 (d,  $J=12.9$  Hz, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 6.95 - 7.17 (m, 2 H), 7.43 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.64 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.69 - 7.85 (m, 3 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  367 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0406]

[0407] 실시예 6

[0408] 4-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0409] 실시예 6A

[0410] 2-(벤질티오)-5-페닐-1,3,4-옥사디아졸

[0411] 에탄올(30mℓ) 중의 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-티올(3.1g, 17.4mmol; Aldrich)의 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 디이소프로필에틸아민(3.1mℓ, 17.4mmol; Aldrich)으로 처리하였다. 현탁액이 투명해졌다. 이어서, 벤질 브로마이드(2.08mℓ, 17.4mmol; Aldrich)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 45분 후, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0412] 실시예 6B

[0413] 4-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0414] 디클로로벤젠(4mℓ) 중의 실시예 2의 생성물(0.25g, 1.60mmol), 디이소프로필에틸아민(0.28mℓ, 1.60mmol; Aldrich) 및 실시예 6A의 생성물(0.39g, 1.45mmol)의 용액을 마이크로파 조사 하에서 30분 동안 220℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 클로로포름(10mℓ)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시켰다( $\text{NaSO}_4$ ). 당해 물질을 0 - 4% 메탄올(1% 수산화암모늄을 함유함)-클로로포름으로 용출하는 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0415] 실시예 6C

[0416] 4-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸 4-메틸벤질설포네이트

[0417] 에틸 아세테이트(5mℓ) 중의 실시예 6B의 생성물(0.28, 0.94mmol)의 용액을 에틸 아세테이트(3mℓ) 중의 *p*-톨루엔설포산 1수화물(0.18g, 0.94mmol; Aldrich)의 용액으로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 행구고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1.97 (dd,  $J=21.5, 13.7$  Hz, 2 H), 2.28 - 2.44 (m, 6 H), 2.73 (s, 1 H), 3.42 (s, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 3.72 - 4.01 (m, 4 H), 4.87 (t,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.47 - 7.61 (m, 3 H), 7.70 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.93 (dd,  $J=7.0, 2.9$  Hz, 2 H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0418]

[0419] 실시예 7



- [0420] 4-(6-페닐피리다진-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0421] 실시예 7A
- [0422] 4-(6-페닐피리다진-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0423] 건조 톨루엔(10ml) 중의 실시예 2(0.10g, 0.66mmol)의 용액을 3-클로로-6-페닐피리다진(0.20g, 1.0mmol; Aldrich), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>; 0.01g, 0.013mmol; Alfa Aesar), 1,3-비스(2,6-디-이소-프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드(0.017g, 0.04mmol; Strem) 및 나트륨 3급-부톡사이드 (0.148g, 1.32mmol)로 처리하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 8시간 동안 90℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 내로 부어서 켄칭하였다. 혼합물을 클로로포름(3x)으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 2 내지 10% 메탄올(1% 수산화암모늄 함유함)-클로로포름으로 용출하는 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0424] 실시예 7B
- [0425] 4-(6-페닐피리다진-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸 4-메틸벤젠설포네이트
- [0426] 에틸 아세테이트(5ml) 중의 실시예 7A의 생성물(0.08g, 0.26mmol)의 용액을 에틸 아세테이트(3ml) 중의 *p*-톨루엔설포산 1수화물(0.055g, 0.029mmol; Aldrich)의 용액으로 처리하였다. 밤새 교반한 후, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 행구고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.89 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 2.30 - 2.48 (m, 6 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.70 - 3.88 (m, 4 H), 5.75 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J*=9.3 Hz, 3 H), 7.39 - 7.53 (m, 3 H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.88 - 7.98 (m, 3 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0427]
- [0428] 실시예 8
- [0429] 4-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리다진-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0430] 실시예 8A
- [0431] 4-(6-클로로피리다진-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0432] 건조 톨루엔(10ml) 중의 실시예 2(0.30g, 2.0mmol)의 용액을 3,6-디클로로피리다진(0.71g, 4.8mmol; Aldrich), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>; 0.037g, 0.04mmol; Alfa Aesar), 1,3-비스(2,6-디-*i*-프로필페닐)이미다졸륨 클로라이드(0.057g, 0.12mmol; Strem) 및 나트륨 3급-부톡사이드(0.45g, 4.0mmol; Aldrich)로 처리하였다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 8시간 동안 90℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 내로 부어서 켄칭하였다. 혼합물을 클로로포름(3x)으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC[Waters 30x100mm XBridge Prep C18, 5μm, 40ml/min, 완충액 중의 5 - 95% 구배의 아세트니트릴(0.1 M 수성 중탄산암모늄; 수산화암모늄을 사용하여 pH 10으로 조정됨)]로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 265 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0433] 실시예 8B
- [0434] 4-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리다진-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0435] 마이크로파-안전 바이알을 실시예 8A의 생성물(0.060g, 0.23mmol), 2-(벤조[*b*]티오펜-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.0825g, 0.32mmol; Maybridge), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.016g, 0.023mmol; Aldrich), (2-바이페닐)디사이클로헥실포스핀(0.0024g, 0.0068mmol; Aldrich) 및 3ml 1:1:1 에탄올-디옥산-1 M 탄산나트륨 용액으로 충전하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 10분 동안 150℃에서

마이크로파 반응기(300 W) 내에서 가열하였다. 반응물을 여과하고, 농축시키고, 5 - 10% 메탄올(1% 수산화암모늄 함유함)-클로로포름으로 용출하는 실리카 겔상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  363 (M+H)<sup>+</sup>.

[0436] 실시예 8C

[0437] 4-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리다진-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸 4-메틸벤젠설포네이트

[0438] 에틸 아세테이트(5ml) 중의 실시예 8B의 생성물(0.060g, 0.16mmol)의 용액을 에틸 아세테이트(3ml) 중의 *p*-톨루엔설포산 1수화물(0.033g, 0.175mmol)의 용액으로 처리하였다. 2시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 1.93 (d,  $J=12.9$  Hz, 2 H), 2.31 - 2.51 (m, 7 H), 2.73 - 2.86 (m, 1 H), 3.40 - 3.63 (m, 4 H), 3.73 - 3.93 (m, 4 H), 5.61 - 5.77 (m, 1 H), 7.21 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.38 (d,  $J=9.8$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 8.06 (t,  $J=9.3$  Hz, 2 H), 8.39 (s, 1 H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>)  $m/z$  363 (M+H)<sup>+</sup>.

[0440] 실시예 9

[0441] 4-(3-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0442] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-메톡시벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  287.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.361분.

[0443] 실시예 10

[0444] 4-(1-나프틸아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0445] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 1-나프틸아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  321.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.540분.

[0446] 실시예 11

[0447] 4-(피리딘-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0448] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 피리딘-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.59 (s, 1 H), 7.95 (t, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 5.09-4.34 (m, 1 H), 3.78-3.11 (m, 8 H), 2.63-2.42 (m, 1 H), 2.18-2.03 (m, 3 H), 1.85-1.66 (m, 2 H); LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  258.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.459 분

[0450] 실시예 12

[0451] 4-(페녹시아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0452] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 페녹시아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  287.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.415분.

[0453] 실시예 13

[0454] 4-(3-클로로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0455] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-클로로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  291.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.448분.

[0456] 실시예 14



- [0457] *N*-[4-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]-*N,N*-디메틸아민
- [0458] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-디메틸아미노벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  300.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.430분.
- [0459] 실시예 15
- [0460] 4-[(2-메틸페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0461] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (2-메틸페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$
- ppm 10.31 (s, 1 H), 7.15 - 7.06 (m, 4 H), 5.15 - 3.46 (m, 7 H), 3.34 - 3.17 (m, 5 H), 2.66 - 1.98 (m, 5 H), 1.66 - 1.45 (m, 2 H); LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.507분
- [0462]
- [0463] 실시예 16
- [0464] 3-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)벤조니트릴
- [0465] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-시아노벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  282.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.344분.
- [0466] 실시예 17
- [0467] 4-(2-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0468] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  271.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.419분.
- [0469] 실시예 18
- [0470] *N*-[4-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페닐]아세트아미드
- [0471] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-아세트아미도벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm
- 8.09 (d, 1 H), 7.46 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 - 7.31 (m, 1 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 4.86 - 3.72 (m, 2 H), 3.68 - 3.24 (m, 2 H), 3.18 - 2.81 (m, 4 H), 2.31 - 2.17 (m, 5 H), 2.15 - 1.87 (m, 2 H), 1.85 - 1.62 (m, 3 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  314.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.059분
- [0472]
- [0473] 실시예 19
- [0474] 4-[(3-메틸페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0475] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-메틸페닐아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.670분.
- [0476] 실시예 20
- [0477] 4-(2,5-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

- [0478] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2,5-디메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm
- 7.07 - 6.99 (m, 3 H), 5.10 - 3.79 (m, 2 H), 3.49 - 3.01 (m, 3 H), 3.00 - 2.76 (m, 4 H), 2.34 - 2.22 (m, 8 H), 2.20 - 1.80 (m, 4 H); LC-MS 방법 A (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H) $^+$ , 체류 시간 1.145 분
- [0479] 실시예 21
- [0481] 4-(3-페닐프로파노일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1 $^{3,8}$ ]운데칸
- [0482] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-페닐프로판산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H) $^+$ , 체류 시간 1.431분.
- [0483] 실시예 22
- [0484] *N*-[3-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1 $^{3,8}$ ]운데크-4-일카보닐)페닐]아세트아미드
- [0485] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-아세트아미도벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm
- 7.95 (d, 1 H), 7.55 - 7.43 (m, 2 H), 7.32 - 7.31 (m, 1 H), 7.03 - 7.01 (m, 1 H), 4.82 - 3.79 (m, 2 H), 3.41 - 2.75 (m, 6 H), 2.67 - 1.80 (m, 6 H), 1.80 - 1.52 (m, 4 H); LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  314.0 (M+H) $^+$ , 체류 시간 1.283 분
- [0486] 실시예 23
- [0488] 4-(4-에틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1 $^{3,8}$ ]운데칸
- [0489] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-에틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.28 - 7.14 (m, 4 H), 4.81 - 3.14 (m, 5 H), 2.92 - 2.58 (m, 6 H), 2.16-2.12 (m, 3 H), 1.75-1.70 (m, 3 H), 1.17 (t, 3 H); LC-MS 방법 A (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H) $^+$ , 체류 시간 1.172 분
- [0490] 실시예 24
- [0492] 4-([2-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1 $^{3,8}$ ]운데칸
- [0493] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (2-트리플루오로메틸페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  339.0 (M+H) $^+$ , 체류 시간 1.590분.
- [0494] 실시예 25
- [0495] 4-(2,4-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1 $^{3,8}$ ]운데칸
- [0496] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2,4-디메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm
- 7.06 - 6.99 (m, 3 H), 5.10 - 3.67 (m, 2 H), 3.37 - 3.05 (m, 3 H), 3.04 - 2.81 (m, 4 H), 2.32 - 2.19 (m, 7 H), 1.81 - 1.67 (m, 5 H); LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H) $^+$ , 체류 시간 1.528 분
- [0497] 실시예 26
- [0499] 4-(3-페닐부타노일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1 $^{3,8}$ ]운데칸
- [0500] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-페닐부탄산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D

(ESI+)  $m/z$  299.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.494분.

[0501] 실시예 27

[0502] 4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0503] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  311.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.557분.

[0504] 실시예 28

[0505] 4-(4-에톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0506] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-에톡시벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  301.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.406분.

[0507] 실시예 29

[0508] *N*-(4-[2-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)-2-옥소에틸]페닐)-*N,N*-디메틸아민

[0509] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (4-디메틸아미노페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 A (ESI+)  $m/z$  314.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 0.861분.

[0510] 실시예 30

[0511] 4-(2,3-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0512] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2,3-디플루오로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  293.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.326분.

[0513] 실시예 31

[0514] 4-(3-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0515] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  271.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.355분.

[0516] 실시예 32

[0517] 4-(2,5-디메틸-3-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0518] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2,5-디메틸-3-푸로산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  289.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.362분.

[0519] 실시예 33

[0520] 4-(피리딘-3-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0521] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 피리딘-3-카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  258.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.330분.

[0522] 실시예 34

[0523] 4-(5-클로로-2-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0524] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 5-클로로-2-플루오로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  309.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.397분.

[0525] 실시예 35

- [0526] 4-(3-메틸-2-프로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0527] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-메틸-2-프로산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  261.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.274분.
- [0528] 실시예 36
- [0529] 4-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0530] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  323.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.307분.
- [0531] 실시예 37
- [0532] 4-(1*H*-인돌-5-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0533] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 1*H*-인돌-5-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  296.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.243분.
- [0534] 실시예 38
- [0535] 4-(3,5-디메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0536] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3,5-디메톡시벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  317.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.356분.
- [0537] 실시예 39
- [0538] 4-[(4-메틸티엔-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0539] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-메틸티엔-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm
- 7.20 - 6.99 (m, 2 H), 4.82 - 4.47 (d, 1 H), 3.91 - 3.78 (m, 2 H), 3.34 - 3.25 (m, 2 H), 3.08 - 2.85 (m, 4 H), 2.26 - 2.11 (m, 6 H), 1.87 - 1.65 (m, 3 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  277.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.338분
- [0540]
- [0541] 실시예 40
- [0542] 4-[(2,5-디메톡시페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0543] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (2,5-디메톡시페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  331.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.391분.
- [0544] 실시예 41
- [0545] 4-[(5-메틸티엔-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0546] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 5-메틸티엔-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  277.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.340분.
- [0547] 실시예 42
- [0548] 4-(2-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0549] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-플루오로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  275.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.249분.

- [0550] 실시예 43
- [0551] 4-[(2-플루오로페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0552] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (2-플루오로페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  289.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.362분.
- [0553] 실시예 44
- [0554] 4-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0555] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-트리플루오로메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$
- ppm 7.66 (d, 2 H), 7.52 - 7.44 (dd, 2 H), 4.90 - 3.82 (m, 2 H), 3.48 - 3.14 (m, 2 H), 3.00 - 2.82 (m, 4 H), 2.32 - 2.20 (m, 3 H), 1.80 - 1.17 (m, 4 H); LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  325.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.711 분
- [0556]
- [0557] 실시예 45
- [0558] 4-(3,4-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0559] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3,4-디플루오로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$
- ppm 10.27 (s, 1 H), 7.61 - 7.26 (m, 3 H), 4.99 - 3.101 (m, 10 H), 2.51 - 1.99 (m, 4 H), 1.82 - 1.62 (m, 2 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  293.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.343 분
- [0560]
- [0561] 실시예 46
- [0562] 4-(티엔-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0563] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-티엔일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$
- ppm 10.17 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 - 7.22 (m, 2 H), 5.00 - 3.22 (m, 11 H), 2.56 (s, 1 H), 2.23-2.20 (m, 3 H), 2.00 - 1.77 (m, 2 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  263.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.204 분
- [0564]
- [0565] 실시예 47
- [0566] 4-[(5-메틸피라진-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0567] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 5-메틸피라진-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  273.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.040분.
- [0568] 실시예 48
- [0569] 4-(2,3-디메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0570] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2,3-디메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$
- ppm 10.23 (s, 1 H), 7.20 - 7.14 (m, 2 H), 7.06 - 7.03 (m, 1 H), 5.19 - 2.38 (m, 9 H), 2.26 - 1.82 (m, 9 H), 1.77 - 1.49 (m, 2 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  285.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.403 분
- [0571]
- [0572] 실시예 49

- [0573] 4-(퀴놀린-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0574] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 퀴놀린-2-카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  308.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.351분.
- [0575] 실시예 50
- [0576] 4-(티엔-2-일아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0577] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 티엔-2-일아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.21 - 7.19 (m, 1 H), 6.96 - 6.88 (m, 2 H), 4.99 - 4.31 (m, 1 H), 3.95 - 3.93 (m, 2 H), 3.69 - 3.66 (m, 2 H), 3.29 - 3.25 (m, 2 H), 2.92 - 2.83 (m, 4 H), 2.17 - 2.11 (m, 3 H), 1.66 - 1.60 (m, 3 H); LC-MS
- [0578] 방법 D (ESI+)  $m/z$  277.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.281분
- [0579] 실시예 51
- [0580] 4-[(3-메톡시페닐)아세틸]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0581] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 (3-메톡시페닐)아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  301.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.370분.
- [0582] 실시예 52
- [0583] 4-[(1-메틸-1*H*-피롤-2-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0584] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 1-메틸-1*H*-피롤-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  260.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.228분.
- [0585] 실시예 53
- [0586] 2-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일카보닐)페놀
- [0587] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-하이드록시벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  273.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.153분.
- [0588] 실시예 54
- [0589] 4-[(2-메톡시피리딘-3-일)카보닐]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0590] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-메톡시니코틴산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  288.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.135분.
- [0591] 실시예 55
- [0592] 4-(1*H*-피롤-2-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0593] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 1*H*-피롤-2-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  245.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.16분.
- [0594] 실시예 56
- [0595] 4-(3-클로로-4-플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0596] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 3-클로로-4-플루오로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  309.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.435분.



- [0597] 실시예 57
- [0598] 4-(1*H*-인다졸-3-일카보닐)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0599] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 1*H*-인다졸-3-일카복실산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 12.01  
(br, 1 H), 0.91 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 5.06 - 4.92 (m, 1 H), 4.04 - 3.82 (m, 2 H), 3.46 - 2.88 (m, 6 H), 2.28 - 1.70 (m, 6 H); LC-MS 방법 D (ESI+) *m/z* 296.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.314분
- [0600]
- [0601] 실시예 58
- [0602] 4-(5-클로로-2-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0603] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 5-클로로-2-메톡시벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+) *m/z* 321.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.417분.
- [0604] 실시예 59
- [0605] 4-(2,4-디플루오로벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0606] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2,4-디플루오로벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+) *m/z* 293.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.314분.
- [0607] 실시예 60
- [0608] 4-(티엔-3-일아세틸)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0609] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 티엔-3-일아세트산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+) *m/z* 277.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.278분.
- [0610] 실시예 61
- [0611] 4-(4-플루오로-3-메틸벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0612] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 4-플루오로-3-메틸벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+) *m/z* 289.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.405분.
- [0613] 실시예 62
- [0614] 4-(2-푸로일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0615] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-푸로산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+) *m/z* 247.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.081분.
- [0616] 실시예 63
- [0617] 4-벤조일-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0618] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.24 (s, 1 H), 7.46 - 7.36 (m, 5 H), 5.03 - 4.18 (m, 1 H), 3.78 - 3.06 (m, 10 H), 2.62 - 2.42 (m, 1 H), 2.20 - 2.01 (m, 3 H), 1.81 - 1.61 (m, 2 H); LC-MS 방법 C (ESI+) *m/z* 257.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.299분
- [0619]
- [0620] 실시예 64

- [0621] 4-(2-메톡시벤조일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0622] 일반적 방법 A에 따라 실시예 2의 생성물 및 2-메톡시벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 C (ESI+)  $m/z$  287.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.406분.
- [0623] 실시예 65
- [0624] 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0625] 실시예 65A
- [0626] 4-(5-브로모피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0627] 질소 분위기 하에서 톨루엔(50ml) 중의 실시예 2의 생성물(2g, 13.1mmol)의 용액에 3,5-디브로모피리딘(6.15g, 26.3mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(2.5g, 26.0mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(1.65g, 26.4mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (1.2g, 20.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류에서 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서의 크로마토그래피(클로로포름/메탄올 = 20/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ
- ppm 7.42 - 7.31 (m, 3H), 3.23 - 3.05 (m, 5H), 2.83 - 2.72 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.58 - 1.56 (m, 3H).
- [0628]
- [0629] 실시예 65B
- [0630] 4-[5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0631] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-플루오로-4-메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  354.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.80분.
- [0632] 실시예 66
- [0633] 4-[5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0634] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 (2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  364.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.30분.
- [0635] 실시예 67
- [0636] *N*-(4-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐)-*N,N*-디메틸아민
- [0637] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-디메틸아미노페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.80 (d, 2 H), 3.73 - 3.35 (m, 7 H), 3.06 - 3.03 (m, 8 H), 2.27 - 2.17 (m, 3 H), 2.04 - 1.79 (m, 3 H), 1.88 - 1.77 (m, 3 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  349.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.24 분
- [0638]
- [0639] 실시예 68
- [0640] 4-[5-(3,4,5-트리메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0641] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3,4,5-트리메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- δ ppm 8.16 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 4.1 (s, 1 H), 3.91 (s, 9H), 3.73 - 3.37 (m, 5 H), 3.05 - 3.00 (m, 4 H), 2.27 - 2.17 (m, 5 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  396.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.32 분
- [0642]

- [0643] 실시예 69
- [0644] 4-[5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0645] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3,5-디메틸이속사졸-4-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  325.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.61분.
- [0646] 실시예 70
- [0647] 4-[5-(2,6-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0648] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2,6-디메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  366.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.34분.
- [0649] 실시예 71
- [0650] 4-(5-페닐피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0651] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm  $\delta$
- ppm 8.14 (d, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 7.46 (t, 2 H), 7.39 (t, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.73 - 3.37 (m, 5 H), 3.05 - 2.97 (m, 3 H), 2.27 - 2.17 (m, 4 H), 1.88 - 1.77 (m, 3 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  306.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.28 분
- [0652]
- [0653] 실시예 72
- [0654] 4-[5-(4-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0655] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-메틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  320.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.37분.
- [0656] 실시예 73
- [0657] 4-[5-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0658] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  324.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.31분.
- [0659] 실시예 74
- [0660] 4-[5-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0661] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  336.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.32분.
- [0662] 실시예 75
- [0663] 4-{5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0664] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-트리플루오로메틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  374.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.47분.
- [0665] 실시예 76
- [0666] 4-[5-(3-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0667] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-메틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  320.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.37분.

- [0668] 실시예 77
- [0669] 4-[5-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0670] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  324.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.31분.
- [0671] 실시예 78
- [0672] 4-[5-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0673] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  336.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.32분.
- [0674] 실시예 79
- [0675] 4-[5-(2-푸릴)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0676] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-푸릴보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  296.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.72분.
- [0677] 실시예 80
- [0678] 4-(5-티엔-3-일피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0679] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 티엔-3-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  312.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.25분.
- [0680] 실시예 81
- [0681] 4-[5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0682] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3,4-디메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- δ ppm 8.14 (d, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.07 (d, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 - 3.30 (m, 7 H), 3.09 - 2.95 (m, 4 H), 2.34 - 2.18 (m, 3 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  366.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.28 분
- [0683]
- [0684] 실시예 82
- [0685] 4-(3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0686] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-피리디닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  307.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.54분.
- [0687] 실시예 83
- [0688] 4-(3,4'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0689] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-피리디닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 B (ESI+)  $m/z$  307.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.54분.
- [0690] 실시예 84
- [0691] 4-[5-(2-메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0692] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS

방법 D (ESI+)  $m/z$  336.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.30분.

[0693] 실시예 85

[0694] 4-[5-(2,5-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0695] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2,5-디메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  366.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.36분.

[0696] 실시예 86

[0697] 4-[5-(2,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0698] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2,4-디메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  366.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.37분.

[0699] 실시예 87

[0700] 4-[5-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0701] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  324.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.30분.

[0702] 실시예 88

[0703] 4-[5-(2-에톡시페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0704] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-에톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  350.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.40분.

[0705] 실시예 89

[0706] 4-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴

[0707] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-시아노페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  331.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.26분.

[0708] 실시예 90

[0709] 3-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴

[0710] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-시아노페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  331.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.27분.

[0711] 실시예 91

[0712] 4-{5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0713] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-트리플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  374.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.46분.

[0714] 실시예 92

[0715] 4-[5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0716] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 1,3-벤조디옥솔-5-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  350.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.37분.

[0717] 실시예 93

- [0718] 4-(2'-메톡시-3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0719] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-메톡시피리딘-3-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  337.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.24분.
- [0720] 실시예 94
- [0721] *N*-(3-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐)아세트아미드
- [0722] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3-아세트아미도페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  363.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.21분.
- [0723] 실시예 95
- [0724] 4-[5-(3,5-디플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0725] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3,5-디플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  342.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.36분.
- [0726] 실시예 96
- [0727] 4-(6'-메톡시-3,3'-바이피리딘-5-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0728] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-메톡시피리딘-5-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  337.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.23분.
- [0729] 실시예 97
- [0730] 4-[5-(2-메톡시-5-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0731] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-메톡시-5-메틸보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  350.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.41분.
- [0732] 실시예 98
- [0733] 4-[5-(4-메톡시-3-메틸페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0734] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 4-메톡시-3-메틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  350.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.42분.
- [0735] 실시예 99
- [0736] 4-[5-(3,4-디플루오로페닐)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0737] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 3,4-디플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  336.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.30분.
- [0738] 실시예 100
- [0739] 1-{5-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]티엔-2-일}에타논
- [0740] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 5-아세틸티오펜-2-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  354.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.26분.
- [0741] 실시예 101
- [0742] 4-(5-피리미딘-5-일피리딘-3-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0743] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 피리미딘-5-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS



방법 B (ESI+)  $m/z$  308.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.45분.

[0744] 실시예 102

[0745] 1-{2-[5-(1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데크-4-일)피리딘-3-일]페닐}에타논

[0746] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 2-아세틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  348.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.26분.

[0747] 실시예 103

[0748] 4-[5-(1H-인돌-5-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0749] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 1H-인돌-5-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  344.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.30분.

[0750] 실시예 104

[0751] 4-[5-(1H-인돌-4-일)피리딘-3-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0752] 일반적 방법 B에 따라 실시예 65A의 생성물 및 1H-인돌-4-일보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  344.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.27분.

[0753] 실시예 105

[0754] 4-[5-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0755] 실시예 105A

[0756] 4-(5-브로모-1,3-티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0757] 질소 하에서 톨루엔(50mℓ) 중의 실시예 2의 생성물(1g, 6.55mmol)의 용액에 2,5-디브로모티아졸(3.18g, 13.1mmol), 탄산칼륨(1.80g, 13.1mmol), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(403mg, 0.655mmol) 및 아세트산팔라듐(II) (74mg, 0.328mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류에서 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔상에서의 크로마토그래피(1:2 석유 에테르-에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

[0758] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40 (s, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (q, 2H), 3.48-3.40 (q, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 3H).

[0759] 실시예 105B

[0760] 4-[5-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0761] 일반적 방법 C에 따라 실시예 105A의 생성물 및 4-메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다:

[0762] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.35 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (q, 2H), 3.48-3.40 (q, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 3H); LC-MS 방법

[0762] D (ESI+)  $m/z$  342.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.44 분

[0763] 실시예 106

[0764] 4-[5-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸

[0765] 일반적 방법 C에 따라 실시예 105A의 생성물 및 4-메틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  326.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.54분.

[0766] 실시예 107

- [0767] 4-[5-(3-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0768] 일반적 방법 C에 따라 실시예 105A의 생성물 및 3-메틸페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  326.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.55분.
- [0769] 실시예 108
- [0770] 4-[5-(3-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0771] 일반적 방법 C에 따라 실시예 105A의 생성물 및 3-플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  330.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.55분.
- [0772] 실시예 109
- [0773] 4-[5-(2,5-디메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0774] 일반적 방법 C에 따라 실시예 105A의 생성물 및 2,5-디메톡시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  372.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.44분.
- [0775] 실시예 110
- [0776] 4-[5-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-일]-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0777] 일반적 방법 C에 따라 실시예 105A의 생성물 및 4-플루오로페닐보론산으로부터 표제 화합물을 제조하였다: LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  330.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.51분.
- [0778] 실시예 111
- [0779] 4-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0780] 톨루엔(7mℓ) 중의 실시예 2의 생성물(25mg, 0.16mmol), 2,6-디클로로-1,3-벤조티아졸(40mg, 0.19mmol), 트리스(디넨질리덴아세톤)디팔라듐(0) (9mg), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(12mg) 및 나트륨 3급-부톡사이드(22mg, 0.38mmol)의 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시킨 후, 잔류물을 분취용 HPLC[이동상 A = 물(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B = 아세토니트릴, 구배: 9분 내에 30 - 60% B]로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 7.63 (d, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 4.64 (br, 1 H), 3.94 - 3.84 (m, 3 H), 3.78 - 3.66 (m, 5 H), 2.83 (s, 1 H), 2.39 - 2.31 (m, 3 H), 2.02 - 1.87 (m, 2 H); LC-MS 방법 D (ESI+)  $m/z$  320.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.61
- [0781] 분
- [0782] 실시예 112
- [0783] 4-(6-클로로-1,3-벤조옥사졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0784] 에탄올(6mℓ) 중의 실시예 2의 생성물(40mg, 0.26mmol) 및 2,6-디클로로-1,3-벤조옥사졸(30mg, 0.16mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사(Biotage Initiator™ Sixty EXP, 375 W 최대) 하에서 85℃에서 45분 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 분취용 TLC(CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH = 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: LC-MS 방법 A (ESI+)  $m/z$  304.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.23분.
- [0785] 실시예 113
- [0786] 4-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-디아자트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸
- [0787] 에탄올(6mℓ) 중의 실시예 2의 생성물(35mg, 0.23mmol) 및 2-클로로-1,3-벤조티아졸(33mg, 0.20mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사(Biotage Initiator™ Sixty EXP, 375 W 최대) 하에서 85℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 후, 잔류물을 분취용 TLC(CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH = 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 7.96 (d, 2 H),  
7.56 (t, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 4.23 - 4.04 (m, 6 H), 3.6 - 3.0 (m, 3 H), 2.61 - 1.73 (m, 6 H); LC-  
MS : 방법 D (ESI+) *m/z* 286.0 (M+H)<sup>+</sup>, 체류 시간 1.23 분

[0788]

[0789]

상기의 상세한 설명 및 수반된 실시예는 단지 예시적이며, 오로지 첨부된 특허청구범위 및 이의 등가물에 의해  
서만 한정되는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라는 것이 이해된다. 개시된 양태에 대한 각종 변경 및 변  
형이 당업자에게 명백할 것이다. 제한 없이, 본 발명의 화학적 구조, 치환체, 유도체, 중간체, 합성, 제형 및/  
또는 방법과 관련된 것들을 포함한 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 취지 및 범위를 벗어남 없이 이루어질 수  
있다.