



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2010년03월12일  
 (11) 등록번호 10-0947188  
 (24) 등록일자 2010년03월05일

(51) Int. Cl.  
 C07D 487/04 (2006.01) C07D 487/02 (2006.01)  
 A61K 31/5025 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2009-7021390(분할)  
 (22) 출원일자 2001년04월27일  
 심사청구일자 2009년10월13일  
 (85) 번역문제출일자 2009년10월13일  
 (65) 공개번호 10-2009-0121385  
 (43) 공개일자 2009년11월25일  
 (62) 원출원 특허 10-2009-7010331  
 원출원일자 2001년04월27일  
 심사청구일자 2009년05월20일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2001/013798  
 (87) 국제공개번호 WO 2001/81347  
 국제공개일자 2001년11월01일  
 (30) 우선권주장  
 09/559,943 2000년04월27일 미국(US)  
 09/833,914 2001년04월12일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W0199705139 A1  
 W0199606093 A1  
 W0199921834 A1  
 W0199932117 A1

(73) 특허권자  
**아보트 러보러터리즈**  
 미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트  
 파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6  
 에이-1  
 (72) 발명자  
**슈림프 마이클 알**  
 미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 캠프러지  
 드라이브 327  
**티데 카린 알**  
 미국 일리노이주 60060 먼텔라인 킬라니 패스 씨  
 클 485  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**이병호, 장훈**

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 박종일

**(54) 디아자비사이클릭 중추 신경계 활성화제**

**(57) 요약**

본 명세서에는, 화학식 1의 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 포유동물의 시냅스 전달을 조절하기 위한 당해 조성물의 용도가 기재되어 있다.

(72) 발명자

**토펜스 리차드 비**

미국 뉴저지주 07080 사우스 플레인필드 브레난 코  
트 926

**지 권귀**

미국 일리노이주 60048 리버티빌 스페로우 코트  
1973

**마샤 앤워**

미국 일리노이주 60045 레이크 포레스트 헤론 로드  
41

**버넬 윌리엄 에이취**

미국 일리노이주 60060 먼텔라인 빅토리아 웨이  
1826

**다넌 제롬 에프**

미국 위스콘신주 53405 레이신 난터켓 플레이스  
4137

**페이스 제니퍼 엠**

미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 스티븐스  
코트 343

**시피 케빈 비**

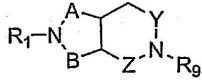
미국 일리노이주 60002 안티오크 우드 크릭 드라이  
브 633

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

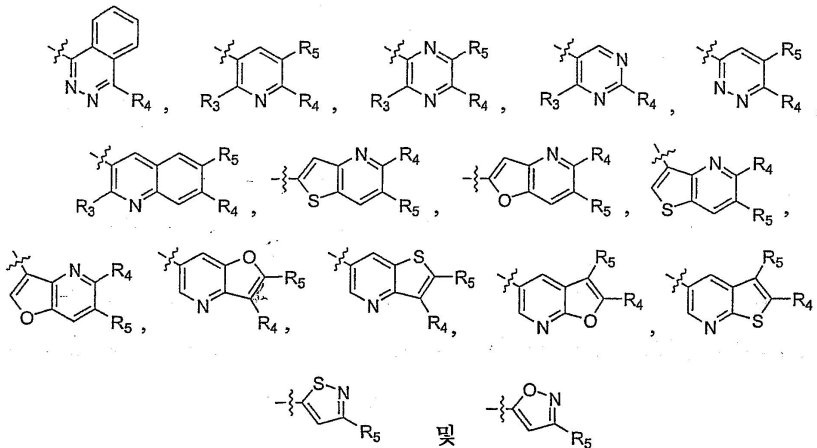
A는 공유결합, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

B는 CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 A가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 경우 B는 CH<sub>2</sub>이고, A와 B는 동시에 CH<sub>2</sub>가 아니며, A가 공유결합인 경우, B는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>도 CH<sub>2</sub>도 아니며,

Y는 공유결합, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

Z는 공유결합, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 경우 Z는 공유결합이고, Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 경우 Y는 공유결합이고,

R<sub>1</sub>은



로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R<sub>3</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

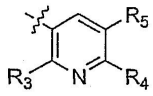
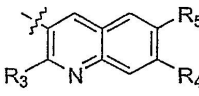
R<sub>4</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 아미노, 할로젠 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R<sub>5</sub>는 수소, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬카보닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 아미노, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 아미노카보닐, 아미노카보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 아미노설포닐, 카복시, 카복시-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 시아노, 시아노-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 포르밀, 포르밀-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 머캅토, 머캅토-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 니트로, 5-테트라졸릴, -NR<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(NR<sub>6</sub>)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>C(NR<sub>6</sub>)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(NOR<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>, -C(NCN)R<sub>6</sub>, -C(NNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>6</sub> 및 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

R<sub>9</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 아미노, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 아미노카보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 벤질옥시카보닐, 시아노-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 디하이드로-3-피리디닐카보닐, 하이드록시, 하이드록시-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 및 페녹시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

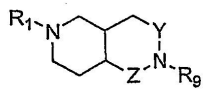
**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>이  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 화학식 6의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 6



**청구항 4**

제3항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 6**

제3항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 7**

제3항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 8**

제3항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 CH<sub>2</sub>인 화합물.

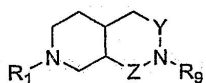
**청구항 9**

제3항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 화학식 7의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

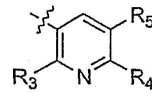
화학식 7



**청구항 11**

제10항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 12**



제10항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이며 R<sub>1</sub>이

**청구항 13**

제12항에 있어서,

(시스)-3-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

(시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

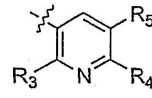
(1R,6S)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 및

(시스)-5-[3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-3-일]니코티노니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 14**

제10항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 15**



제10항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이며 R<sub>1</sub>이

**청구항 16**

제15항에 있어서, (시스)-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2.3,c]피리딘인 화합물.

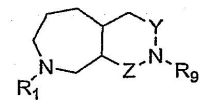
**청구항 17**

제10항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 화학식 8의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 8



**청구항 19**

제18항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합인 화합물.

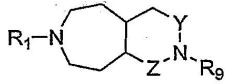
**청구항 21**

제18항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 화학식 9의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 9



**청구항 23**

제22항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 24**

제22항에 있어서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합인 화합물.

**청구항 25**

제22항에 있어서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 26**

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와의 배합물로 포함하는, 신경 전달 물질의 방출을 조절함으로써 호전되는 질환 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 기억 장애, 투렛 증후군, 수면 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 신경 변성, 염증, 근위축성 측삭 경화증, 불안증, 우울증, 조증, 정신불열증, 식욕 감퇴, 식이 장애, AIDS-유도 치매, 간질, 요실금, 크론 병, 편두통, 생리전 증후군, 발기 부전, 물질 남용, 흡연 금단, 염증성 대장 증후군 및 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질환인 약제학적 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 우울증, 니코틴 금단 증후군, 투렛 증후군 및 정신분열증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

**청구항 28**

제26항에 있어서, 상기 질환이 통증인 약제학적 조성물.

**청구항 29**

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량을 아스피린 및 약제학적으로 허용되는 담체와의 배합물로 포함하는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 30**

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량을 모르핀 및 약제학적으로 허용되는 담체와의 배합물로 포함하는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 31**

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량을 가바펜틴 또는 프레가발린 및 약제학적으로 허용되는 담체와의 배합물로 포함하는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**기술분야**

본 발명은 일련의 N-치환된 디아자비사이클릭 화합물, 당해 화합물을 사용하여 포유 동물의 신경 전달 물질의 방출을 선택적으로 조절하는 방법 및 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

**배경 기술**

- [0002] 화학적 시냅스 전달을 선택적으로 조절하는 화합물은 시냅스 전달에서의 기능장애와 관련된 질환을 치료하는 데 치료학적으로 유용하다. 이러한 유용성은 시냅스전 또는 시냅스후의 화학적 전달을 조절하는 것으로부터 나타난다. 화학적 시냅스 전달의 조절은 또한 시냅스 막의 흥분성 조절의 직접적인 결과이다. 막 흥분성의 시냅스 전 조절은 활성 화합물이 활성 재흡수 방법 뿐만 아니라, 신경 전달 물질을 합성, 저장 및 방출하기 위해 신경 말단에 존재하는 소기관 및 효소에 대해 미치는 직접적인 효과로부터 발생한다. 막 흥분성의 시냅스후 조절은 활성 화합물이 신경 전달 물질 작용에 반응하는 세포질 소기관에 미치는 영향으로부터 발생한다.
- [0003] 화학적 시냅스 전달과 관련된 방법의 설명은 본 발명의 잠재적 용도를 보다 충분히 설명하는 데 도움이 될 것이다[예를 들면, 화학적 시냅스 전달의 보다 충분한 설명은 다음 문헌에 기재되어 있다(참조: Hoffman et al., "Neuro-transmission: The autonomic and somatic motor nervous systems.", Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, and A Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, New York, (1996), pp. 105-139)].
- [0004] 전형적으로 화학적 시냅스 전달은 신경 축삭에서의 활동 전위를 전부 이끌어 내거나 전혀 이끌어 내지 않는 임계값보다 큰 시냅스 연결부의 전달막 전위를 탈분극화하는 자극과 함께 시작한다. 활동 전위는 이온 유동이 신경 전달 물질 분비 및 시냅스후 세포로의 "전달"을 유도하는 이동화 방법을 활성화하는 신경 말단으로 진행된다. 신경 전달 물질 형태로 중추 신경계 및 말초 신경계로부터의 의사소통(communication)을 수신하는 이들 세포를 "흥분성 세포"라 한다. 흥분성 세포는 신경, 평활근 세포, 심장 세포 및 선(gland)과 같은 세포이다. 흥분성 세포에 대한 신경 전달 물질의 영향은 특별한 신경 전달 물질을 위한 시냅스후 수용체의 특성 및 다른 신경 전달 물질이 존재하는 정도에 따라 흥분성 또는 억제성 시냅스후 전위(각각 EPSP 또는 IPSP)를 초래할 수 있다. 특별한 신경 전달 물질이 흥분성을 초래하는지 또는 억제성을 초래하는지의 여부는 주로, 시냅스 후 막(즉, 흥분성 세포)에서 개방되어 있는 이온 채널에 따라 달라진다.
- [0005] 전형적으로 EPSP는 양이온(특히  $Na^+$  및  $K^+$ )에 대한 일반적으로 증가된 투과성으로 인한 막의 국소적 탈분극화로부터 나타나는 반면, IPSP는 주로 작은 이온( $K^+$  및  $Cl^-$  포함)에 대한 투과성 증가로 인한 막 흥분성의 안정화 또는 과다분극의 결과이다. 예를 들면, 신경 전달 물질인 아세틸콜린은  $Na^+$  및  $K^+$ 의 투과성 채널을 개방시켜 골격근 연결부에서 흥분시킨다. 다른 시냅스, 예를 들면, 심장 세포에서, 아세틸콜린은 주로  $K^+$  전도성의 증가로 인해 억제성일 수 있다.
- [0006] 본 발명의 화합물의 생물학적 효과는 특정 서브 유형의 아세틸콜린 수용체의 조절로부터 나타난다. 따라서, 두 가지 수용체 서브 유형간의 차이를 이해하는 것이 중요하다. 아세틸콜린 수용체의 두 가지 구별되는 서브 유형은 니코틴계 아세틸콜린 수용체 및 무스카린계 아세틸콜린 수용체로서 정의된다[참조: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 상기 문헌 인용].
- [0007] 이들 수용체 서브 유형의 반응은 완전히 상이한 두 가지 부류의 제2 전달체 시스템에 의해 매개된다. 니코틴계 아세틸콜린 수용체가 활성화되는 경우, 반응은 뉴런 막을 통한 특이적 세포의 이온(예를 들면,  $Na^+$ ,  $K^+$  및  $Ca^{+}$ )의 증가된 흐름이다. 대조적으로, 무스카린계 아세틸콜린 수용체 활성화는 G-단백질 및 이노시톨 포스페이트와 같은 복합 분자를 함유하는 세포내 시스템의 변화를 유도한다. 따라서, 니코틴계 아세틸콜린 수용체 활성화의 생물학적 결과는 무스카린계 수용체 활성화의 생물학적 결과와 구별된다. 유사하게, 니코틴계 아세틸콜린 수용체의 억제는 또 다른 생물학적 효과를 나타내는데, 이는 무스카린계 수용체 억제로부터 발생하는 것과 구별되고 상이하다.
- [0008] 위에서 지정한 바와 같이, 화학적 시냅스 전달에 영향을 미치는 약물 화합물이 향할 수 있는 두 가지 주요 부위는 시냅스전 막 및 시냅스후 막이다. 시냅스전 부위로 향하는 약물의 작용은, 동일한 분비 구조가 방출하는 신경 전달 물질에 반응하는 시냅스전 수용체(즉 자가 수용체(autoreceptor)) 또는 다른 신경 전달 물질에 반응하는 시냅스전 수용체(즉 이형 수용체)를 통해 매개될 수 있다. 시냅스후 막으로 향하는 약물의 작용은 내인성 신경 전달 물질의 작용과 유사하거나, 내인성 신경 전달 물질과 시냅스후 수용체와의 상호작용을 억제한다.
- [0009] 시냅스후 막의 흥분성을 조절하는 약물의 전형적인 예는 골격근 상의 니코틴계 아세틸콜린-게이팅된(gated) 채널 수용체와 상호작용하는 신경근 차단제, 예를 들면, 경합제(안정화제), 예를 들면, 큐라레 또는 탈분극화제,

예를 들면, 석시닐콜린이다.

- [0010] 중추 신경계(CNS)에서, 시냅스후 세포는 이들에 영향을 미치는 다수의 신경 전달 물질을 가질 수 있다. 이것으로 인해, 해당 세포를 조절하는 데 필요한 화학적 시냅스 전달의 정확한 순수 균형을 알기가 어렵다. 그럼에도 불구하고, 단지 하나의 시냅스전 또는 시냅스후 수용체에만 선택적으로 영향을 미치는 화합물을 고안함으로써, 다른 모든 투입량의 순수 균형을 조절할 수 있다. CNS 질환에서의 화학적 시냅스 전달에 관한 정보가 많을수록 당해 질환을 치료하는 약물의 고안이 더 용이하다.
- [0011] 특이적 신경 전달 물질이 CNS에서 어떻게 작용하는지를 아는 경우, 특정 CNS 활성 약물로 치료할 수 있는 질환을 예측할 수 있다. 예를 들면, 도파민은 사람 및 동물의 중추 신경계에서 중요한 신경 전달 물질로서 광범위하게 인식되어 있다. 도파민 약학의 다수의 관점은 문헌에서 검토되었다[참조: Roth and Elsworth, "Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, F.E. Bloom and D.J. Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, pp 227-243]. 파킨슨병에 걸린 환자는 흑질선조체로(nigrostriatal pathway)의 도파민 함유 뉴런이 1차 손실되고, 이로써 모터 조절이 상당히 손실된다. 도파민 결핍을 도파민 유사 약물로 대체할 뿐만 아니라, 도파민 방출을 변경시키는 약리학적 제제 및 다른 신경 전달 물질을 투여하는 치료학적 전략은 치료학적 이점이 있는 것으로 밝혀졌다[참조: "Parkinson's Disease", Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, 상기 문헌 인용, pp 1479-1484].
- [0012] 중요하지만 잘 조절되지 않는 질병 상태 또는 행동 모델에서 유용한 하나 이상의 신규하고 선택적인 신경 전달 물질 조절제가 여전히 요구되고 있다. 예를 들면, 본 발명 이전에 알츠하이머병 또는 파킨슨병과 같은 치매는 거의 치료할 수 없는 상태였다. 만성 알콜중독 및 니코틴 금단 증상은 행동 장애인 주의력 결핍 장애(ADD)와 같이 중추 신경계 국면을 포함한다. 이들 질환 및 관련 질환을 치료하기 위한 특정 제제는 소수이거나 존재하지 않는다.
- [0013] 뉴런성 니코틴 수용체에 선택적인 콜린성 리간드로서 활성을 갖는 화합물 중 CNS 활성제로서의 가능한 유용성에 대한 보다 충분한 논의는 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,472,958호에 기재되어 있다.
- [0014] 존재하는 아세틸콜린 작용제는 위에 논의된 상태를 치료하는 데 치료학적으로 최적이라고 하기에는 부족하다. 예를 들면, 당해 화합물은 불리한 약물 역학(예를 들면, 아레콜린 및 니코틴), 불량한 효능 및 부족한 선택성(예를 들면, 니코틴), 불량한 CNS 침투(예를 들면, 카바콜) 또는 불량한 경구적 생체 이용성(예를 들면, 니코틴)을 갖는다. 또한, 다른 제제들은 저체온증, 보행장애(hypolocomotion) 및 진전(tremor)을 포함하는 바람직하지 않은 다수의 중추 작용제, 및 축동, 눈물 분비, 배변 및 빈맥을 포함하는 말초 부작용을 갖는다[참조: Benowitz et al., Nicotine Psychopharmacology, S. Wonnacott, M.A.H. Russell, & I.P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112-157; and M. Davidson, et al., Current Research in Alzheimer Therapy, E. Giacobini and R. Becker, ed.; Taylor & Francis: New York, 1988; pp 333-336].
- [0015] 파킨슨병 및 알츠하이머병을 치료하기 위한 콜린성 채널 조절제의 용도는 문헌에 기재되어 있다[참조: M. Williams et al., "Beyond the Tobacco Debate: Dissecting Out the Therapeutic Potential of Nicotine", Exp. Opin. Invest. Drugs 5, pp. 1035-1045(1996)]. 니코틴 패치 치료에 의한 우울증에 걸린 비흡연 환자의 단기 개선이 문헌에 기재되어 있다[참조: R.J. Salin-Pascual et al., "Antidepressant Effect of Transdermal Nicotine Patches in Non-Smoking Patients with Major Depression", J.Clin. Psychiatry, v. 57 pp. 387-389(1996)].
- [0016] 제WO 94/08922호에는 인지 기능을 향상시키는 피리딜 에테르 화합물이 기재되어 있다. 미국 특허원 제 08/474,873호 및 제08/485,537호에는 신경 전달 물질 방출을 촉진시키거나 억제하는 니코틴계 아세틸콜린 수용체에서 작용하는 특정 치환된 피리딜 에테르 화합물 뿐만 아니라 다른 화합물이 기재되어 있다. 제WO 96/31475호에는 아세틸콜린 수용체 조절제로서 각종 질환에 유용한 것으로 기재되어 있는 특정 3-치환된 피리딘 유도체가 기재되어 있다. 이들 참조 문헌 중 일부는 당해 문헌에 인용되어 있는 화합물 또는 동족체의 잠재적인 용도로서 통증 억제를 암시하는 반면, 본 출원인들은 하기 화학식 1의 화합물이 예기치 못한 놀라운 진통 효과를 갖고 있음을 밝혔다.
- [0017] 또한, 콜린성 채널 조절제는 통증 치료시 유용하다. 더욱 효능있고 더욱 효과적인 통증 억제제 또는 진통제에 대한 연구는 계속 의학 분야에서 중요한 연구 목적이었다. 상당수의 의학적 질환 및 상태는 질환 또는 상태의 일부로서 통증을 발생시킨다. 이러한 통증의 완화는 전체 질환 또는 상태의 개선 또는 치료의 중요한 양태이다. 통증 및 이의 가능한 경감은 또한 개개 환자의 정신 상태 및 신체 상태에 기인한다. 하나의 통증

완화제 또는 한 부류의 통증 완화제는 특정 환자 또는 특정 그룹의 환자에게 효과적이지 않을 수 있으며, 이로써 효과적인 진통제인 추가의 화합물 또는 약제를 발견해야 할 필요가 있다. 아편양제제 및 비아편양제제 약물이 두가지 주요한 부류의 진통제이다[참조: Dray, A. and Urban, L., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 36: 253-280, 1996]. 모르핀과 같은 아편양제제는 뇌의 아편양제제 수용체에서 작용하여 뇌 및 척수 내에서 통증 신호 전달을 차단한다[참조: Cherney, N.I. Drug, 51:713-737, 1996]. 모르핀과 같은 아편양제제는 남용 및 중독 경향이 있다. 비스테로이드성 소염제(NSAID)와 같은 비-아편양제제는 배타적이지 않지만 전형적으로 프로스타글란딘의 생성을 차단하여 뇌의 통증 신호를 용이하게 하는 신경 말단의 감각을 방지한다[참조: Dray, et al., Trends in Pharmacol. Sci., 15: 190-197, 1994; Carty, T.J. and Marfat, A., "COX-2 Inhibitors. Potential for reducing NSAID side-effects in treating inflammatory diseases", Emerging Drugs: Prospect for Improved Medicines. (W.C. Bowman, J.D. Fitzgerald, and J.B. Taylor, eds.), Ashley Publications Ltd., London, Chap. 19., pp. 391-411]. 통상적으로 처방되는, 의사 처방없이 판매 가능한(OTC) NSAID의 대부분은 또한 하나 이상의 부작용 또는 기타, 예를 들면, 위궤양 또는 통증과 보통 관련되어 있다. 예를 들면, NSAID, 예를 들면, 아스피린은 위 및 십이지장의 자극 및 궤양을 유발하는 것으로 또한 공지되어 있다.

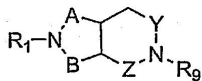
[0018] 진통 작용 이외의 다른 주요 치료학적 징후를 갖는 특정 화합물은 특정 유형의 통증 억제에 효과적인 것으로 나타났다. 이들은 진통 보조제로서 분류되며 트리사이클릭 항우울제(TCA) 및 특정 항경련제, 예를 들면, 가바펜틴을 포함한다[참조: Williams et al., J. Med. Chem. (1999), 42, 1481-1500]. 이들 약물의 정확한 작용 메카니즘은 완전히 알 수는 없지만, 이들은 치료, 특히 외상, 방사선 또는 질병으로 인한 신경 손상으로부터 발생하는 통증 치료용으로 점차 사용되고 있다.

[0019] 본 발명의 화합물은 신규하며 통증 치료시 사용되고, 본원에 기재된 질환 및 의학적 상태 치료시에도 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 질환 및 의학적 상태를 치료하기 위해 아편양제제, 예를 들면, 모르핀, 비스테로이드성 소염제, 예를 들면, 아스피린, 트리사이클릭 항우울제, 또는 항경련제, 예를 들면, 가바펜틴 또는 프레가발린과 함께 투여되는 경우에도 또한 유용하다.

**발명의 내용**

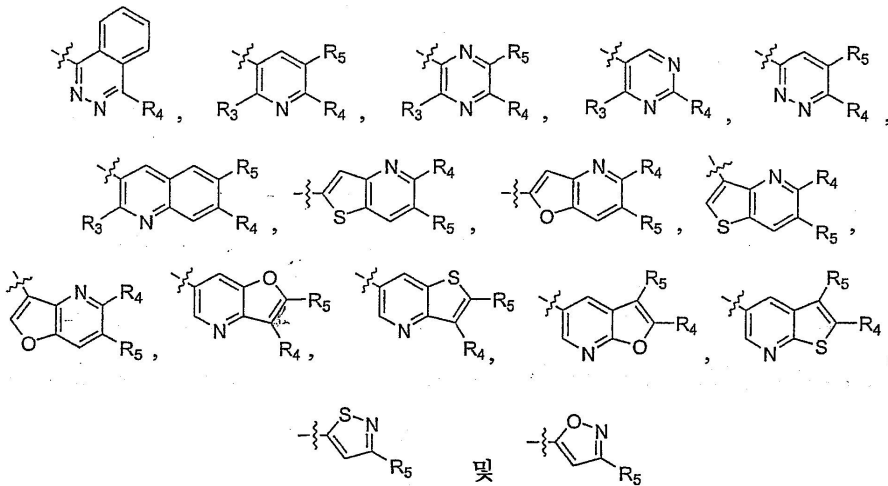
[0020] 본 발명은 N-치환된 디아자비사이클릭 화합물, 당해 화합물을 사용하여 포유 동물의 신경 전달 물질의 방출을 선택적으로 조절하는 방법, 포유 동물의 통증을 조절하는 방법 및 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭에 관한 것이다.

**화학식 1**



- [0021]
- [0022] 위의 화학식 1에서,
- [0023] A는 공유결합, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0024] B는 CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 A가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 경우 B는 CH<sub>2</sub>이고,
- [0025] Y는 공유결합, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0026] Z는 공유결합, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 경우 Z는 공유결합이고, Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 경우 Y는 공유결합이고,

[0027] R<sub>1</sub>은



[0028]

[0029]

로 이루어진 그룹[여기서, R<sub>3</sub>은 수소, 알킬 및 할로겐으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R<sub>4</sub>는 수소, 알콕시, 알킬, 아미노, 할로겐 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R<sub>5</sub>는 수소, 알케닐, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬티오, 알킬닐, 아미노, 아미노알킬, 아미노카보닐, 아미노카보닐알킬, 아미노설포닐, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포르밀, 포르밀알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 머캅토, 머캅토알킬, 니트로, 5-테트라졸릴, -NR<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(NR<sub>6</sub>)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>C(NR<sub>6</sub>)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(NOR<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>, -C(NCN)R<sub>6</sub>, -C(NNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>6</sub> 및 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>으로 이루어진 그룹(여기서, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다)으로부터 선택된다]으로부터 선택되고,

[0030]

R<sub>9</sub>는 수소, 알콕시카보닐, 알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노카보닐알킬, 벤질옥시카보닐, 시아노알킬, 디하이드로-3-피리디닐카보닐, 하이드록시, 하이드록시알킬 및 페녹시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

**발명의 실시를 위한 구체적인 내용**

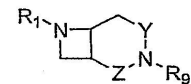
[0031]

본 발명의 한 양태에서, R<sub>1</sub>이 및 로부터 선택되고 A, B, Y, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 1의 화합물이 기재되어 있다.

[0032]

본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 2의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

**화학식 2**



[0033]

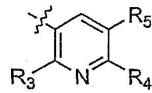
위의 화학식 2에서,

[0035]

Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

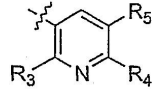
[0036]

또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.



[0037] 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub>이 이고 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

[0038] 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

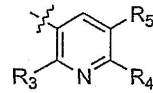


[0039] 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub>이 이고 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

[0040] 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

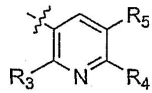
[0041] 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

[0042] 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.



[0043] 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub>이 이고 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

[0044] 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소 및 메틸이



바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 이고 R<sub>3</sub>이 수소 및 할로겐으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로겐 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬닐 및 니트로로부터 선택되는 화학식 2의 화합물이 기재되어 있다.

[0045] 대표적인 화학식 2의 화합물은

[0046] (1R,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0047] (1R,5R)-6-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0048] (시스)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0049] (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0050] (1R,5S)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0051] (1R,5S)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0052] (1S,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0053] (1S,5R)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

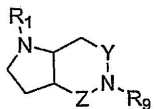
[0054] (1R,5S)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0055] (1S,5R)-6-(5-에틸닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

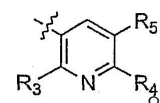
- [0056] (1S,5R)-6-(5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0057] 5-[(1S,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴,
- [0058] (1S,5R)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0059] (1S,5R)-6-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0060] 2-브로모-5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴,
- [0061] (1R,5S)-6-(5-에틸닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0062] 5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴,
- [0063] (시스)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0064] (시스)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0065] (1S,6R)(시스)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0066] (-)(시스)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0067] 5-[(1R,6S)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴,
- [0068] (1S,6R)-5-[3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴,
- [0069] (1R,5S)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0070] (1S,5R)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0071] (시스)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0072] (시스)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0073] (1R,5S)-6-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0074] (1S,5R)-6-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0075] (시스)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0076] (1R,5S)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0077] (1S,5R)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0078] (1S,6R)(시스)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0079] (1R,6S)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0080] (시스)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0081] (1S,6R)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0082] (1R,6S)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0083] (1S,6R)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0084] (1R,6S)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0085] (시스)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0086] (1S,6R)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0087] (1R,6S)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0088] (시스)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0089] (1R,5S)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0090] (1S,5R)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0091] (시스)-6-(5-아지도-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

- [0092] (1R,5S)-6-(5-아지도-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 및
- [0093] (1R,5S)-6-(5-아지도-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0094] 아래의 추가의 대표적인 화학식 2의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:
- [0095] (시스)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0096] (시스)-6-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0097] (시스)-6-(5-플루오로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0098] (시스)-6-(6-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0099] (시스)-6-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0100] (시스)-8-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0101] (시스)-8-(5-플루오로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0102] (시스)-8-(6-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0103] (시스)-8-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0104] (시스)-7-(3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0105] (시스)-7-(6-클로로-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0106] (시스)-7-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0107] (시스)-7-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0108] (시스)-7-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0109] (시스)-7-(5-플루오로-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,
- [0110] (시스)-7-(6-메틸-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 및
- [0111] (시스)-7-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-3,7-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄.
- [0112] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 3의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

**화학식 3**



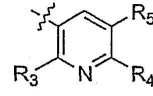
- [0113]
- [0114] 위의 화학식 3에서,
- [0115] Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [0116] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.



- [0117] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub>이 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.
- [0118] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식

3의 화합물이 기재되어 있다.

[0119] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.



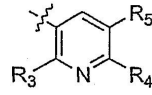
[0120] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.

[0121] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.

[0122] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.

[0123] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.

[0124] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소



및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>이 수소 및 할로젠으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로젠 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬닐 및 니트로로부터 선택되는 화학식 3의 화합물이 기재되어 있다.

[0125] 대표적인 화학식 3의 화합물은

[0126] (1R,5R)-2-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,

[0127] (시스)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0128] (시스)-1-(6-클로로-3-피리디닐)-5-메틸옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0129] (3aR,6aR)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0130] (3aR,6aR)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0131] (3aS,6aS)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0132] (3aS,6aS)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0133] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴,

[0134] (3aS,6aS)-1-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 및

[0135] 5-((3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0136] 아래의 추가의 대표적인 화학식 3의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:

[0137] (시스)-1-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0138] (시스)-1-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0139] (시스)-1-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

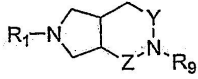
[0140] (시스)-1-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,

[0141] (시스)-1-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 및

[0142] (시스)-1-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤.

[0143] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 4의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

**화학식 4**

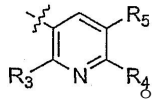


[0144]

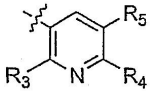
[0145] 위의 화학식 4에서,

[0146] Y, Z, R1 및 R9는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

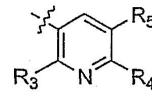
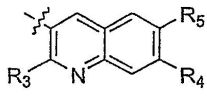
[0147] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R1 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0148] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R1이 이고 R3, R4, R5 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

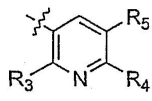
[0149] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH2이고 Z가 공유결합이고 R1 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0150] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH2이고 Z가 공유결합이고 R1이 이고 R3, R4, R5 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0151] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH2이고 R1 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

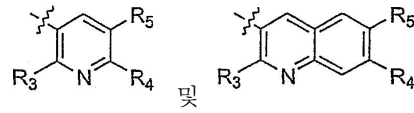
[0152] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH2이고 R1이  및 로부터 선택되고 R3, R4, R5 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0153] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH2CH2이고 Z가 공유결합이고 R1 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0154] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH2CH2이고 Z가 공유결합이고 R1이 이고 R3, R4, R5 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0155] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH2이고 Z가 CH2이고 R1 및 R9가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

[0156] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R9가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소

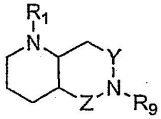


및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>이 수소 또는 할로젠이고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로젠 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬닐 및 니트로로부터 선택되는 화학식 4의 화합물이 기재되어 있다.

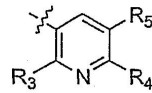
- [0157] 대표적인 화학식 4의 화합물은
- [0158] (시스)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0159] (3aR,6aR)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0160] (3aS,6aS)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0161] (3aR,6aR)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0162] (3aS,6aS)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0163] (3aS,6aS)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0164] (3aR,6aR)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0165] (3aR,6aR)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0166] (3aR,6aR)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0167] (3aS,6aS)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0168] (3aS,6aS)-5-(5-브로모-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0169] (3aS,6aS)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0170] (시스)-2-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0171] (시스)-2-메틸-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0172] (시스)-2-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0173] (시스)-2-(6-클로로-3-피리디닐)-5-메틸옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0174] (시스)-2-(3-퀴놀리닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0175] (시스)-2-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0176] (시스)-2-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0177] (시스)-2-(5-에톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0178] (시스)-2-(5-프로폭시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0179] (시스)-2-(6-클로로-5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0180] (시스)-2-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0181] (시스)-2-[5-(2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0182] (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
- [0183] (시스)-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
- [0184] (시스)-3-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0185] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0186] 5-[(1R,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-3-일]니코티노니트릴,

- [0187] (1R,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0188] (3aR,6aR)-5-(5-에틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0189] (3aR,6aR)-5-(5-브로모-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0190] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)니코티노니트릴,
- [0191] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0192] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모니코티노니트릴,
- [0193] (3aR,6aR)-5-(5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0194] (3aR,6aR)-5-(5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0195] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0196] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0197] (3aR,6aR)-5-(5-에틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0198] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]메탄올,
- [0199] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0200] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]아세트니트릴 및
- [0201] (3aR,6aR)-5-[6-브로모-5-(메톡시메틸)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0202] 아래의 추가의 대표적인 화학식 4의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:
- [0203] (시스)-3-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0204] (시스)-3-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0205] (시스)-3-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0206] (시스)-3-(5-플루오로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0207] (시스)-3-(6-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0208] (시스)-3-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄,
- [0209] (시스)-2-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0210] (시스)-2-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0211] (시스)-2-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0212] (시스)-2-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0213] (시스)-2-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤,
- [0214] (시스)-5-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0215] (시스)-5-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤,
- [0216] (시스)-5-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 및
- [0217] (시스)-5-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤.
- [0218] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 5의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

화학식 5



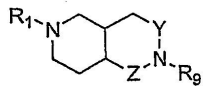
- [0219]
- [0220] 위의 화학식 5에서,
- [0221] Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [0222] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0223] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0224] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0225] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0226] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0227] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0228] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소



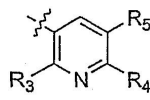
- 및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>이고 R<sub>9</sub>이 수소 및 할로겐으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로겐 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬닐 및 니트로로부터 선택되는 화학식 5의 화합물이 기재되어 있다.
- [0229] 아래의 대표적인 화학식 5의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:
  - [0230] (시스)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0231] (시스)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0232] (시스)-1-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0233] (시스)-1-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0234] (시스)-1-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0235] (시스)-1-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0236] (시스)-1-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0237] (시스)-1-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘,
  - [0238] (시스)-4-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘,
  - [0239] (시스)-4-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘,

- [0240] (시스)-4-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘,
- [0241] (시스)-4-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘,
- [0242] (시스)-4-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘,
- [0243] (시스)-4-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘,
- [0244] (시스)-4-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 및
- [0245] (시스)-4-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘.
- [0246] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 6의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

**화학식 6**



- [0247]
- [0248] 위의 화학식 6에서,
- [0249] Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [0250] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.
- [0251] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.
- [0252] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.
- [0253] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.
- [0254] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.
- [0255] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.
- [0256] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소 및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이

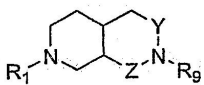


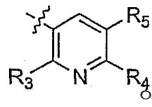
이고 R<sub>3</sub>이 수소 및 할로젠으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로젠 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬닐 및 니트로로부터 선택되는 화학식 6의 화합물이 기재되어 있다.

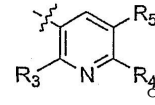
- [0257] 아래의 대표적인 화학식 6의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:
- [0258] (시스)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0259] (시스)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0260] (시스)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,

- [0261] (시스)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0262] (시스)-5-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0263] (시스)-5-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0264] (시스)-5-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0265] (시스)-5-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘,
- [0266] (시스)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0267] (시스)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0268] (시스)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0269] (시스)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0270] (시스)-5-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0271] (시스)-5-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0272] (시스)-5-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘,
- [0273] (시스)-5-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘;
- [0274] (시스)-2-(3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘,
- [0275] (시스)-2-(6-클로로-3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘,
- [0276] (시스)-2-(5,6-디클로로-3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘,
- [0277] (시스)-2-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘,
- [0278] (시스)-2-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘,
- [0279] (시스)-2-(5-플루오로-3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘,
- [0280] (시스)-2-(6-메틸-3-피리디닐)데카하이드로[2,6]나프티리딘 및
- [0281] (시스)-2-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)데카하이드로[2,6]나프티리딘.
- [0282] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 7의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

**화학식 7**



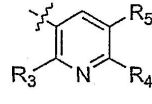
- [0283]
- [0284] 위의 화학식 7에서,
- [0285] Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [0286] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 7의 화합물이 기재되어 있다.
- [0287] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub>이 이고, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 7의 화합물이 기재되어 있다.
- [0288] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 7의 화합물이 기재되어 있다.



[0289] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub>이 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 7의 화합물이 기재되어 있다.

[0290] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 7의 화합물이 기재되어 있다.

[0291] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소



및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>이 수소 및 할로겐으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로겐 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬 및 니트로로부터 선택되는 화학식 7의 화합물이 기재되어 있다.

[0292] 대표적인 화학식 7의 화합물은

[0293] (시스)-3-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0294] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0295] (1R,6S)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0296] (시스)-5-[3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-3-일]니코티노니트릴 및

[0297] (시스)-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0298] 아래의 추가의 대표적인 화학식 7의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:

[0299] (시스)-3-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0300] (시스)-3-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0301] (시스)-3-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0302] (시스)-3-(5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0303] (시스)-3-(6-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0304] (시스)-3-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄,

[0305] (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘,

[0306] (시스)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘,

[0307] (시스)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘,

[0308] (시스)-6-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘,

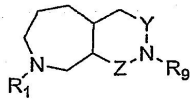
[0309] (시스)-6-(5-플루오로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘,

[0310] (시스)-6-(6-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 및

[0311] (시스)-6-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘.

[0312] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 8의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

화학식 8



[0313]

[0314]

[0315]

[0316]

[0317]

[0318]

[0319]

위의 화학식 8에서,

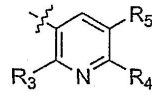
Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 8의 화합물이 기재되어 있다.

본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 8의 화합물이 기재되어 있다.

본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 8의 화합물이 기재되어 있다.

본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소



및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>이 수소 및 할로젠으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로젠 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 시아노알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 하이드록시알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬 및 니트로로부터 선택되는 화학식 8의 화합물이 기재되어 있다.

[0320]

[0321]

[0322]

[0323]

[0324]

[0325]

[0326]

[0327]

[0328]

[0329]

[0330]

[0331]

[0332]

[0333]

[0334]

[0335]

[0336]

아래의 대표적인 화학식 8의 화합물은 공지된 화학적 합성법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학적 합성법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:

(시스)-3-(3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(5-플루오로-3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(6-메틸-3-피리디닐)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-3-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-3,9-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

(시스)-7-(3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀,

(시스)-7-(6-클로로-3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀,

(시스)-7-(5,6-디클로로-3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀,

(시스)-7-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀,

(시스)-7-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀,

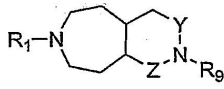
(시스)-7-(5-플루오로-3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀,

(시스)-7-(6-메틸-3-피리디닐)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀 및

(시스)-7-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)데카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀.

[0337] 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 9의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭이 기재되어 있다.

**화학식 9**



[0338]

[0339] 위의 화학식 9에서,

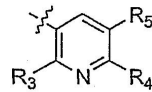
[0340] Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0341] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 9의 화합물이 기재되어 있다.

[0342] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 CH<sub>2</sub>이고 Z가 공유결합이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 9의 화합물이 기재되어 있다.

[0343] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y가 공유결합이고 Z가 CH<sub>2</sub>이고 R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>가 화학식 1에서 정의한 바와 같은 화학식 9의 화합물이 기재되어 있다.

[0344] 본 발명의 또 다른 양태에서, Y 및 Z가 화학식 1에서 정의한 바와 같고 R<sub>9</sub>가 수소 및 저급 알킬(여기서, 수소



및 메틸이 바람직하다)로부터 선택되고 R<sub>1</sub>이 R<sub>3</sub>이고 R<sub>3</sub>이 수소 및 할로젠으로부터 선택되고 R<sub>4</sub>가 수소, 할로젠 및 저급 알킬로부터 선택되고 R<sub>5</sub>가 수소, 시아노, 할로알콕시, 할로알킬, 할로젠, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬, 저급 알킬 및 니트로로부터 선택되는 화학식 9의 화합물이 기재되어 있다.

[0345] 아래의 대표적인 화학식 9의 화합물은 공지된 화학법을 사용하거나 본원에 기재된 반응식 및 실시예에 기재된 화학법을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에 의해 제조될 수 있다:

[0346] (시스)-4-(3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0347] (시스)-4-(6-클로로-3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0348] (시스)-4-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0349] (시스)-4-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0350] (시스)-4-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0351] (시스)-4-(5-플루오로-3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0352] (시스)-4-(6-메틸-3-피리디닐)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0353] (시스)-4-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)-4,8-디아자비사이클로[5.2.0]노난,

[0354] (시스)-6-(3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀,

[0355] (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀,

[0356] (시스)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀,

[0357] (시스)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀,

[0358] (시스)-6-(6-클로로-5-플루오로-3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀,

[0359] (시스)-6-(5-플루오로-3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀,

[0360] (시스)-6-(6-메틸-3-피리디닐)테카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀 및

- [0361] (시스)-6-(푸로[3,2-b]피리딘-6-일)데카하이드로피롤로[2,3-d]아제핀.
- [0362] 화학식 1 내지 IX의 화합물은 시스 또는 트랜스 배열로 존재할 수 있다.
- [0363] 본 발명의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0364] 본 발명의 또 다른 양태는 신경 전달 물질 방출의 선택적 조절을 필요로 하는 포유 동물에게 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 포유동물의 신경 전달 물질 방출의 선택적 조절방법에 관한 것이다.
- [0365] 본 발명의 또 다른 양태는 알츠하이머병, 파킨슨병, 기억 장애, 투렛 증후군, 수면 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 신경 변성, 염증, 신경 보호, 근위축성 측삭 경화증, 불안증, 우울증, 조증, 정신분열증, 식욕 감퇴 및 기타 식이 장애, AIDS-유도 치매, 간질, 요실금, 크론병, 편두통, 생리전 증후군, 발기 부전, 물질 남용, 흡연 금단 및 염증성 대장 증후군과 같은 질환의 치료를 필요로 하는 숙주 포유 동물에게 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물을 투여함을 포함하여, 숙주 포유 동물의 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0366] 본 발명의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하여, 포유 동물의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0367] 본 발명의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물을 아편양제제 및 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하여, 포유 동물의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0368] 본 발명의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물을 비스테로이드성 소염제 및 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하여, 포유 동물의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0369] 본 발명의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물을 트리사이클릭 항우울제 및 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하여, 포유 동물의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0370] 본 발명의 또 다른 양태는 치료학적 유효량의 화학식 1의 화합물을 항경련제, 예를 들어, 가바펜틴 또는 프레가발린, 및 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하여, 포유 동물의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0371] 용어의 정의
- [0372] 본 명세서 및 청구의 범위에 사용된 다음의 용어는 다음의 의미를 갖는다.
- [0373] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 2개의 수소의 제거에 의해 형성된 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는, 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 6의 직쇄 또는 측쇄, 바람직하게는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 알케닐의 대표적인 예는 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐, 2-메틸-1-헵테닐 및 3-데세닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0374] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 옥시 잔기를 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 2-프로톡시, 부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0375] 본원에 사용된 용어 "알콕시알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 또 다른 알콕시 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 그룹을 의미한다. 알콕시알콕시의 대표적인 예는 3급-부톡시메톡시, 2-에톡시에톡시, 2-메톡시에톡시 및 메톡시메톡시를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0376] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 그룹을 의미한다. 알콕시알킬의 대표적인 예는 3급-부톡시메틸, 2-에톡시에틸, 2-메톡시에틸 및 메톡시메틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0377] 본원에 사용된 용어 "알콕시카보닐"은 본원에 정의된 바와 같은 카보닐 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 그룹을 의미한다. 알콕시카보닐의 대표적인 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 및 3급-부톡시카보닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0378] 본원에 사용된 용어 "알콕시카보닐알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시카보닐 그룹을 의미한다. 알콕시카보닐알킬의 대표적인 예는 3-메톡시카보닐프로필, 4-에톡시카보닐부틸 및 2-3급-부톡시카보닐에틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

- [0379] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄, 바람직하게는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 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-데실을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0380] 본원에 사용된 용어 "알킬카보닐"은 본원에 정의된 바와 같은 카보닐 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미한다. 알킬카보닐의 대표적인 예는 아세틸, 1-옥소프로필, 2,2-디메틸-1-옥소프로필, 1-옥소부틸 및 1-옥소펜틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0381] 본원에 사용된 용어 "알킬카보닐옥시"는 본원에 정의된 바와 같은 옥시 잔기를 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알킬카보닐 그룹을 의미한다. 알킬카보닐옥시의 대표적인 예는 아세틸옥시, 에틸카보닐옥시 및 3급-부틸카보닐옥시를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0382] 본원에 사용된 용어 "알킬티오"는 본원에 정의된 바와 같은 티오 잔기를 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미한다. 알킬티오의 대표적인 예는 메틸설파닐, 에틸설파닐, 3급-부틸설파닐 및 헥실설파닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0383] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 6의 직쇄 또는 측쇄, 바람직하게는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 알키닐의 대표적인 예는 아세틸레닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 1-부티닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0384] 본원에 사용된 용어 "아미노"는  $-NR_{20}R_{21}$  그룹(여기서,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로 수소, 본원에서 정의한 바와 같은 알킬 및 알킬카보닐로부터 선택된다)을 의미한다. 아미노의 대표적인 예는 아세틸아미노, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노 및 메틸카보닐아미노를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0385] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 아미노 그룹을 의미한다. 아미노알킬의 대표적인 예는 아미노메틸, (메틸아미노)메틸, 2-아미노에틸 및 (디메틸아미노)메틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0386] 본원에 사용된 용어 "아미노카보닐"은 본원에 정의된 바와 같은 카보닐 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 아미노 그룹을 의미한다. 아미노카보닐의 대표적인 예는 아미노카보닐, 디메틸아미노카보닐, 메틸아미노카보닐 및 에틸아미노카보닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0387] 본원에 사용된 용어 "아미노카보닐알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 아미노카보닐 그룹을 의미한다. 아미노카보닐알킬의 대표적인 예는 2-아미노-2-옥소에틸, 2-(메틸아미노)-2-옥소에틸, 4-아미노-4-옥소부틸 및 4-(디메틸아미노)-4-옥소부틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0388] 본원에 사용된 용어 "아미노설포닐"은 본원에 정의된 바와 같은 설포닐 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 아미노 그룹을 의미한다. 아미노설포닐의 대표적인 예는 아미노설포닐, 디메틸아미노설포닐, 메틸아미노설포닐 및 에틸아미노설포닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0389] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 모노사이클릭-환 시스템 또는 하나 이상이 방향족인 융합된 비사이클릭-환 시스템을 의미한다. 아릴의 대표적인 예는 아줄레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0390] 본 발명의 아릴 그룹은 알케닐, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬티오, 알키닐, 아미노, 아미노설포닐, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포르밀, 포르밀알킬, 할로겐, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 머캅토 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환될 수 있다.
- [0391] 본원에 사용된 용어 "카보닐"은  $-C(O)-$  그룹을 의미한다.
- [0392] 본원에 사용된 용어 "카복시"는  $-CO_2H$  그룹을 의미한다.
- [0393] 본원에 사용된 용어 "카복시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 카복시 그룹을 의미한다. 카복시알킬의 대표적인 예는 카복시메틸, 2-카복시에틸 및 3-카복시프로필을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

- [0394] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN 그룹을 의미한다.
- [0395] 본원에 사용된 용어 "시아노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 시아노 그룹을 의미한다. 시아노알킬의 대표적인 예는 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 3-시아노프로필을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0396] 본원에 사용된 용어 "포르밀"은 -C(O)H 그룹을 의미한다.
- [0397] 본원에 사용된 용어 "포르밀알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 포르밀 그룹을 의미한다. 포르밀알킬의 대표적인 예는 포르밀메틸 및 2-포르밀에틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0398] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 -Cl, -Br, -I 또는 -F를 의미한다.
- [0399] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로겐을 의미한다. 할로알콕시의 대표적인 예는 클로로메톡시, 2-플루오로에톡시, 트리플루오로메톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0400] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로겐을 의미한다. 할로알킬의 대표적인 예는 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0401] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 모노사이클릭 환 시스템은, 예를 들면, 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 함유하는 임의의 3 또는 4원 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5, 6 또는 7원 환이다. 5원 환은 0 내지 2개의 이중결합을 갖고 6원 환 및 7원 환은 0 내지 3개의 이중결합을 갖는다. 모노사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는 아제티딘, 아제피딘, 아지리딘, 디아제피딘, 1,3-디옥솔라닌, 디옥사닌, 디티아닌, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴린 설펜), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 트리티아닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 비사이클릭 환 시스템은, 예를 들면, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 그룹 또는 다른 모노사이클릭 환 시스템에 융합된 임의의 상기 모노사이클릭 환 시스템이다. 비사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는, 예를 들면, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조디옥시닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 피라노피리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오피라노피리디닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 트리사이클릭 환 시스템은, 예를 들면, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 그룹, 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 그룹 또는 모노사이클릭 환 시스템에 융합된 임의의 상기 비사이클릭 환 시스템이다. 트리사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는 아크리디닐, 카바졸릴, 카볼리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 나프토푸라닐, 나프토티오펜, 옥산트레닐, 페나지닐, 페녹사티에닐, 페녹사지닐, 페녹사티아지닐, 티안트레닐, 티오크산테닐 및 크산테닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0402] 본 발명의 헤테로사이클은 알케닐, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬티오, 알킬닐, 아미노, 아미노설포닐, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포르밀, 포르밀알킬, 할로겐, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 머캅토 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환될 수 있다.
- [0403] 본원에 사용된 용어 "하이드록시"는 -OH를 의미한다.
- [0404] 본원에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어

있는 본원에 정의된 바와 같은 하이드록시 그룹을 의미한다. 하이드록시알킬의 대표적인 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필 및 2-에틸-4-하이드록시헥실을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.

- [0405] 본원에 사용된 용어 "저급 알케닐"은 본원에 정의된 바와 같은 알케닐의 서브 그룹이며, 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 그룹을 의미한다. 저급 알케닐의 대표적인 예는 에테닐, 비닐, 알릴, 1-프로페닐 및 3-부테닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0406] 본원에 사용된 용어 "저급 알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시의 서브 그룹이며, 본원에 정의된 바와 같은 옥시 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 그룹을 의미한다. 저급 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시 및 3급-부톡시를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0407] 본원에 사용된 용어 "저급 알콕시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알콕시알킬의 서브 그룹이며, 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알콕시 그룹을 의미한다. 저급 알콕시알킬의 대표적인 예는 메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 2-프로폭시에틸, 부톡시메틸 및 3급-부톡시메틸을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0408] 본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬의 서브 그룹이며, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 그룹을 의미한다. 저급 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸이다.
- [0409] 본원에 사용된 용어 "저급 알키닐"은 본원에 정의된 바와 같은 알키닐의 서브 그룹이며, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 그룹을 의미한다. 저급 알키닐의 대표적인 예는 아세틸레닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 및 3-부티닐을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0410] 본원에 사용된 용어 "머캅토"는 -SH 그룹을 의미한다.
- [0411] 본원에 사용된 용어 "머캅토알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 머캅토 그룹을 의미한다. 머캅토알킬의 대표적인 예는 설파닐메틸, 2-설파닐에틸 및 3-설파닐프로필을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0412] 본원에 사용된 용어 "질소 보호 그룹" 또는 "N-보호 그룹"은 합성 공정 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 아미노 그룹을 보호하도록 한 그룹을 의미한다. 질소 보호 그룹은 카바메이트, 아마이드, N-벤질 유도체 및 이민 유도체를 포함한다. 바람직한 질소 보호 그룹은 아세틸, 벤조일, 벤질, 벤질옥시카보닐(Cbz), 포르밀, 페닐설폰, 피발로일, 3급-부톡시카보닐(Boc), 트리플루오로아세틸 및 트리페닐메틸(트리틸)이다. 통상적으로 사용되는 N-보호그룹은 문헌에 기재되어 있다[참조: T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York(1999)].
- [0413] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 그룹을 의미한다.
- [0414] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O 잔기를 의미한다.
- [0415] 본원에 사용된 용어 "옥시"는 -O- 잔기를 의미한다.
- [0416] 본원에 사용된 용어 "설폰닐"은 -SO<sub>2</sub>- 그룹을 의미한다.
- [0417] 본원에 사용된 용어 "티오"는 -S- 잔기를 의미한다.
- [0418] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성체로서 존재할 수 있다. 입체이성체는 키랄 탄소원자 주위의 치환체 배열에 따라 "R" 또는 "S"로서 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "R" 및 "S"는 문헌에 정의되어 있는 배열이다[참조: IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30]. 특히, 화학식 1에 나타나 있는 2개의 브릿지헤드 탄소원자에서의 입체화학은, 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 독립적으로 시스 또는 트랜스 배열을 나타내는 (R) 또는 (S)일 수 있다.
- [0419] 본 발명은 각종 입체이성체 및 이들의 혼합물을 고려하며 이들은 구체적으로 본 발명의 범위 내에 포함된다. 입체이성체는 에난티오머, 부분 입체이성체, 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 각각의 입체이성체는 비대칭 또는 키랄 중심을 포함하는 시판 출발 물질로부터 합성에 의해 제조하거나 라세미 혼합물을 제조한 후 당해 분야의 일반적인 숙련자들에게 익히 공지된 분할방법에 의해 제조할 수 있

다. 당해 분할방법으로는, 예를 들면, (1) 에난티오머 혼합물을 키랄 보조제에 부착시킨 후, 수득된 부분입체 이성체 혼합물을 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 분리한 다음, 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물을 유리시키는 방법 또는 (2) 광학적 에난티오머 혼합물을 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서 직접 분리시키는 방법을 들 수 있다.

[0420] 본 발명의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약제학적으로 허용되는 염 형태로 사용할 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 적절한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하며, 합리적인 이점/위험 비율로 균형을 이루는 염을 의미한다.

[0421] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 버지(S.M. Berge) 등은 문헌[참조: J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 이하 참조]에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기재하였다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일 반응계 내에서 제조하거나 별도로 유리 염기 관능기를 적합한 유기산과 반응시켜 제조할 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이소티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 팔미토에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카보네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트를 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 또한, 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 페네틸 브로마이드 등과 같은 제제를 사용하여 염기성 질소 함유 그룹을 4급화할 수 있다. 이렇게 하여 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물을 수득한다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 형성시키는 데 사용될 수 있는 산의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 유기산, 예를 들면, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 4-메틸벤젠설포산, 석신산 및 시트르산을 포함한다.

[0422] 염기성 부가 염은 카복실산 함유 잔기를 적합한 염기, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 반응시키거나 암모니아 또는 1급, 2급 또는 3급 유기 아민과 반응시켜 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일 반응계 내에서 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속을 기본으로 하는 양이온, 예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등, 및 무독성 4급 암모니아 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민 등을 포함하는 아민 양이온을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아니다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등을 포함한다.

[0423] 시험관내 데이터

[0424] 니코틴계 아세틸콜린 수용체 결합능의 측정

[0425] 아래에 기재된 바와 같이 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 시험관내 검정을 수행한 결과, 당해 화합물은 수용체에 대한 유효한 결합제인 것으로 밝혀졌다. 리간드의 니코틴계 아세틸콜린 채널 수용체 결합능 측정을 위한 시험관내 프로토콜은 아래와 같이 측정한다.

[0426] 뉴런성 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 대한 [<sup>3</sup>H]-시티신([<sup>3</sup>H]-CYT)의 결합은 전체 래트 뇌로부터의 조(crude) 시냅스 막 제제를 사용하여 수행한다[참조: Pabreza et al., Molecular Pharmacol., 1990, 39:9]. 세척된 막을 -80℃에서 저장한 후 사용한다. 동결된 분획을 서서히 해동시키고 20용적의 완충액(NaCl 120mM, KCl 5mM, MgCl<sub>2</sub> 2mM, CaCl<sub>2</sub> 2mM 및 Tris-Cl 50mM 함유, 4℃에서의 pH 7.4)에 재현탁시킨다. 20,000×g에서 15분 동안 원심분리한 후, 펠렛을 30용적의 완충액에 재현탁시킨다.

[0427] 시험 화합물을 물에 용해시켜 10mM 원액을 제조한다. 이어서, 각 용액을 (위에 기재된 바와 같은) 완충액으로 희석(1:100)시키고 추가로 7회의 일련의 로그(log) 희석을 통해 취하여 10<sup>-5</sup> 내지 10<sup>-11</sup>M의 시험 용액을

제조한다.

[0428] 균등질(125 내지 150 $\mu$ g의 단백질을 함유함)을 최종 용적 500 $\mu$ l 중 위에 기재된 바와 같은 농도 범위의 시험 화합물 및 [<sup>3</sup>H]-CYT(1.25nM)를 함유하는 3개의 튜브에 첨가한다. 샘플을 4 $^{\circ}$ C에서 60분 동안 배양한 후, 빙냉 완충액 3 $\times$ 4ml를 사용하여, 0.5% 폴리에틸렌이민 중에 예비침지시킨 왓만(Whatman) GF/B 여과기를 통해 신속하게 여과한다. 여과기를 에컬럼(Ecolume<sup>R</sup>)(ICN) 4ml 중에서 계수한다. 비특이적 결합을 10 $\mu$ M의 (-)-니코틴의 존재하에 측정하고 그 값을 총 결합물(%)로서 나타낸다. IC<sub>50</sub> 값을 RS-1(BBN) 비선형 최소 자승 곡선-피팅 프로그램으로 측정하고 IC<sub>50</sub> 값을 Cheng and Prusoff의 보정식(Cheng and Prusoff correction)( $K_i = IC_{50} / (1 + [리간드] / 리간드의 K_d)$ )을 사용하여  $K_i$  값으로 변환시킨다.

[0429] 결과를 표 1에 상세하게 기재하였다.

**표 1a**

결합 데이터

실시예 번호	평균 $K_i$ (nM)
1	0.12
2	26
3	0.20
4	36
5	1.7
6	0.75
7	0.08
8	0.04

[0430]

표 1b

9	0.04
10	0.03
11	0.04
12	0.05
13	1.5
14	1.1
15	6.3
16	23
17	31
18	154
19	576
20	122
22	11
23	4.1
24	0.16
25	1.4
26	0.62
27	0.10
28	0.34
29	0.35
30	2.9
31	14
32	5.3
33	0.02
35	0.13
36	0.17
37	1.2
38	0.16
39	0.54
40	6.2
41	1.9

[0431]

표 1c

42	0.03
43	0.30
44	0.23
45	0.88
46	0.73
47	0.80
48	0.10
49	0.02
50	0.51
51	0.12
52	1.3
53	3.1
54	1.3
55	0.72
56	0.62
57	1.2
58	0.53
59	0.35
60	0.11
61	2.5
62	0.10
63	0.56
64	1.1
65	3.1
66	0.26
67	1.0
68	0.61
69	3.2
70	0.86
71	1.5
72	0.60

[0432]

표 1d

73	24
74	3.2
75	6.9
76	0.28
77	19
78	25
79	0.12
80	0.17
81	11
82	363
83	97
84	2.4
85	0.27
86	0.75
87	0.20
88	0.56
89	0.24
90	0.04
91	1.1
92	0.12
93	0.30
94	0.12
95	0.12
96	1.9

[0433]

[0434]

생체내 데이터

[0435]

마우스 가열판 모델에서 진통제로서의 니코틴계 아세틸콜린 수용체 리간드의 효능 측정

[0436]

생체내 프로토콜을 사용하여 마우스 가열판 모델에서 진통제로서의 니코틴계 아세틸콜린 수용체 리간드의 효능을 측정한다.

[0437]

개별적인 그룹의 마우스(n=8/그룹)를 각각의 투여 그룹으로 사용한다. 모든 약물을 복강내 투여 경로로 투여한다. 시험 약물을 물에 용해시켜 6.2mM의 원액을 제조한다. 동물에게 당해 용액(10ml/체중 kg)을 62 μmol/kg의 투여량으로 투여한다. 반-로그(half-log) 증가로 일련의 원액의 희석액을 제조한 후 유사하게 더 낮은 투여량을 투여한다. 동물에게 30분 동안 투여한 후 가열판 내에서 시험한다. 사용한 가열판은 자동 진통 모니터[모델 #AHP16AN, 미국 오하이오주 콜롬부스 소재의 옴니테크 일렉트로닉스 인코포레이티드(Omnitech Electronics, Inc.)]이다. 가열판 온도는 55℃에서 유지하고 차단 시간은 180초이다. 열번쩍 점프까지의 잠복(latency)을 의존적 척도로서 기록한다. 대조군에 대한 열번쩍 점프 잠복의 증가를 효과로서 간주한다.

[0438]

표 2는 시험한 투여량 중, 본 발명의 화합물에 대해 위에서 정의한 바와 같은 상당한 효과가 관찰되는 최소 유효 투여량(MED)을 나타낸다. 당해 데이터에 의하면 본 발명의 선택된 화합물은 1.9 내지 62 μmol/kg의 투여량 범위에서 상당한 통각억제 효과를 나타낸다.

표 2

마우스 가열판 데이터

실시예 번호	(MED) μmol/kg
1	19
3	6.2
7	19
8	6.2
9	19
10	6.2
11	6.2
12	62
13	6.2
14	1.9
15	19
22	19
23	62
24	6.2
26	19
27	1.9
28	6.2
29	19
33	1.9

[0439]

[0440] 포르말린 시험에서 진통제로서의 니코틴계 아세틸콜린 수용체 리간드의 효능 측정

[0441] 진통제로서의 니코틴계 아세틸콜린 수용체 리간드의 효능을 측정하는 데 사용된 또 다른 생체내 프로토콜은 포르말린 시험이다.

[0442] 체중 200 내지 400g의 수컷 스프라그-다울리 래트[미국 미시건주 포티지 소재의 찰스 리버(Charles River) 공급]를 모든 시험에서 사용한다. 20분 동안의 개별적인 우리(cage)에 대한 환경 적응 시간 후, 5% 포르말린 용액 50μl를 한쪽 뒷발등에 피하 주사한 후, 래트를 거울관 위쪽에 걸린 투명한 관찰 우리에 다시 넣는다. 래트를 60분 동안 지속적으로 관찰하거나 포르말린 시험 제1 단계 및 제2 단계에 상응하는 시간 동안 관찰한다. 포르말린 시험 제1 단계는 포르말린 주사 직후부터 포르말린을 주사한 지 10분 후까지의 시간으로서 정의한다 (즉 포르말린 주사 후 0 내지 10분). 제2 단계는 포르말린을 주사한 지 30분부터 50분까지의 20분 동안의 시간으로서 정의한다. 연구자는 매 1분 간격으로 15초 관찰 시간 동안 각각의 동물을 관찰함으로써 당해 기간 동안 4마리 동물의 주사한 발에서의 방어 행동(nocifensive behavior)을 기록하였다. 기록된 방어 행동은 주사한 발을 움추리거나 차거나 무는 행동을 포함한다. 투여-반응 연구에서 시험 화합물(또는 식염수)은 포르말린 주사 5분 전에 복강내 투여한다.

[0443] 표 3은 통계학적으로 유의한 효과가 나타나는 본 발명의 화합물의 최소 유효 투여량(MED)을 나타낸다. 당해 데이터에 의하면 본 발명의 선택된 화합물은 0.19 내지 19 μmol/kg 미만의 투여량 범위에서 항침해(antinoiceptive) 효과를 나타낸다.

표 3a

포르말린 시험 데이터

실시예 번호	(MED) μmol/kg
1	0.62
7	6.2
10	1.9
13	0.62
14	0.62
15	>6.2
22	1.9
23	0.62
24	6.2
28	1.9
29	6.2
33	0.62
35	1.9
36	6.2
37	6.2
38	>6.2
40	1.9
41	>1.9
43	6.2
44	6.2
45	0.62
46	0.62
47	1.9
48	0.19
50	6.2
51	0.62
52	19

[0444]

표 3b

53	>19
54	1.9
55	>19
56	1.9
57	6.2
58	1.9
60	0.62
62	0.19
63	>19
64	>19
65	>19
67	19
68	>19
69	>19
70	>19
71	>19
72	>19
74	1.9
76	1.9
85	>19
86	>19
87	6.2

[0445]

[0446]

표 1, 2 및 3의 데이터는 본 발명의 화합물이 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 결합하며 통증 치료에 유용함을 입증한다. 또한, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병, 파킨슨병, 기억 장애, 투렛 증후군, 수면 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 신경 퇴화, 염증, 신경 방어, 근위축성 측삭 경화증, 불안증, 우울증, 조증, 정신분열증, 식욕 감퇴 및 기타 식이 장애, AIDS-유도된 치매, 간질, 요실금, 크론병, 편두통, PMS, 발기 부전, 물질 남용, 흡연 금단 및 염증성 장 증후군과 같은 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 의해 영향을 받는 추가의 질환을 개선 또는 예방하는 데 유용하다.

[0447]

본 발명의 화합물의 국소 투여용 투여 형태는 산제, 분무제, 연고제 및 흡입제를 포함한다. 멸균 조건하에 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 필요한 보존제, 완충액 또는 추진제와 혼합한다. 안과용 제형, 안용 연고제, 산제 및 액제도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주한다.

[0448]

본 발명의 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여 수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 바람직한 치료학적 반응을 일으키는 데 효과적인 활성 화합물(들)의 양을 얻을 수 있도록 변경할 수 있다. 선택된 투여 수준은 특정 화합물, 투여 경로, 치료받을 상태의 중증도 및 치료할 환자의 상태 및 과거 병력에 따라 달라진다. 그러나, 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 양보다 더 낮은 수준에서 화합물의 투여를 시작하고 투여량을 점차 증가시켜 목적하는 효과를 달성하는 것이 당해 분야의 숙련가들에게 공지되어 있다.

[0449]

치료학적 유효량의 본 발명의 화합물이 상기 치료 또는 다른 치료에서 사용되는 경우, 이는 순수한 형태로 사용되거나, 또는 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 프로드럭 형태가 존재하는 경우, 이들 형태로 사용할 수 있다. 또는, 당해 화합물은 당해 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 함유하는 약제학적 조성물로서 투여할 수 있다. "치료학적 유효량"의 본 발명의 화합물이라는 표현은 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이점/위험 비율에서, 질환을 치료하기에 충분한 양의 화합물을 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 적합한 의학적 판단 범위 내에서 주치의가 결정할 것으로 생각한다. 특정 환자에 대한 특정 치료학적 유효 투여량 수준은 각종 요인, 예를 들면, 치료할 질환 및 질환의 중증도; 사용한 특정 화합물의 활성; 사용한 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이법; 사용한 특정 화합물의 투여 횟수, 투여 경로 및 배출률; 치료 기간; 사용한 특정 화합물과 배합하여 또는 동시

에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 익히 공지된 유사 요인에 따라 달라진다. 예를 들면, 목적인 치료 효과를 달성하는 데 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 당해 화합물의 투여를 시작하고 투여량을 점차 증가시켜 목적하는 효과를 달성하는 것은 당해 분야의 숙련자들에게 익히 공지되어 있다.

- [0450] 사람 또는 하등 동물에게 투여되는 본 발명의 화합물의 총 1일 투여량은 약 0.001 내지 약 1000mg/kg/일(day)일 수 있다. 경구 투여의 경우, 더욱 바람직한 투여량은 약 0.001 내지 약 5mg/kg/일(day)일 수 있다. 경우에 따라, 효과적인 1일 투여량을 투여 목적을 위해 다중 투여량으로 분할할 수 있고, 그 결과 단일 투여 조성물은 1일 투여량을 구성하기 위해 상기 양 또는 이의 분할량을 함유할 수 있다.
- [0451] 또한, 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 고체형 또는 액체형의 경구 투여용, 비경구 주사용 또는 직장내 투여용으로 구체적으로 제형화할 수 있다.
- [0452] 본 발명의 약제학적 조성물은 사람 및 다른 포유 동물에게 경구 투여, 직장내 투여, 비경구 투여, 분비액 저장기 투여(intracisternally), 질내 투여, 복강내 투여, 국소 투여(산제, 연고제 또는 점적제로서), 구강 투여하거나, 경구 또는 비강 분무제로서 투여할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구적으로"는 정맥내, 근육내, 복강내, 분비액 저장기내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 의미한다.
- [0453] 비경구 주사를 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 사용 직전 멸균 주사액 또는 분산액 중으로의 재구성을 위해 사용되는 멸균 산제 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일(예: 올리브유), 주사용 유기 에스테르(예: 에틸올레에이트) 및 적합한 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 유동성은, 예를 들면, 피복제, 예를 들면, 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우, 필요한 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다.
- [0454] 또한, 당해 조성물은 조제, 예를 들면, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 억제제는 각종 항생제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시켜 보장할 수 있다. 또한, 등장제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 흡수를 연장시키는 것은 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시켜 달성할 수 있다.
- [0455] 특정 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이는 물에 대한 용해성이 불량한 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 따라 달라지며, 용해 속도는 또한 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 또는, 비경구 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클 중에 약물을 용해시키거나 현탁시켜 달성한다.
- [0456] 주사 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 약물의 미세 캡슐(microencapsule) 매트릭스를 형성시켜 제조한다. 중합체에 대한 약물의 비율 및 사용한 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 또한, 주사 가능한 데포 제형은 제조직과 혼화성인 미세 에멀젼 또는 리포솜 중에 약물을 봉입시켜 제조한다.
- [0457] 주사 가능한 제형은, 예를 들면, 세균-보유 여과기를 통해 여과하거나, 사용 직전 멸균수 또는 다른 주사 가능한 멸균 배지 중에 용해시키거나 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시켜 멸균시킬 수 있다.
- [0458] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 당해 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산; (b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; (c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤; (d) 봉해제, 예를 들면, 한천, 탄산칼슘, 감자 전분, 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (e) 용액 지연제, 예를 들면, 파라핀; (f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물; (g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토 및 (i) 윤활제, 예를 들면, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 혼합할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우,

투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

- [0459] 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이 락토스 또는 유당과 같은 부형제 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0460] 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 피복제 및 셸(shell), 예를 들면, 장용피 및 약제학적 제형 분야에서 익히 공지되어 있는 다른 피복제를 사용하여 제조할 수 있다. 이들은 유백제를 임의로 함유할 수 있고, 바람직하게는 임의로 지연된 방식으로 특정 부위의 장관에서 활성 성분(들) 만을 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용할 수 있는 매립(embedding) 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0461] 또한, 활성 화합물은, 경우에 따라 하나 이상의 상기 부형제를 포함하는, 미세 캡슐화 형태일 수 있다.
- [0462] 경구 투여용 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 유제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0463] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미료, 풍미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0464] 현탁액은, 활성 화합물 이외에, 현탁제, 예를 들면, 에톡시화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로즈, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천, 트라가칸트 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0465] 직장 투여 또는 질내 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을, 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질 공간에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스와 같은 적합한 무자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.
- [0466] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 형태로 투여할 수 있다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도된다. 리포솜은 수성 매질 중에 분산된 단층 또는 다층의 수화된 액정으로부터 형성된다. 리포솜을 형성시킬 수 있는 생리학적으로 허용되고 대사 가능한 임의의 무독성 액체를 사용할 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외에, 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 개별적으로 또는 함께 사용되는 천연 및 합성 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)이다.
- [0467] 리포솜을 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다[참조: Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 이하 참조].
- [0468] 포유 동물에게 투여된 상이한 화합물의 생체내 전환에 의해 형성되는 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함시키고자 한다.
- [0469] 본 발명의 화합물은 반수화물과 같은 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태 뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 특히 물 및 에탄올로 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위한 비용매화된 형태와 동등하다.
- [0470] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 프로드럭" 또는 "프로드럭"은 적절한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하며, 합리적인 이점/위험 비율로 균형을 이루고, 이들의 목적하는 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드럭을 나타낸다. 본 발명의 프로드럭은, 예를 들면, 혈액 중의 가수분해에 의해 생체내에서 신속하게 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다. 전반적인 논의가 문헌에 기재되어 있다[참조: T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987)].
- [0471] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 에스테르" 또는 "에스테르"는 생체내에서 가수분해되고, 인체에서 즉시 분해되어 모 화합물 또는 이의 염을 잔존시키는 것들을 포함하는 본 발명의 화합물의 에스테르를 의미한다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 무독성 에스테르의 예는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 에스테르 및 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알

킬 에스테르를 포함하고, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 에스테르가 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0472] 본 발명의 화합물은 중추 신경계를 통해 매개되는 질환에 대한 활성을 나타낼 수 있다. 문헌에 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 의해 영향을 받는 각종 질환이 기재되어 있다[참조: 1) Williams, M.; Arneric, S.P.: Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine. Exp. Opin. Invest. Drugs(1996)5(8): 1035-1045; 2) Arneric, S. P.; Sullivan, J.P.; Williams, W.: Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ(Eds.), Raven Press, New York(1995): 95-109; 3) Arneric, S.P.; Holladay, M.W.; Sullivan, J.P.: Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. Exp. Opin. Invest. Drugs(1996)5(1): 79-100; 4) Lindstrom, J.: Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease. Molecular Neurobiology(1997)15: 193-222; and 5) Lloyd, GK; Menzaghi, F; Bontempi B; Suto, C; Siegel, R; Akong, M; Stauderman, K; Velicelebi, G; Johnson, E; Harpold, M M; Rao, T S; Sacaan, A I; Chavez-Noriega, L E; Washburn, M S; Vernier, J M; Cosford, N D P; McDonald, L A: The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents. Life Sciences(1998)62(17/18): 1601-1606]. 이들 질환은 그 중에서도 통증(참고문헌 1 및 2), 알츠하이머병(참고문헌 1 내지 5), 파킨슨병(참고문헌 1, 4 및 5), 기억 장애, 투렛 증후군(참고문헌 1, 2 및 4), 수면 장애(참고문헌 1), 주의력 결핍 과잉활동 장애(ADHD)(참고문헌 1 및 3), 신경 변성, 염증, 신경 보호(참고문헌 2 및 3), 근위축성 측삭 경화증, 불안증(참고문헌 1, 2 및 3), 우울증(참고문헌 2), 조증(mania), 정신분열증(참고문헌 1, 2 및 4), 식욕 감퇴 및 기타 식이 장애, AIDS-유도 치매, 간질(참고문헌 1, 2 및 4), 요실금(참고문헌 1), 크론병(Crohn's disease), 편두통, PMS, 발기 부전증, 물질 남용, 흡연 금단증(참고문헌 1 및 2) 및 염증성 장 증후군(참고문헌 1 및 4)을 포함하지만, 이로써 제한되는 것은 아니다.

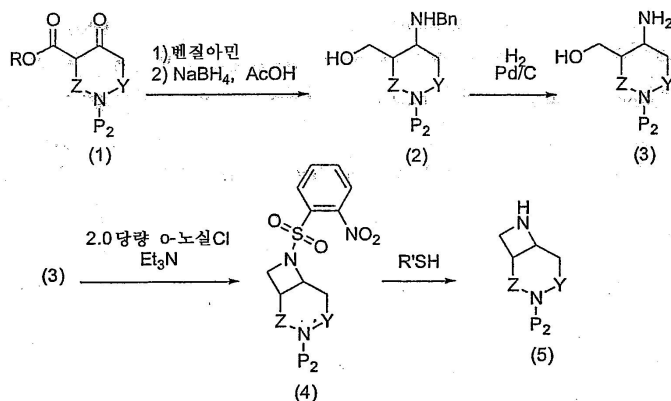
[0473] 약어

[0474] 아래의 반응식 및 실시예의 기재에 사용된 약어는 다음과 같다: Ac는 아세틸; AcOH는 아세트산; BINAP는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸; Boc는 3급-부톡시카보닐; (Boc)<sub>2</sub>O는 디-3급-부틸 디카보네이트; dba는 디벤질리덴아세톤; DMF는 N,N-디메틸포름아미드; dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; EtOAc는 에틸 아세테이트; Et<sub>2</sub>O는 디에틸 에테르; EtOH는 에탄올; eq는 당량; 포르말린은 포름알데하이드 수용액(37중량%); HPLC는 고압 액체 크로마토그래피; LAH는 수소화리튬알루미늄; MeOH는 메탄올; Ms는 메실레이트(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); Tf는 트리플레이트(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); TFA는 트리플루오로아세트산; THF는 테트라하이드로푸란; TMS는 트리메틸실릴; Ts는 토실레이트; 및 TsOH는 p-톨루엔설폰산을 나타낸다.

[0475] 본 발명의 화합물의 제조

[0476] 본 발명의 화합물 및 제조방법은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 설명하는 아래의 합성 반응식 및 실시예를 통해 보다 쉽게 이해할 수 있다.

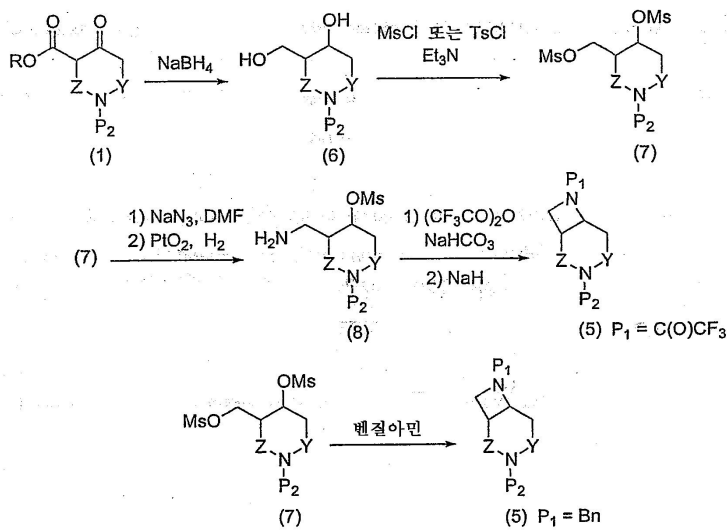
**반응식 1**



[0477]

[0478] 화학식 5의 비사이클릭 디아민[여기서, Y 및 Z는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, P<sub>2</sub>는 질소 보호 그룹, 예를 들면, 3급-부톡시카보닐(Boc)이다]은 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 1의 β-케토 에스테르(여기서, R은 저급 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이다)는 시판품을 사용하거나 문헌에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다[참조: J. Chem. Soc. Perkin I(1998) 3673-3689; J. Heterocyclic Chem. (1990)27(7), 1885-1892; and J. Med. Chem. (1986)29(2), 224-229]. 화학식 1의 β-케토 에스테르를 아세트산의 존재하에 벤질아민 및 이어서 수소화붕소나트륨으로 처리하여 화학식 2의 아미노알콜을 제조할 수 있다. 화학식 2의 아미노알콜을 수소 대기하에 팔라듐 촉매, 예를 들면, 탄소 상의 팔라듐으로 처리하여 화학식 3의 아미노알콜을 수득할 수 있다. 화학식 3의 아미노알콜을 염기, 예를 들면, 트리에틸아민의 존재하에 2.0당량의 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드로 처리하여 화학식 4의 설포나미드를 수득할 수 있다. 화학식 4의 설포나미드를 알킬 또는 아릴 머캡탄, 예를 들면, 티오펜올로 처리하여 화학식 5의 단일 보호된(monoprotected) 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

**반응식 2**

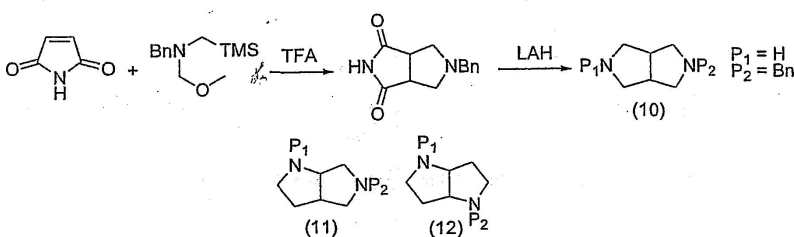


[0479]

[0480] 화학식 5의 비사이클릭 디아민(여기서, Y 및 Z는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, P<sub>2</sub>는 질소 보호 그룹, 예를 들면, 벤질이다)의 또 다른 제조방법은 문헌에 기재되어 있다[참조: Jacquet et al., Tetrahedron Lett. (1991)32(12), 1565-1568]. 화학식 1의 β-케토 에스테르를 수소화붕소나트륨으로 처리하여 화학식 6의 디올을 수득할 수 있다. 화학식 6의 디올을 메탄설포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리하여 화학식 7의 비스 설포네이트를 수득할 수 있다. 화학식 7의 비스 설포네이트를 나트륨 아지드로 처리한 후, 백금 촉매, 예를 들면, 산화백금(IV)의 존재하에 수소화시켜 화학식 8의 아민을 수득할 수 있다. 화학식 8의 아민을 질소 보호 그룹, 예를 들면, 트리플루오로아세트산 무수물로 처리한 후, 수소화나트륨으로 처리하여 개환시킴으로써 화학식 5의 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

[0481] 또는, 화학식 7의 비스 설포네이트를 아민, 예를 들면, 벤질 아민으로 처리하여 화학식 5의 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

**반응식 3**



[0482]

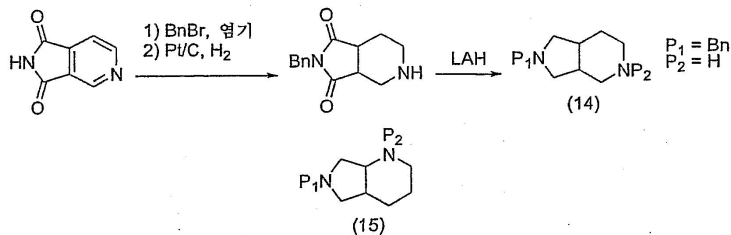
[0483] 화학식 10의 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선

택된다)은 반응식 3에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 1H-피롤-2,5-디온을 촉매량의 산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산의 존재하에 N-벤질-N-(메톡시메틸)-N-[(트리메틸실릴)메틸]아민으로 처리하여 5-벤질테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온을 수득할 수 있다. 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 수소화리튬알루미늄으로 처리하여 화학식 10의 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤을 제조할 수 있다.

[0484] 화학식 11의 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 미국 특허 제5,071,999호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0485] 화학식 12의 옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 문헌[참조: Cope and Shen, JACS(1956) 78, 5916-5920]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

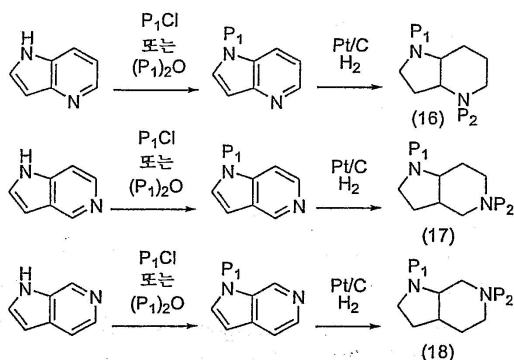
**반응식 4**



[0486] 화학식 14의 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 반응식 4에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 시판중인 1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1,3(2H)-디온을 염기 및 질소 보호 그룹, 예를 들면, 벤질 브로마이드로 처리한 후, 수소 대기하에 전이 금속 촉매, 예를 들면, 백금 촉매, 예를 들면, 탄소 상의 백금으로 처리하여 2-벤질헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1,3(2H)-디온을 수득할 수 있다. 이어서, 디온을 환원제, 예를 들면, 수소화리튬알루미늄으로 처리하여 화학식 14의 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘을 수득할 수 있다.

[0488] 화학식 15의 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 유럽 공개특허공보 제0 603 887 A2호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

**반응식 5**

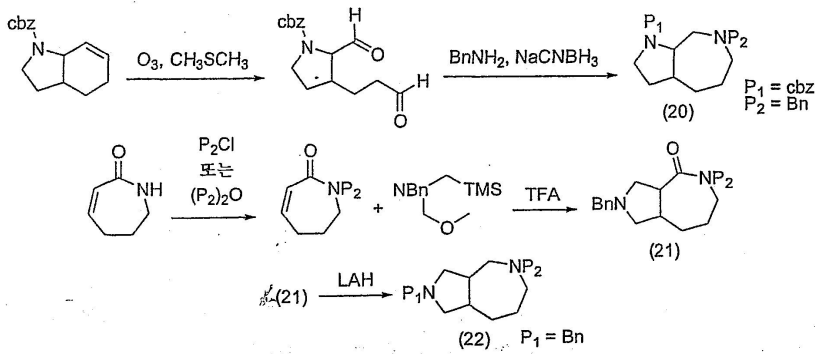


[0489] 화학식 16의 옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 반응식 5에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 문헌[참조: J. Chem. Soc. (1948) 198]에 기재된 바와 같이 제조된 1H-피롤로[3,2-b]피리딘을 질소 보호제, 예를 들면, 벤질 브로마이드 또는 디-3급-부틸 디카보네이트로 처리하여 N-보호된 피롤로피리딘을 수득한 후, 수소 대기하에 백금 촉매, 예를 들면, 탄소 상의 백금으로 처리하여 화학식 16의 옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘을 수득할 수 있다.

[0491] 문헌[참조: Tetrahedron (1993) 49(4), 2885-2914]에 기재된 바와 같이 제조된 1H-피롤로[3,2-c]피리딘을 위에 기재된 바와 같이 처리하여 화학식 17의 옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘을 수득할 수 있다.

[0492] 문헌[참조: Synthesis (1996) 877-882]에 기재된 바와 같이 제조된 1H-피롤로[2,3-c]피리딘을 위에 기재된 바와 같이 처리하여 화학식 18의 옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘을 수득할 수 있다.

반응식 6



[0493]

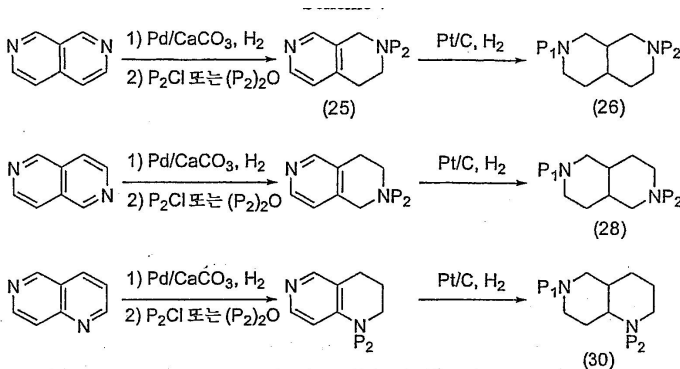
[0494]

화학식 20의 테카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 반응식 6에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 문헌[참조: Ron, and Andersson, Tetrahedron Lett., (1995) 36(42) 7749-7752]에 기재된 바와 같이 제조된 벤질 2,3,3a,4,5,7a-헥사하이드로-1H-인돌-1-카복실레이트를 오존 및 메틸 설파이드로 처리하여 디알데하이드를 수득할 수 있다. 디알데하이드를 아세트산 및 수소화시아노붕소나트륨의 존재하에 아민, 예를 들면, 벤질 아민으로 처리하여 화학식 20의 테카하이드로피롤로[2,3-c]아제핀을 수득할 수 있다.

[0495]

화학식 22의 테카하이드로피롤로[3,4-c]아제핀(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 반응식 6에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 문헌[참조: Reimschuessel and Pascale, JOC (1969) 34(4) 959-963]에 기재된 바와 같이 제조된 1,5,6,7-테트라하이드로-2H-아제핀-2-온을 질소 보호제로 처리한 후, 촉매량의 산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산의 존재하에 N-벤질-N-(메톡시메틸)-N-[(트리메틸실릴)메틸]아민으로 처리하여 화학식 21의 옥타하이드로피롤로[3,4-c]아제핀을 수득할 수 있다. 화학식 21의 옥타하이드로피롤로[3,4-c]아제핀을 환원제, 예를 들면, 수소화리튬알루미늄으로 처리하여 화학식 22의 테카하이드로피롤로[3,4-c]아제핀을 수득할 수 있다.

반응식 7



[0496]

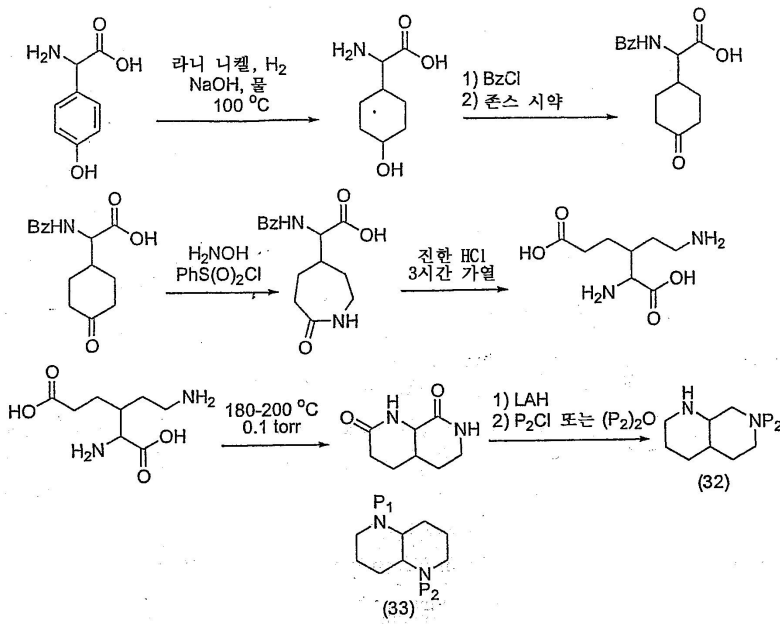
[0497]

화학식 26, 28 및 30의 비사이클릭 디아민(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 반응식 7에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 문헌[참조: Numata, et al., Synthesis (1999) 2, 306-311]에 기재된 바와 같이 제조된 [2,7]나프티리딘을 문헌[참조: Chem. Pharm. Bull., (1958) 6, 408]에 기재된 바와 같이 수소 대기하에 팔라듐, 예를 들면, 탄산칼슘 상의 팔라듐으로 처리한 후, 질소 보호제로 처리하여 화학식 25의 테트라하이드로[2,7]나프티리딘을 수득할 수 있다. 화학식 25의 테트라하이드로[2,7]나프티리딘을 수소 대기하에 탄소 상의 팔라듐으로 추가로 환원시켜 화학식 26의 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

[0498]

문헌[참조: Numata, et al., Synthesis (1999) 2, 306-311]에 기재된 바와 같이 제조된 [2,6]나프티리딘 및 [1,6]나프티리딘을 위에 기재된 바와 같이 처리하여 각각 화학식 28 및 화학식 30의 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

반응식 8



[0499]

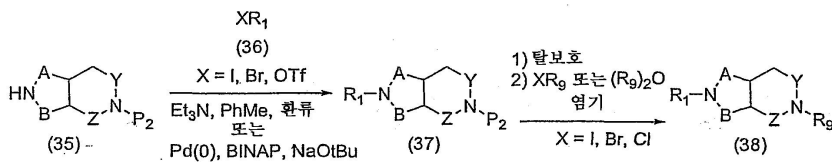
[0500]

화학식 32의 비사이클릭 디아민(여기서, P<sub>2</sub>는 질소 보호 그룹이다)은 문헌[참조: Org. Mass Spectrum. (1984) 19(9), 459-460]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 시판중인 아미노(4-하이드록시페닐)아세트산을 라니 니켈 및 열로 처리하여 아미노(4-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 수득할 수 있다. 아미노(4-하이드록시사이클로헥실)아세트산을 벤조일 클로라이드로 처리한 후, 존스 시약(Jones' reagent)으로 산화시켜 (벤조일아미노)(4-옥소사이클로헥실)아세트산을 수득할 수 있다. (벤조일아미노)(4-옥소사이클로헥실)아세트산을 하이드록실 아민 및 설포닐 클로라이드, 예를 들면, 페닐 설포닐 클로라이드를 사용하여 벡크만 재배열(Beckmann rearrangement)시켜 (벤조일아미노)(7-옥소-4-아제파닐)아세트산을 제조할 수 있다. (벤조일아미노)(7-옥소-4-아제파닐)아세트산을 진한 HCl 및 열로 처리하여 2-아미노-3-(2-아미노에틸)헥산디오산을 수득할 수 있다. 2-아미노-3-(2-아미노에틸)헥산디오산을 180 내지 200°C/0.1torr에서 증류시켜 옥타하이드로[1,7]나프티리딘-2,8-디온을 수득할 수 있다. 옥타하이드로[1,7]나프티리딘-2,8-디온을 수소화리튬알루미늄으로 처리하고 질소 보호제, 예를 들면, 아세틸 클로라이드/아세트산 무수물, 디-3급-부틸 디카보네이트, 벤질옥시카보닐 클로라이드, 또는 벤질 브로마이드로 단일 보호시켜 화학식 32의 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

[0501]

화학식 33의 비사이클릭 아민(여기서, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 독립적으로 수소 및 질소 보호 그룹으로부터 선택된다)은 문헌 [참조: Frydman, et al., JOC (1971) 36(3), 450-454]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 9



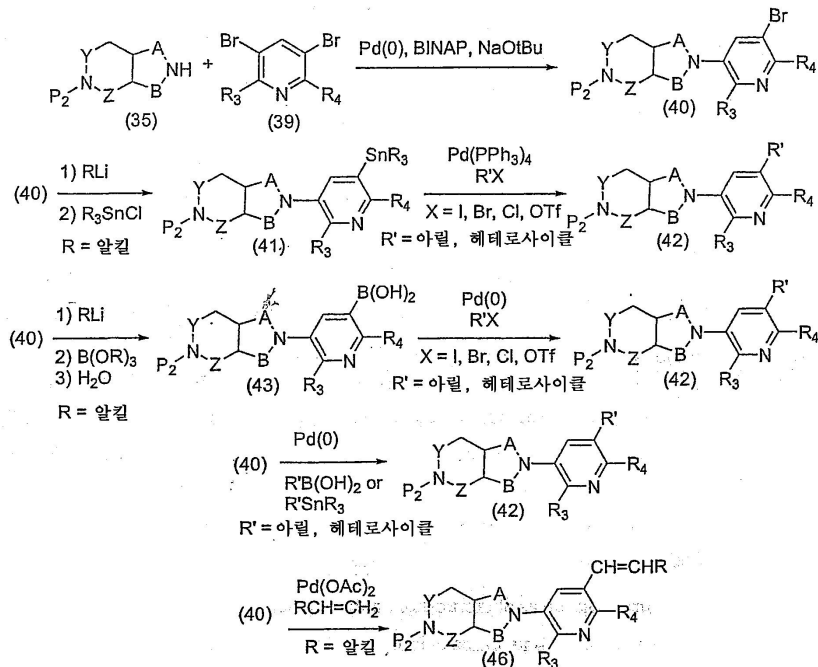
[0502]

[0503]

화학식 38의 비사이클릭 디아민(여기서, A, B, Y, Z, R<sub>1</sub> 및 R<sub>9</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다)은 반응식 9에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응식 1 내지 8로부터의 화학식 38의 비사이클릭 디아민(여기서, P<sub>2</sub>는 질소 보호 그룹이다)을 화학식 36의 헤테로사이클릭 할라이드 및 염기, 예를 들면, 트리에틸 아민으로 처리하여 화학식 37의 화합물을 수득할 수 있다. 또는, 문헌[참조: Wagaw and Buchwald, JOC (1996) 61, 7240-7241]에 기재된 바와 같이 화학식 35의 비사이클릭 디아민을 화학식 36의 헤테로사이클릭 할라이드, 팔라듐 촉매, BINAP 및 염기, 예를 들면, 나트륨 3급-부톡사이드로 처리하여 화학식 37의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 37의 화합물을 탈보호시킨 후, 알킬화제 또는 아실화제로 임의로 처리하여 화학식 38의 비사이클릭 디아민을 수득할 수 있다.

[0504] R<sub>1</sub>을 비사이클릭 디아민에 커플링시킨 후, R<sub>1</sub>의 치환체 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>(여기서, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다)의 변환을 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 이로써 본 발명의 화합물을 본 발명의 구별되는 다른 화합물로 추가로 변환시킬 수 있다. 이러한 변환은 모두 유기 화학 분야의 숙련자들에게 익히 공지되어 있는 스틸(Stille), 스즈키(Suzuki), 헤크(Heck) 및 네기시(Negishi) 커플링 반응을 포함한다. 반응식 10 내지 12에, 이러한 본 발명의 화합물의 본 발명의 다른 화합물로의 대표적인 변환 방법이 기재되어 있다.

**반응식 10**



[0505]

[0506] 화학식 40, 42 및 46의 화합물(여기서, A, B, Y, Z, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 알킬이고, R'는 아릴 그룹 또는 헤테로사이클이다)은 반응식 10에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 반응식 1 내지 8로부터의 화학식 35의 비사이클릭 디아민(여기서, P<sub>2</sub>는 질소 보호 그룹이다)을 BINAP, 팔라듐 촉매, 나트륨 3급부톡사이드 및 디브로모헤테로사이클, 예를 들면, 화학식 39의 화합물로 처리하여 화학식 40의 브롬화물을 제조할 수 있다. 화학식 40의 브롬화물을 유기 리튬 시약 및 트리알킬주석 클로라이드로 처리하여 화학식 41의 스타난을 얻을 수 있다. 화학식 41의 스타난을 팔라듐 촉매 및 아릴 또는 헤테로사이클릭 할라이드(또는 트리플레이트)로 처리하여 화학식 42의 화합물을 얻을 수 있다.

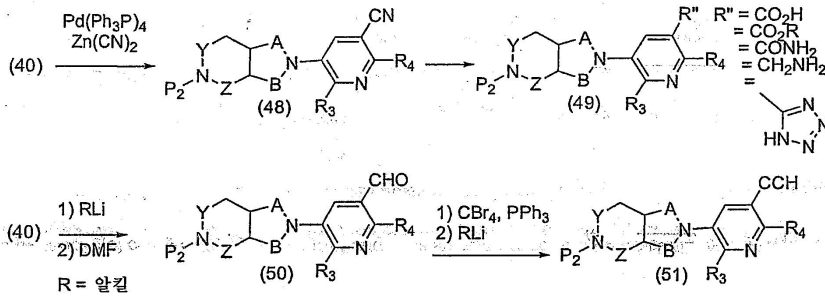
[0507] 또한, 화학식 40의 브롬화물을 유기 리튬 시약, 트리알콕시 보란 및 물로 처리하여 화학식 43의 붕소산을 얻을 수 있다. 화학식 43의 붕소산을 팔라듐 촉매 및 아릴 또는 헤테로사이클릭 할라이드(또는 트리플레이트)로 처리하여 화학식 42의 화합물을 얻을 수 있다.

[0508] 또한, 화학식 40의 브롬화물을 팔라듐 촉매 및 아릴 또는 헤테로사이클릭 붕소산(또는 아릴 또는 헤테로사이클릭 스타난)으로 처리하여 화학식 42의 화합물을 얻을 수 있다.

[0509] 또한, 화학식 40의 브롬화물을 팔라듐 촉매 및 알켄 또는 알킨으로 처리하여 화학식 46의 화합물을 얻을 수 있다.

[0510] 반응식 1 내지 8로부터의 비사이클릭 디아민에 커플링되는, 화학식 1에서 R<sub>1</sub>로서 정의된 헤테로사이클을 관능화시키는 또 다른 방법은 문헌[참조: Gribble et al., Tetrahedron Lett. (1980) 21, 4137]에 기재된 바와 같은 오르토-지시된 금속화(ortho-directed metalation)를 포함한다. 금속화된 화합물을 각종 친전자체로 포획시켜, 반응식 10 내지 12에 기재된 바와 같이 추가로 가공할 수 있는 중간체를 얻을 수 있다.

**반응식 11**



[0511]

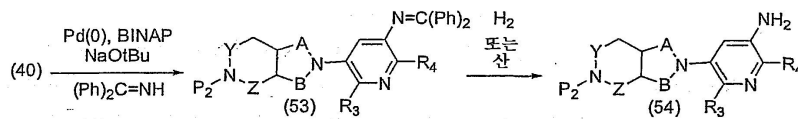
[0512]

반응식 10으로부터의 화학식 40의 브롬화물을 추가로 가공하여 화학식 48의 니트릴을 얻을 수 있다. 화학식 48의 니트릴을 유기 화학 분야의 숙련자들에게 익히 공지된 조건으로 처리하여 화학식 49의 카복실산, 에스테르, 아미드 및 아미노메틸 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 49의 아미노메틸 화합물을 문헌[참조: Wittenberger and Donner, JOC (1993) 58, 4139]에 기재된 바와 같이 트리메틸실릴 아지드로 처리하여 화학식 49의 테트라졸을 얻을 수 있다.

[0513]

또한, 반응식 10으로부터의 화학식 40의 브롬화물을 추가로 가공하여 화학식 50의 알데하이드를 얻을 수 있다. 화학식 50의 알데하이드를 문헌[참조: Tetrahedron Lett. (1972) 3769-3772]에 기재된 바와 같이 사브롬화탄소, 트리페닐포스핀 및 부틸 주석으로 처리하여 화학식 51의 말단 알킨을 얻을 수 있다. 또한, 화학식 50의 알데하이드를 유기 화학 분야의 숙련자들에게 익히 공지된 방법, 예를 들면, 옥심, 하이드라존, 올레핀 및 일치환 및 이치환된 아미노 화합물의 형성방법으로 가공할 수 있다. 또한, 그리냐드 시약을 화학식 50의 알데하이드에 가하여 2차 알코올을 얻고 이를 케톤으로 산화시킬 수 있다.

**반응식 12**



[0514]

[0515]

반응식 10으로부터의 화학식 40의 브롬화물을 디페닐메탄아민으로 처리한 후, 산으로 처리하거나 수소 대기하에 팔라듐 촉매로 처리하여 화학식 54의 아민을 얻을 수 있다. 화학식 54의 아민을 유기 화학 분야의 숙련자들에게 익히 공지된 아실화, 설포닐화 및/또는 알킬화 방법으로 처리할 수 있다. 알킬화, 설포닐화 및 아실화 방법을 조합하여 사용함으로써 본 발명의 다른 화합물을 얻을 수 있다.

[0516]

본 발명의 화합물 및 방법은 아래의 실시예를 통해 보다 잘 이해할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이다.

[0517]

실시예 1

[0518]

시스-2-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드

[0519]

실시예 1A

[0520]

시스-5-벤질테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1,3(2H,3aH)-디온

[0521]

디클로로메탄(220ml) 중의 1H-피롤-2,5-디온(8.0g, 82mmol)을 0℃에서 트리플루오로아세트산(0.93g, 8.2mmol)으로 처리한 다음, 문헌[참조: Organic Synthesis (1988), 67, 133-135]에 따라 제조된, 디클로로메탄(15ml) 중의 N-벤질-N-(메톡시메틸)-N-[(트리메틸실릴)메틸]아민(26g, 110mmol)을 30분 동안 적가하여 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산(3:7, 50ml)으로 연마하고, 0℃로 냉각시킨 다음, 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(5.86g, 수율 31%)로서 얻는다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>.

[0522]

실시예 1B

[0523]

시스-2-벤질옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤

- [0524] 무수 테트라하이드로푸란(250ml) 중의 수소화리튬알루미늄(2.87g, 76mmol)의 현탁액을, 실시예 1A로부터의 생성물(5.80g, 25mmol)을 분량으로 가하여 처리한다. 혼합물을 환류하에 3.5시간 동안 가열시키고, 빙냉시킨 다음, 물(2.9ml), 15% NaOH(2.9ml) 및 물(8.7ml)을 연속으로 가하여 급냉시킨다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에테르(200ml)로 세정한다. 여액을 감압하에 농축시켜서 표제 화합물을 무색 오일(4.59g, 수율 90%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0525] 실시예 1C
- [0526] 3급 부틸 시스-5-벤질헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0527] 디클로로메탄(80ml) 중, 실시예 1B로부터의 생성물(4.59g, 23mmol)을 디-3급 부틸 디카보네이트(5.2g, 24mmol)로 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트(7:3))로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(4.89g, 수율 71%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0528] 실시예 1D
- [0529] 3급 부틸 시스-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0530] 에탄올(150ml) 중, 실시예 1C로부터의 생성물(4.89g, 16.2mmol)을 수소(1atm)하, 주위 온도에서 10% Pd/C(0.45g)로 밤새 처리한다. 촉매를 규조토를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에테르를 에테르를 사용한 실리카 겔의 작은 플러그로 통과시켜 표제 화합물을 백색 고체(3.01g, 수율 88%)로서 수득한다.
- [0531] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.75 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 3.20 (br d, J=11Hz, 2H), 3.54 (m, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0532] 실시예 1E
- [0533] 3급 부틸 시스-5-(3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0534] 톨루엔(30ml) 중, 실시예 1D로부터의 생성물(0.52g, 2.45mmol)을 N<sub>2</sub>(1atm)하에 증류시켜 약 20ml의 용적으로 농축시킨다. 당해 용액을 35℃로 냉각시키고, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)(45mg, 0.049mmol)[공급원: 알파 애사(Alfa Aesar)]과 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(BINAP)(75mg, 0.12mmol)[공급원: 스트렘 케미칼스(Strem Chemicals)]로 처리한다. 혼합물을 10분 동안 85℃로 승온시킨 다음, 35℃로 냉각시킨다. 나트륨 3급 부톡사이드(371mg, 3.86mmol)와 3-브로모피리딘(426mg, 2.70mmol)[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)]을 가하고, 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 2시간 동안 85℃로 승온시킨다. 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100ml) 세정액을 사용하여 규조토를 통해 여과한다. 여액을 감압하에 농축시켜서 적색 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(0.62g, 수율 87%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0535] 실시예 1F
- [0536] 시스-2-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0537] 에탄올(5ml) 중, 실시예 1E로부터의 생성물(310mg, 1.07mmol)을 주위 온도에서 1,4-디옥산(4M, 2ml, 8mmol) 중의 HCl 용액으로 4시간 동안 처리한다. 용액을 감압하에 농축시키고, 잔여 고체를 에탄올/에틸 아세테이트(1:5)로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체(203mg, 수율 72%)로서 수득한다. 융점 : 250 내지 252℃(분해);
- [0538] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.32 (m, 4H), 3.57 (dd, J=11, 3Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 7.83 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 8.09 (d, J=5Hz, 1H), 8.12 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0539]  $C_{11}H_{13}N_3 \cdot 2HCl$ 에 대한 원소분석:
- [0540] 계산치: C, 50.39; H, 6.54; N, 16.03.
- [0541] 실측치: C, 50.25; H, 6.36; N, 15.95.
- [0542] 실시예 2
- [0543] 시스-2-메틸-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 하이드로클로라이드
- [0544] 실시예 1E(200mg, 0.69mmol)로부터의 생성물을 88% 포름산(1.8ml)과 37% 포르말린(3.5ml)으로 처리한 다음, 3시간 동안 95°C로 승온시킨다. 용액을 감압하에 농축시키고, 잔존하는 담황색 고체를 20% 수성 KOH(5ml) 속에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2×20ml)로 추출한다. 유기상을 합하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에탄올(10ml) 속에 용해시키고, HCl/1,4-디옥산(4M, 2ml)으로 처리하고, 감압하에 농축시켜 유성 고체를 수득한다. 유성 고체를 에탄올:에틸 아세테이트(1:20)로부터 결정화하여 표제 화합물을 희백색의 흡습성 고체로서 수득한다. 융점 : 207 내지 209°C;
- [0545] <sup>1</sup>H NMR (유리 염기, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.48 (dd, J=9, 3Hz, 2H), 2.72 (dd, J=10, 8Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.23 (dd, J=10, 3Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 6.90 (br d, J=9Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 7.98 (d, J=4Hz, 1H), 8.06 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0546]  $C_{12}H_{17}N_3 \cdot 2HCl \cdot 0.8H_2O$ 에 대한 원소분석:
- [0547] 계산치: C, 49.59; H, 7.14; N, 14.46.
- [0548] 실측치: C, 49.44; H, 6.79; N, 14.29.
- [0549] 실시예 3
- [0550] 시스-2-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 하이드로클로라이드
- [0551] 실시예 3A
- [0552] 3급 부틸 시스-5-(6-클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0553] 실시예 1D로부터의 생성물(1.70g, 8mmol) 및 문헌[참조: Tetrahedron Lett. (1993), 34, 7493-7496]에 기재된 바와 같이 제조된 2-클로로-5-요오도피리딘(2.11g, 8.8mmol)을 실시예 1E에 기재된 바와 같이 처리하여 표제 화합물을 황색 고체(1.18g, 수율 46%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324, 326 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0554] 실시예 3B
- [0555] 시스-2-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 하이드로클로라이드
- [0556] 디클로로메탄(20ml) 중, 실시예 3A로부터의 생성물(360mg, 1.11mmol)을 1,4-디옥산(4M, 2ml, 8mmol) 중 HCl 용액으로 처리한다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 황색 고체를 탄소 처리한 후에 에탄올:에틸 아세테이트(2:1)로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체(198mg, 수율 69%)로서 수득한다. 융점 230 내지 236°C(분해);
- [0557] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.28 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 7.45 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.52 (d, J=9Hz, 1H), 7.90 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224/226 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0558]  $C_{11}H_{14}N_3Cl \cdot HCl$ 에 대한 원소분석:
- [0559] 계산치: C, 50.78; H, 5.81; N, 16.15.
- [0560] 실측치: C, 50.54; H, 5.86; N, 16.03.
- [0561] 실시예 4

- [0562] 시스-2-(6-클로로-3-피리디닐)-5-메틸옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0563] 실시예 4A
- [0564] 시스-2-(6-클로로-3-피리디닐)-5-메틸옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤
- [0565] 실시예 3A로부터의 생성물(207mg, 0.64mmol)을 88% 포름산(1.8ml)과 포르말린(3.5ml)으로 처리한 다음, 95°C에서 2시간 동안 가열한다. 당해 용액을 감압하에 농축시키고, 수득한 고체를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:Et<sub>2</sub>NH, 94:5:1)로 정제하여 표제 화합물(135mg, 수율 88%)을 수득한다. (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238/240 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0566] 실시예 4B
- [0567] 시스-2-(6-클로로-3-피리디닐)-5-메틸옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0568] 에틸 아세테이트(2ml) 중, 실시예 4A로부터의 생성물(30mg, 0.12mmol)을 과량의 HCl/1,4-디옥산(4M, 0.7ml)으로 처리한다. 에틸 아세테이트(2ml)를 추가로 가하고, 수 분후에 고체가 분리되기 시작한다. 혼합물을 빙냉시키고, 여과하여 표제 화합물을 백색의 흡습성 고체(25mg, 수율 64%)로서 수득한다.
- [0569] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.92 & 2.96 (2개의 s, 3H, 엔도 및 엑소 염), 3.25 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.62 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.89 (t, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238/240 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0570] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>Cl · 1.8HCl에 대한 원소분석:
- [0571] 계산치: C, 47.51; H, 5.91; N, 13.85.
- [0572] 실측치: C, 47.88; H, 5.81; N, 13.68.
- [0573] 실시예 5
- [0574] 시스-2-(3-퀴놀리닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0575] 실시예 5A
- [0576] 3급 부틸 시스-5-(3-퀴놀리닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0577] 실시예 1D로부터의 생성물(250mg, 1.18mmol) 및 3-브로모퀴놀린(270mg, 1.3mmol)[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니]을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(360mg, 수율 90%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0578] 실시예 5B
- [0579] 시스-2-(3-퀴놀리닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0580] 에틸 아세테이트:에탄올(1:1, 20ml) 중, 실시예 5A로부터의 생성물을 HCl/1,4-디옥산(4M, 3ml, 12mmol)으로 처리한다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 수득한 고체를 에탄올:디에틸 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체(198mg, 수율 68%)로서 수득한다. 융점 260°C 초과;
- [0581] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.38 (m, 4H), 3.70 (m, 6H), 7.69 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.82 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 240 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0582] C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl에 대한 원소분석:
- [0583] 계산치: C, 56.88; H, 6.28; N, 13.27.
- [0584] 실측치: C, 57.18; H, 6.11; N, 13.46.
- [0585] 실시예 6
- [0586] 시스-2-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드

- [0587] 실시예 6A
- [0588] 3급 부틸 시스-5-[5-(벤질옥시)-3-피리디닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0589] 실시예 1D로부터의 생성물(1.0g, 4.7mmol) 및 미국 특허 제5,733,912호에 따라 제조된 3-(벤질옥시)-5-브로모피리딘(1.37g, 5.2mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 고체(1.5g, 수율 81%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0590] 실시예 6B
- [0591] 3급 부틸 시스-5-(5-하이드록시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0592] 2-프로판올(100ml) 중, 실시예 6A로부터의 생성물(1.3g, 3.8mmol)을 10% Pd/C(0.65g)로 처리한 다음, 수소(4atm)하, 주위 온도에서 18시간 동안 진탕시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 최소량의 에틸 아세테이트로 연마하고 여과하여 표제 화합물을 고체(0.76g, 수율 66%)로서 수득한다.
- [0593] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.05 (m, 2H), 3.20 (dd, J=10, 5Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.51 (dd, J=10, 7Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 6.42 (t, J=3Hz, 1H), 7.40 (d, J=3Hz, 1H), 7.43 (d, J=3Hz, 1H).
- [0594] 실시예 6C
- [0595] 시스-2-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0596] 에틸 아세테이트:메탄올(1:2, 15ml) 중, 실시예 6B로부터의 생성물(150mg, 0.49mmol)을 HCl/1,4-디옥산(4M, 1 ml, 4mmol)으로 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 빙냉시켜 완전히 침전시킨다. 혼합물을 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(136mg, 수율 99%)로서 수득한다.
- [0597] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.30 (m, 4H), 3.51 (dd, J=10, 3Hz, 2H), 3.60 (m, 4H), 7.06 (t, J=3Hz, 1H), 7.62 (d, J=3Hz, 1H), 7.69 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 206 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0598] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [0599] 계산치: C, 46.01; H, 6.32; N, 14.63.
- [0600] 실측치: C, 46.29; H, 6.49; N, 14.33.
- [0601] 실시예 7
- [0602] 시스-2-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0603] 실시예 7A
- [0604] 3-브로모-5-메톡시피리딘
- [0605] 메탄올 용액(180ml)을 나트륨 구(4.7g, 0.20mol)를 분량으로 적가하여 처리하고, 증발 건조시키고, 톨루엔(100 ml)으로 공비시킨 다음, 감압하에 농축시킨다. 무수 DMF(130ml) 중의 나트륨 메톡사이드를 3,5-디브로모피리딘(32g, 135mmol)[공급원: 아보카도 케미칼스(Avocado Chemicals)]으로 처리한다. 70°C에서 4시간 동안 가열한 후, 혼합물을 얼음/물(300g) 속에 붓고, 여과한다. 필터 케이크를 감압하에 건조시켜서 표제 화합물(15.6g, 수율 62%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 188/190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0606] 실시예 7B
- [0607] 3급 부틸 시스-5-(5-메톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0608] 실시예 1D로부터의 생성물(300mg, 1.4mmol)과 실시예 7A로부터의 생성물(290mg, 1.5mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(310mg, 수율 69%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0609] 실시예 7C
- [0610] 시스-2-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드

- [0611] 실시예 7B로부터의 생성물(310mg, 0.97mmol)을 실시예 5B에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(150mg, 수율 53%)로서 수득한다.
- [0612]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  3.32 (m, 4H), 3.58 (dd,  $J=10$ , 3Hz, 2H), 3.63 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.21 (t,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  220 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [0613]  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 에 대한 원소분석:
- [0614] 계산치: C, 49.33; H, 6.55; N, 14.38.
- [0615] 실측치: C, 49.06; H, 6.48; N, 14.19.
- [0616] 실시예 8
- [0617] 시스-2-(5-에톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0618] 실시예 8A
- [0619] 3-브로모-5-에톡시피리딘
- [0620] 에탄올과 3,5-디브로모피리딘을 실시예 7A에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 69%)을 수득한다. MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  202/204 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [0621] 실시예 8B
- [0622] 3급 부틸 시스-5-(5-에톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0623] 실시예 1D로부터의 생성물(600mg, 2.8mmol)과 실시예 8A로부터의 생성물(625mg, 3.1mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(600mg, 수율 64%)을 수득한다. MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  334 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [0624] 실시예 8C
- [0625] 시스-2-(5-에톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0626] 에틸 아세테이트:에탄올(3:1, 20ml) 중, 실시예 8B로부터의 생성물(600mg, 1.8mmol)을  $\text{HCl}/1,4$ -디옥산(4M, 3ml, 12mmol)으로 처리한다. 1.5시간 동안 환류로 가열한 후, 혼합물을 빙냉시키고 여과하여 표제 화합물을 백색의 결정성 고체(435mg, 수율 79%)로서 수득한다. 융점 226 내지 227°C;
- [0627]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  1.57 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 3.30 (m, 4H), 3.55 (dd,  $J=10$ , 3Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 4.25 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (t,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ )  $m/z$  234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [0628]  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [0629] 계산치: C, 49.53; H, 7.03; N, 13.33.
- [0630] 실측치: C, 49.37; H, 6.90; N, 13.35.
- [0631] 실시예 9
- [0632] 시스-2-(5-프로폭시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 세미(푸마레이트)
- [0633] 실시예 9A
- [0634] 3-브로모-5-프로폭시피리딘
- [0635] 가열 시간을 4시간으로 연장시키는 것을 제외하고는, n-프로판올과 3,5-디브로모피리딘을 실시예 7A에서와 같이 처리한다. 반응 혼합물을 얼음/물 상에서 급냉시키고, 에틸 에테르로 추출하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(헥산:에틸 아세테이트, 8:2)로 정제시켜서 표제 화합물을 무색 오일(수율 25%)로서 수득한다. MS

(DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 216/218 (M+H)<sup>+</sup>.

[0636] 실시예 9B

[0637] 3급 부틸 시스-5-(5-프로폭시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트

[0638] 실시예 1D로부터의 생성물(300mg, 1.4mmol)과 실시예 9A로부터의 생성물(333mg, 1.5mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(130mg, 수율 27%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 348 (M+H)<sup>+</sup>.

[0639] 실시예 9C

[0640] 시스-3-(5-프로필옥시-3-피리디닐)-3,7-디아자비사이클로[3.3.0]옥탄 세미(푸마레이트)

[0641] 에틸 아세테이트(8ml)와 에탄올(2ml) 중, 실시예 9B로부터의 생성물(130mg, 0.38mmol)을 HCl/1,4-디옥산(4M, 1 ml, 1mmol)으로 처리한다. 환류하에 3시간 동안 가열한 후, 혼합물을 감압하에 농축시켜 흡습성 오일을 수득한다. 오일을 실리카 겔상에 피복시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH:NH<sub>4</sub>OH(96:3:0.5)로 용출시켜 유리 염기(70mg)를 수득한다. 에틸 아세테이트(8ml)와 메탄올(1ml) 중의 유리 염기를 메탄올(1.2ml) 중의 푸마르산(34mg, 1당량) 용액을 적가하여 처리한다. 당해 용액을 디에틸 에테르로 희석시키고 스크래치하여 결정화시킨다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압하에 건조시켜 표제 화합물(50mg, 수율 31%)을 수득한다.

[0642] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.06(t, J=7Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.99 (t, J=7Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.68 (t, J=3Hz, 1H), 7.62 (m, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>.

[0643] C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · 0.5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:

[0644] 계산치: C, 62.93; H, 7.59; N, 13.76.

[0645] 실측치: C, 62.81; H, 7.57; N, 13.99.

[0646] 실시예 10

[0647] 시스-2-(6-클로로-5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드

[0648] 실시예 10A

[0649] 3-브로모-5-하이드록시피리딘

[0650] 미국 특허 제5,733,912호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된, 30% HBr/아세트산(200ml) 중의 3-(벤질옥시)-5-브로모피리딘(15.0g, 56.8mmol)을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(500ml)로 희석시키고, 수득한 백색 고체(12.9g)를 여과하여 단리시킨다. 메탄올(300ml) 중 고체를 진한 NH<sub>4</sub>OH(50ml)로 처리한다. 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고체(9.8g, 98%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 174/176 (M+H)<sup>+</sup>.

[0651] 실시예 10B

[0652] 5-브로모-2-클로로-3-하이드록시피리딘

[0653] 실시예 10A로부터의 생성물(9.8g, 56.3mmol)을 수성 NaOCl(10% 용액 35ml), 물(100ml) 및 NaOH(2.40g, 100mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 아세트산(5ml)으로 급냉시킨 다음, 에틸 아세테이트(500ml)로 추출한다. 유기상을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 SiO<sub>2</sub>(3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(11.20g, 96%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/e 208, 210 (M+H)<sup>+</sup>.

[0654] 실시예 10C

[0655] 5-브로모-2-클로로-3-메톡시피리딘

[0656] 무수 DMF(30ml)와 디에틸 에테르(6ml) 중의 수소화나트륨(181mg, 7.5mmol)의 현탁액을 디에틸 에테르(5ml) 중,

실시에 10B로부터의 생성물(1.2g, 5.8mmol)로 처리한다. 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르(3ml) 중의 요오도메탄(1.06g, 7.5mmol)의 용액으로 처리하고, 30분 동안 계속 교반한다. 혼합물을 물(20ml)로 급냉시키고, 디에틸 에테르(100ml)로 추출하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 SiO<sub>2</sub>(에틸 아세테이트:헥산, 1:4)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(0.83g, 수율 65%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 222/224/226 (M+H)<sup>+</sup>.

[0657]

실시에 10D

[0658]

3급 부틸 시스-5-(6-클로로-5-메톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트

[0659]

실시에 1D로부터의 생성물(864mg, 4.1mmol)과 실시에 10C로부터의 생성물(1.0g, 4.5mmol)을 실시에 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(480mg, 수율 34%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 354/356 (M+H)<sup>+</sup>.

[0660]

실시에 10E

[0661]

시스-2-(6-클로로-5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드

[0662]

실시에 1D로부터의 생성물(480mg, 1.36mmol)을 실시에 5B에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 백색 고체(325mg, 73%)로서 수득한다.

[0663]

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.28 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.96 (d, J=3Hz, 1H), 7.47 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 254/256 (M+H)<sup>+</sup>.

[0664]

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OCl · 2HCl에 대한 원소분석:

[0665]

계산치: C, 44.12; H, 5.55; N, 12.86.

[0666]

실측치: C, 44.01; H, 5.69; N, 12.72.

[0667]

실시에 11

[0668]

시스-2-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드

[0669]

실시에 11A

[0670]

5-브로모-2-하이드록시-3-메틸피리딘

[0671]

2.6M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(70ml) 중의 2-아미노-5-브로모-3-메틸피리딘(5.0g, 26.7mmol)을 수(10ml) 중 질산나트륨(5.0g, 72.5mmol)을 0°C에서 적가하여 처리한다. 혼합물을 주위 온도로 승온시키고 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 냉수로 세척한다. 필터 케이크를 디클로로메탄(100ml) 속에 용해시키고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 표제 화합물(4.2g, 수율 84%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 188/190 (M+H)<sup>+</sup>.

[0672]

실시에 11B

[0673]

5-브로모-2-클로로-3-메틸피리딘

[0674]

DMF(40ml) 중, 실시에 11A로부터의 생성물(4.1g, 221.8mmol)을 옥시염화인(10g, 65.4mmol)을 0°C에서 적가하여 처리한다. 120°C에서 2시간 동안 가열한 후, 혼합물을 냉각시키고 얼음/물 속에 붓는다. 혼합물을 NH<sub>4</sub>OH를 사용하여 염기성이도록 하고, 여과하고, 필터케이크를 빙수로 세척한다. 수득된 고체를 디클로로메탄(100ml) 속에 용해시키고, 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시킨다. 건조시킨 용액을 디클로로메탄을 사용하여 실리카 패드를 통해 여과하고 여액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(3.48g, 수율 78%)로서 수득한다.

[0675]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 2.39 (s, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.31 (d, J=3Hz, 1H).

[0676]

실시에 11C

[0677]

3급 부틸 시스-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트

- [0678] 실시예 1D로부터의 생성물(320mg, 1.5mmol)과 실시예 11B로부터의 생성물(340mg, 1.7mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(190mg, 수율 37%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338/340 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0679] 실시예 11D
- [0680] 시스-2-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0681] 실시예 11C로부터의 생성물(190mg, 0.56mmol)을 실시예 8C에서와 같이 처리하고, 에틸 아세테이트/메탄올로부터 결정화한 후, 표제 화합물(135mg, 수율 77%)을 수득한다.
- [0682] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.42 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.78 (br d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338/340 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0683] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>Cl · 2HCl에 대한 원소분석:
- [0684] 계산치: C, 46.40; H, 5.84; N, 13.53.
- [0685] 실측치: C, 46.55; H, 5.93; N, 13.54.
- [0686] 실시예 12
- [0687] 시스-2-[5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0688] 실시예 12A
- [0689] 3-브로모-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘
- [0690] 가열 시간을 100℃에서 20시간으로 연장시킨 것을 제외하고는, 2,2,2-트리플루오로에탄올과 3,5-디브로모피리딘을 실시예 7A에서와 같이 처리한다. 반응물을 얼음/물로 급냉시키고, 에틸 에테르로 추출하고, 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔(헥산:에틸 아세테이트, 8:2)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(수율 70%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 256/258 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0691] 실시예 12B
- [0692] 3급 부틸 시스-5-[5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리디닐]헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카복실레이트
- [0693] 실시예 1D로부터의 생성물(300mg, 1.4mmol)과 실시예 12A로부터의 생성물(397mg, 1.5mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(480mg, 수율 88%)을 수득한다.
- [0694] 실시예 12C
- [0695] 시스-2-[5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤 디하이드로클로라이드
- [0696] 실시예 12B로부터의 생성물(480mg, 1.24mmol)을 실시예 8C에서와 같이 처리하고 에틸 아세테이트/메탄올로부터 결정화한 후, 표제 화합물(240mg, 수율 54%)을 수득한다. 융점 233 내지 234℃(분해);
- [0697] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.32 (m, 4H), 3.63 (m, 6H), 4.85 (q, J=8Hz, 2H), 7.34 (t, J=3Hz, 1H), 7.89 (d, J=3Hz, 1H), 7.97 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 288 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0698] C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>3</sub> · 2HCl에 대한 원소분석:
- [0699] 계산치: C, 43.35; H, 5.04; N, 11.67.
- [0700] 실측치: C, 43.27; H, 5.23; N, 11.46.
- [0701] 실시예 13
- [0702] 시스-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드

- [0703] 실시예 13A
- [0704] 시스-1-벤질-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [0705] 미국 특허 제5,071,999호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 시스-1-벤질옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤(500mg, 2.48mmol)과, 문헌[참조: Tetrahedron Lett. (1993), 34, 7493-7496]에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 2-클로로-5-요오도피리딘(643mg, 2.69mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 황갈색 고체(508mg, 수율 65%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 314, 316 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0706] 실시예 13B
- [0707] 시스-7-(6-클로로-3-피리디닐)-2,7-디아자비사이클로[3.3.0]옥탄
- [0708] 클로로포름(10ml) 중, 실시예 13A(506mg, 1.62mmol)로부터의 생성물을 주위 온도에서 15분 동안 1-클로로에틸 클로로포르메이트[공급원: 알드리히; 1.35ml, 12.5mmol]로 처리한 다음, 1시간 동안 환류로 승온시킨다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 60시간 동안 메탄올(10ml)로 교반한다. 당해 용액을 감압하에 농축시킨 후, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하고, 이를 정치시키면서 고화된다(222mg, 수율 61%). MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0709] 실시예 13C
- [0710] 시스-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0711] 실시예 13B로부터의 생성물(202mg, 0.906mmol)을 실시예 1F에서와 같이 1,4-디옥산 중의 HCl 용액[공급원: 알드리히; 4M, 240μl, 0.96mmol]으로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체(151mg, 수율 64%)로서 수득한다.
- [0712] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.37 (m, 6H), 3.86 (d, J=12Hz, 1H), 4.42 (t, J=6Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.29 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0713] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> · HCl에 대한 원소분석:
- [0714] 계산치: C, 50.78; H, 5.81; N, 16.15.
- [0715] 실측치: C, 50.73; H, 5.86; N, 16.12.
- [0716] 실시예 14
- [0717] (3aR,6aR)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [0718] 실시예 14A
- [0719] 에틸 {[ (1R)-1-페닐에틸]아미노}아세트레이트
- [0720] 에틸 브로모아세트레이트(4.14g, 24.8mmol)를 톨루엔(100ml) 중의 (R) α-메틸벤질아민(3g, 24.8mmol) 및 에틸디이소프로필아민(3.2g, 24.8mmol)으로 처리한다. 환류하에 18시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 20% 에틸 아세트레이트/헵탄)로 정제하여 표제 화합물(3.2g, 수율 63%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 208 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0721] 실시예 14B
- [0722] { [(1R)-1-페닐에틸]아미노 }아세트산
- [0723] 수(100ml) 중, 실시예 14A로부터의 생성물(4.5g, 15.6mmol)을 18시간 동안 환류로 가열시킨다. 혼합물을 30℃로 냉각시키고 감압하에 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고체(2.7g, 수율 80%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 180 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0724] 실시예 14C

- [0725] 에틸 시스-1-[(1R)-1-페닐에틸]헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [0726] 미국 특허 제5,071,999호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된, 톨루엔(500ml) 중, 실시예 14B로부터의 생성물(27.5g, 154mmol) 및 에틸 알릴(2-옥소에틸)카바메이트(26.3g, 154mmol)를 환류하에 17시간 동안 가열시킨다. 용매를 감압하에 증발시켜서 조생성물(45g)을 부분입체이성체들의 거의 1:1 혼합물로서 수득한다. 이를 실리카 겔로 섬광 크로마토그래피하여 분리시키고, 펜탄 중의 30% 에틸 아세테이트로 용출시킨다.
- [0727] 보다 이동성인 부분입체이성체를 진한 시럽으로서 수득한다[R<sub>f</sub>=0.42, 펜탄:에틸 아세테이트(3:7) 17g, 수율 38%]. 실시예 14E에서와 같이 X선 회절을 사용하여 입체중심을 측정하니 (R,R)이었다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0728] 덜 이동성인 부분입체이성체를 진한 시럽으로서 수득한다[R<sub>f</sub>=0.21, 펜탄:에틸 아세테이트(3:7) 17.8g, 수율 40%]. 실시예 15B에서와 같이 X선 회절을 사용하여 입체중심을 측정하니 (S,S)이었다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0729] 실시예 14D
- [0730] (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-페닐에틸]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [0731] 염산(12N, 200ml) 중, 실시예 14C로부터의 보다 이동성인 부분입체이성체(17g, 59.0mmol)를 120℃에서 오일욕 속에서 20시간 동안 가열시킨다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고 감압하에 농축시켜 과량의 HCl로 제거한다. 잔사를 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100ml) 속에 용해시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×200ml)로 추출한다. 유기층을 합하고, 염수로 세척시키고, 건조(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)시키고, 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH; 90:10:1로 추출)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일(11.4g, 수율 89%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0732] 실시예 14E
- [0733] (3aR,6aR)-5-[(4-니트로페닐)설포닐]-1-[(1R)-1-페닐에틸]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [0734] 실시예 14D로부터의 생성물을 실시예 15B에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 수득한다. 실시예 15B에서와 같이 X선 회절을 사용하여 입체중심을 측정하니 (R,R)이었다.
- [0735] 실시예 14F
- [0736] (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-페닐에틸]-5-(트리플루오로아세틸)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [0737] 무수 THF(200ml) 중, 실시예 14D로부터의 생성물(11.3g, 52mmol)과 트리에틸아민(6.8g, 68mmol)을 0 내지 5℃에서 트리플루오로아세트산 무수물(25.2g, 63mmol)을 적가하여 처리한다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 승온시킨다. THF를 감압하에 제거하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml)로 대체시킨다. 메틸렌 클로라이드를 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5 내지 15% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일(13.7g, 수율 84%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0738] 실시예 14G
- [0739] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(트리플루오로아세틸)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0740] 메탄올(400ml) 중, 실시예 14F로부터의 생성물(11.2g, 35.8mmol) 및 디-3급 부틸 디카보네이트(8.58g, 39.4mmol)를 10% Pd/C(0.6g)으로 처리한다. 혼합물을 수소 대기하(4atm), 25℃에서 18시간 동안 진탕시킨다. 여과시킨 후, 용액을 감압하에 농축시키고 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 2:1 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 표제 화합물을 결정성 고체(9.88g, 수율 89%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 326 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.
- [0741] 실시예 14H
- [0742] 3급 부틸(3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0743] 메탄올(200ml) 및 물(40ml) 중, 실시예 14G로부터의 생성물(9.88g, 32mmol)을 고체 탄산칼륨(4.86g, 35mmol)으

로 처리한다. 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트(50ml)와 2회 공비시키고, 최종적으로 톨루엔(100ml)과 공비시킨다. 무수 분말을 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)와 함께 교반하고, 여과하고, 필터케이크를 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)로 세정한다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

[0744] 실시예 14I

[0745] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[0746] 보다 다량의 나트륨 3급 부톡사이드(1.24g, 12.9mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 14H로부터의 생성물(2g, 4.9mmol) 및 2-클로로-5-요오도피리딘(1.55g, 6.5mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헵탄 중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(600mg, 수율 38%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324/326 (M+H)<sup>+</sup>.

[0747] 실시예 14J

[0748] (3aR,6aR)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[0749] 에탄올(5ml) 중, 실시예 14I로부터의 생성물(211mg, 0.65mmol)을 1,4-디옥산(4M, 2ml, 8mmol) 중의 HCl로 처리한다. 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 용액을 감압하에 농축시키고 잔사를 에탄올:에틸 아세테이트(1:5)로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체(165mg, 수율 85%)로서 수득한다.

[0750] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.4 (m, 6H), 3.89 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.45 (d, J=9Hz, 1H), 7.9 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.

[0751] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> · 2HCl에 대한 원소분석:

[0752] 계산치: C, 44.48; H, 5.39; N, 14.15.

[0753] 실측치: C, 44.18; H, 5.35; N, 14.05.

[0754] 실시예 15

[0755] (3aS,6aS)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[0756] 실시예 15A

[0757] (3aS,6aS)-1-[(1R)-1-페닐에틸]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤

[0758] 실시예 14C로부터의 덜 이동성인 부분입체이성체를 실시예 14D에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 갈색 오일(11.3g, 수율 76%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>.

[0759] 실시예 15B

[0760] (3aS,6aS)-5-[(4-니트로페닐)설포닐]-1-[(1R)-1-페닐에틸]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤

[0761] 0℃의 디클로로메탄(5ml) 중, 실시예 15A로부터의 생성물(148mg, 0.68mmol) 및 트리에틸 아민(0.15ml, 1.08mmol)을 디클로로메탄(2ml) 중의 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(166mg, 0.75mmol)로 1분 동안 처리한다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시킨다. 1시간 후, 혼합물을 디클로로메탄(20ml)으로 희석시키고, 5% NaHCO<sub>3</sub>(10ml)와 염수(10ml)로 세척한 다음, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체(270mg, 수율 98%)로서 수득한다. x선 회절에 적합한 단일 결정용 에틸 아세테이트 용액으로부터 서서히 증발시켜 성장시킨다. 결정 데이터: MW=401.48, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 결정 치수 0.60×0.10×0.10mm, 사방 정계, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(#19), a=5.4031(5), b=16.168(2), c=22.687(2)Å, V=1981.8(3)Å<sup>3</sup>, Z=4, D<sub>계산치</sub>=1.345g/cm<sup>-3</sup>. Mo K α 방사선(λ=0.71069Å)을 사용하여 결정그래프성 데이터를 수집한다. I>3.00σ(I)인 2005 회절에 대한 253 매개

변수의 완전 매트릭스 최소 자승 정제하여 구조물을 정제한 결과, R은 0.117이었고, R<sub>adj</sub>는 0.123이었다.

- [0762] 실시예 15C
- [0763] (3aS,6aS)-1-[(1R)-1-페닐에틸]-5-(트리플루오로아세틸)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [0764] 실시예 15A로부터의 생성물(11.3g, 52mmol)을 실시예 14F에서와 같이 처리하여 표제 화합물(11.2g, 수율 69%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0765] 실시예 15D
- [0766] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(트리플루오로아세틸)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0767] 실시예 15C로부터의 생성물을 실시예 14G에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 97%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0768] 실시예 15E
- [0769] 3급 부틸 (3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0770] 실시예 15D로부터의 생성물을 실시예 14H에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 수득한다.
- [0771] 실시예 15F
- [0772] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(6-클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)카복실레이트
- [0773] 실시예 15E로부터의 생성물을 실시예 14I에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 49%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324/326 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0774] 실시예 15G
- [0775] (3aS,6aS)-5-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [0776] 실시예 15F로부터의 생성물을 실시예 14J에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 45%)을 수득한다.
- [0777] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.4 (m, 6H), 3.89 (d, J=12Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0778] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> · 1.7HCl에 대한 원소분석:
- [0779] 계산치: C, 46.19; H, 5.59; N, 14.69.
- [0780] 실측치: C, 46.27; H, 5.66; N, 14.70.
- [0781] 실시예 16
- [0782] 시스-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0783] 실시예 16A
- [0784] 3급 부틸 시스-1-(6-클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [0785] 미국 특허 제5,071,999호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 3급 부틸 시스-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트(550mg, 2.60mmol) 및 문헌[참조: Tetrahedron Lett. (1993), 34, 7493-7496]에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 2-클로로-5-요오도피리딘(660mg, 2.76mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 황갈색 발포체(750mg, 수율 89%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324, 326 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0786] 실시예 16B
- [0787] 시스-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [0788] 디클로로메탄(10ml) 중, 실시예 16A로부터의 생성물(745mg, 2.31mmol)을 0℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트

산(10ml)으로 처리한다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 주위 온도로 승온시키고, 2시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(384mg, 수율 74%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.

[0789] 실시예 16C

[0790] 시스-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드

[0791] 실시예 16B로부터의 생성물(368mg, 1.65mmol)을 실시예 1F에서와 같이 1,4-디옥산 중의 HCl 용액[공급원: 알드리히; 4M, 0.43ml, 1.72mmol]으로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체(300mg, 수율 70%)로서 수득한다.

[0792] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.02 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 4.41 (td, J=6, 2H, 1H), 7.14 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.29 (d, J=9Hz, 1H), 7.73 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.

[0793] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> · HCl에 대한 원소분석:

[0794] 계산치: C, 50.78; H, 5.81; N, 16.15.

[0795] 실측치: C, 50.88; H, 5.78; N, 16.08.

[0796] 실시예 17

[0797] 시스-1-(6-클로로-3-피리디닐)-5-메틸옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드

[0798] 메탄올(3ml) 중, 실시예 16C로부터의 생성물(114mg, 0.44mmol)을 0℃로 냉각시키고, 수소화시아노붕소나트륨(70mg, 1.1mmol)과 포르말린(3ml, 36mmol)으로 처리한다. 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 수성 탄산나트륨으로 급냉시키고, 디클로로메탄(3×10ml)으로 추출한다. 유기 추출물을 합하고, 탄산칼륨으로 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기(80mg, 수율 77%)를 수득한다. 이어서, 유리 염기를 실시예 1F에서와 같이 1,4-디옥산(4M, 88μl, 0.35mmol) 중의 HCl 용액으로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체(70mg, 수율 75%)로서 수득한다.

[0799] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.04 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.30-3.80 (br m, 7H), 4.43 (m, 1H), 7.15 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 7.29 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238, 240 (M+H)<sup>+</sup>.

[0800] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> · HCl에 대한 원소분석:

[0801] 계산치: C, 52.57; H, 6.25; N, 15.33.

[0802] 실측치: C, 52.59; H, 6.29; N, 15.26.

[0803] 실시예 18

[0804] (1R,5R)-2-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

[0805] 실시예 18A

[0806] (2S,3S)-1-(3급-부톡시카보닐)-3-하이드록시-2-피롤리딘카복실산

[0807] THF(50ml) 중의 트랜스-3-하이드록시 (L)-프롤린(10.0g, 76.3mmol)을 주위 온도에서 수(34ml) 중의 수산화나트륨(3.36g, 84mmol)으로 처리한다. 교반한 지 10분 후, 혼합물을 디-3급 부틸 디카보네이트(16.63g, 76.3mmol)를 분량으로 사용하여 처리한다. 주위 온도에서 10시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 포화 KHSO<sub>4</sub>(수성)를 사용하여 pH 2 내지 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하고, 염수(2×30ml)로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(12.3g, 수율 70%)로서 수득한다. 융점 156 내지 157℃.

[0808] 실시예 18B

- [0809] 3급 부틸 (2R,3S)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘카복실레이트
- [0810] 무수 THF(100ml) 중, 실시예 18A로부터의 생성물(7.73g, 33.5mmol)을 보란-메틸 셀라이드 착화합물(THF 중의 10M, 7.4ml, 74mmol)을 10분 동안 적가하여 처리한다. 당해 용액을 1시간 동안 환류로 승온시킨 다음, 10 내지 20℃로 냉각시킨다. 수소가 확실히 방출되지 않을 때까지, 메탄올을 10 내지 20℃에서 조심스레 가한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 백색 잔사를 10분 동안 물(50ml)로 교반한 다음, 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출한다. 합한 추출물을 염수(2×10ml)로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(7.24g, 수율 99%)로서 수득한다.
- [0811] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.82 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 4.30 (m, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 218 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0812] 실시예 18C
- [0813] 3급 부틸 (2R,3S)-3-[(메틸설포닐)옥시]-2-[(메틸설포닐)옥시]메틸}-1-피롤리딘카복실레이트
- [0814] 0℃의 디클로로메탄(100ml) 중, 실시예 18B로부터의 생성물(4.6g, 21.2mmol) 및 트리에틸아민(9.0g, 89.0mmol)을 메탄설포닐 클로라이드(4.9ml, 63.5mmol)로 20분 동안 처리한다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨(50ml)으로 급냉시키고, 디클로로메탄(2×100ml)으로 추출한다. 합한 추출물을 염수(2×10ml)로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트 60:40)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(4.6g, 수율 58%)로서 수득한다.
- [0815] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>C1<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.48 (br s, 9H), 2.28 (m, 2H), 3.05 (br s, 3H), 3.08 (br s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.20-4.44 (m, 3H), 5.20 (m, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>, 391 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.
- [0816] 실시예 18D
- [0817] 3급 부틸(1R,5R)-6-벤질-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트
- [0818] 무수 톨루엔(100ml) 중, 실시예 18C로부터의 생성물(4.5g, 12mmol)을 벤질아민(7.7g, 36mmol)으로 처리하고 환류하에 20시간 동안 가열시킨다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과 제거하고 여액을 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트 40:60)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(2.4g, 수율 70%)로서 수득한다.
- [0819] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.46 (s, 4.5H), 1.48 (s, 4.5H), 1.60 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0820] 실시예 18E
- [0821] (1R,5R)-6-벤질-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [0822] 에탄올(10ml) 중, 실시예 18D로부터의 생성물(1.00g, 3.4mmol)을 12M HCl(1ml)로 처리하고 50℃에서 1시간 동안 가열시킨다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음, 이소프로필 아세테이트로부터 공비시킨다. 잔사를 이소프로필 아세테이트:헵탄(1:1)으로부터의 재결정화로 정제시켜 백색 고체(0.74g, 수율 84%)를 수득한다.
- [0823] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.20 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.76 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 189 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0824] 실시예 18F
- [0825] (1R,5R)-6-벤질-2-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [0826] 보다 다량의 나트륨 3급 부톡사이드(384mg, 4.0mmol)를 사용하여 염을 중화시키는 것을 제외하고는, 실시예 18E로부터의 생성물(260mg, 1.0mmol) 및 3-브로모피리딘을 실시예 1E에서와 같이 처리한다. 조생성물을 크로마토

그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5, R<sub>f</sub> 0.3)로 정제하여 표제 화합물(0.26g, 수율 98%)을 수득한다.

[0827] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.00-7.60 (m, 9H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 266 (M+H)<sup>+</sup>.

[0828] 실시예 18G

[0829] (1R,5R)-2-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

[0830] 에탄올(10mℓ) 중, 실시예 18F로부터의 생성물(0.26g, 0.98mmol)을 50℃, 수소 대기하에서 10% Pd/C(0.13g)로 16시간 동안 처리한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 에탄올(2×10mℓ) 세정액을 사용하여 규조토를 통과시켜 여과한다. 여액을 감압하에 농축시키고, 이소프로필 알콜(10mℓ) 중의 갈색 잔사를 4-메틸벤젠설포산 일수 화물(558mg, 2.94mmol)로 처리한다. 고체가 용해될 때까지 혼합물을 승온시킨 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 10시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하여 단리시키고, 40 내지 50℃에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(180mg, 수율 44%)을 수득한다.

[0831] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.40 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.70 (dd, J=11.8, 3.0Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.46 (dd, J=11.8, 5.5Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.30 (t, 6.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 4H), 6.98 (br d, J=8.0Hz, 4H), 7.84 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.22 (m, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 176 (M+H)<sup>+</sup>.

[0832] C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 2TsOH에 대한 원소분석:

[0833] 계산치: C, 54.71; H, 5.70; N, 7.98.

[0834] 실측치: C, 55.20; H, 5.51; N, 7.58.

[0835] 실시예 19

[0836] (1R,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

[0837] 실시예 19A

[0838] 3급 부틸 (1R,5R)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트

[0839] 에탄올(25mℓ) 중, 실시예 18D로부터의 생성물(1.25g, 4.3mmol)을 60℃, 수소 대기하에서 10% Pd/C(0.25g)로 16시간 동안 처리한다. 혼합물을 에탄올 세정액(2×10mℓ)을 사용하여 규조토를 통해 여과한다. 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일(0.85g, 수율 99%)로서 수득한다.

[0840] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.46 (s, 4.5H), 1.48 (s, 4.5Hz), 1.60 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.98 (m, 0.5H), 4.20 (m, 0.5H), 7.20-7.42 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>.

[0841] 실시예 19B

[0842] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트

[0843] 실시예 19A로부터의 생성물(200mg, 1.0mmol) 및 문헌[참조: Tetrahedron Lett. (1993), 34, 7493-7496]에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 2-클로로-5-요오도피리딘(288mg, 1.2mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(0.26g, 수율 84%)을 수득한다.

[0844] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.20 (dd, J=-13.5, 6.1Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.78 (br t, J=5.1Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 3.1Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.5, 0.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=3.1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 310/312 (M+H)<sup>+</sup>.

[0845] 실시예 19C

- [0846] (1R,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [0847] 에탄올(10ml) 중, 실시예 19B로부터의 생성물(250mg, 0.83mmol)을 4-메틸벤젠설포산 일수화물(480mg, 2.49mmol)로 처리한다. 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열시키고 25℃로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 갈색 잔사를 이소프로필 아세테이트(10ml) 속에서 수회 공비시킨 다음, 이소프로필 아세테이트:헵탄(1:1)으로부터 결정화하여 표제 화합물(0.17g, 수율 37%)을 수득한다.
- [0848]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.00 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.45 (dd,  $J=14.5$ , 6.0Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J=9.8$ , 2.2Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J=10.2$ , 2.3Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.24 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 4H), 7.32 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 4H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  210/212 (M+H) $^+$ .
- [0849]  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl} \cdot 2\text{TsOH}$ 에 대한 원소분석:
- [0850] 계산치: C, 52.02; H, 5.09; N, 7.58.
- [0851] 실측치: C, 52.00; H, 5.27; N, 7.45.
- [0852] 실시예 20
- [0853] (1R,5R)-6-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [0854] 실시예 20A
- [0855] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트
- [0856] 실시예 19A로부터의 생성물(200mg, 1.0mmol) 및 3-브로모피리딘(190mg, 1.2mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(0.27g, 수율 99%)을 수득한다.
- [0857]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  1.50 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.20 (dd,  $J=13.0$ , 6.1Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (dd,  $J=8.1$ , 1.7Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.78 (br t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (m, 1H), 7.22 (ddd,  $J=8.5$ , 4.7, 0.7Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J=4.7$ , 0.7Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  276 (M+H) $^+$ .
- [0858] 실시예 20B
- [0859] (1R,5R)-6-(3-피리디닐)-2,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [0860] 실시예 20A로부터의 생성물을 실시예 19C에서와 같이 처리하여 표제 화합물(0.32g, 수율 62%)을 수득한다.
- [0861]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.10 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.50 (dd,  $J=14.7$ , 6.0Hz, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.10 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 4H), 7.70 (dd,  $J=8.0$ , 1.8Hz, 4H), 7.82 (m, 2H), 8.12 (m, 2H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  176 (M+H) $^+$ .
- [0862]  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 2 \text{TsOH}$ 에 대한 원소분석:
- [0863] 계산치: C, 55.47; H, 5.63.
- [0864] 실측치: C, 55.81; H, 5.61.
- [0865] 실시예 22
- [0866] 시스-6-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘 디하이드로클로라이드
- [0867] 실시예 22A
- [0868] 3급 부틸 시스-6-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트
- [0869] 유럽 공개특허공보 제0603887 A2호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 3급 부틸 시스-옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트(374mg, 1.65mmol) 및 문헌[참조: Tetrahedron Lett. (1998), 39, 2059-2062]에

기재되어 있는 바와 같이 제조된 5-브로모-2-클로로피리딘(314mg, 1.65mmol)을 실시예 1E에 기재된 바와 같이 처리하여 표제 화합물(273mg, 수율 49%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338/340 (M+H)<sup>+</sup>.

[0870] 실시예 22B

[0871] 시스-6-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘 디하이드로클로라이드

[0872] 메탄올(1mℓ) 중, 실시예 22A로부터의 생성물을 에테르 중의 HCl 용액(1N, 4mℓ, 4mmol)으로 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시킨다. 수득한 고체를 에탄올/디에틸 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물(191mg, 수율 76%)을 수득한다.

[0873] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.85 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.32-3.58 (m, 4H), 3.70 (dd, J=12.5Hz, 1H), 3.98 (t, J=5Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.40 (d, J=9Hz, 1H), 7.78 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238/240 (M+H)<sup>+</sup>.

[0874] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> · 2.1 HCl에 대한 원소분석:

[0875] 계산치: C, 45.86; H, 5.80; N, 13.37.

[0876] 실측치: C, 45.53; H, 6.10; N, 12.99.

[0877] 실시예 23

[0878] 시스-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘 디하이드로클로라이드

[0879] 실시예 23A

[0880] 3급 부틸 시스-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트

[0881] 실시예 22A로부터의 생성물(232mg, 1.03mmol) 및 3-브로모피리딘(162mg, 1.03mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(220mg, 수율 70%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 304(M+H)<sup>+</sup>.

[0882] 실시예 23B

[0883] 시스-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘 디하이드로클로라이드

[0884] 메탄올(1mℓ) 중, 실시예 23A로부터의 생성물을 에테르 중의 HCl 용액(1N, 4mℓ, 4mmol)으로 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시킨다. 수득한 고체를 에탄올/디에틸 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물(169mg, 수율 83%)을 수득한다.

[0885] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.88 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.34-3.70 (m, 4H), 3.83 (dd, J=12, 5Hz, 1H), 4.06 (t, J=5Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9, 2Hz 1H), 7.85 (dd, J=9, 5Hz, 1H), 8.09 (d, J=5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 204 (M+H)<sup>+</sup>.

[0886] C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> · 2.1 HCl에 대한 원소분석:

[0887] 계산치: C, 51.50; H, 6.88; N, 15.02.

[0888] 실측치: C, 51.25; H, 6.71; N, 14.91.

[0889] 실시예 24

[0890] (3aR,6aR)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드

[0891] 실시예 24A

[0892] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[0893] 실시예 14H로부터의 생성물 및 미국 특허 제5,733,912호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 2,3-디클로로-5-요오도 피리딘을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 42%의 수율로 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z

358/360/362 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0894] 실시예 24B
- [0895] (3aR,6aR)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0896] 실시예 24A로부터의 생성물을 실시예 14J에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 65%)을 수득한다.
- [0897] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.35 (m, 6H), 3.82 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.42 (t, J=6Hz, 1H), 7.35 (d, J=3Hz, 1H), 7.8 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 258/260/262 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0898] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl · 0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [0899] 계산치: C, 43.47; H, 4.93; N, 13.83.
- [0900] 실측치: C, 43.82; H, 4.86; N, 13.99.
- [0901] 실시예 25
- [0902] (3aS,6aS)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0903] 실시예 25A
- [0904] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0905] 실시예 15E로부터의 생성물 및 미국 특허 제5,773,912호에 기재되어 있는 바와 같이 제조된 2,3-디클로로-5-요오도피리딘을 실시예 1E(수율 41%)에서와 같이 처리하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 358/360/362 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0906] 실시예 25B
- [0907] (3aS,6aS)-5-(5,6-디클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0908] 실시예 25A로부터의 생성물을 실시예 14J에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 78%)을 수득한다.
- [0909] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.36 (m, 6H), 3.85 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.42 (t, J=6Hz, 1H), 7.35 (d, J=3Hz, 1H), 7.8 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 258/260/262 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0910] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl에 대한 원소분석:
- [0911] 계산치: C, 44.79; H, 4.75; N, 14.25.
- [0912] 실측치: C, 44.76; H, 4.79; N, 14.24.
- [0913] 실시예 26
- [0914] (3aS,6aS)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0915] 실시예 26A
- [0916] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0917] 실시예 15E로부터의 생성물 및 5-브로모-2-클로로-3-메틸 피리딘을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 41%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338/340 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0918] 실시예 26B
- [0919] (3aS,6aS)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드
- [0920] 실시예 26A로부터의 생성물을 실시예 14J에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 42%)을 수득한다.
- [0921] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (m, 6H), 3.95 (dd, J=12,

1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 7.55 (d, J=3Hz 1H), 7.85 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238/240 (M+H)<sup>+</sup>.

[0922] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> · 1.8 HCl에 대한 원소분석:

[0923] 계산치: C, 47.46; H, 5.93; N, 13.84.

[0924] 실측치: C, 47.24; H, 5.91; N, 13.69.

[0925] 실시예 27

[0926] (3aR,6aR)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드

[0927] 실시예 27A

[0928] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[0929] 실시예 14H로부터의 생성물 및 5-브로모-2-클로로-3-메틸 피리딘을 실시예 1E에서와 같이 처리하여 표제 화합물 (수율 24%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338/340 (M+H)<sup>+</sup>.

[0930] 실시예 27B

[0931] (3aR,6aR)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드

[0932] 실시예 27A로부터의 생성물을 실시예 14J에서와 같이 처리하여 표제 화합물(수율 40%)을 수득한다.

[0933] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (m, 6H), 3.92 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 7.52 (d, J=3Hz 1H), 7.82 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 238/240 (M+H)<sup>+</sup>.

[0934] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> · 1.75 HCl에 대한 원소분석:

[0935] 계산치: C, 47.74; H, 5.96; N,13.92.

[0936] 실측치: C, 47.57; H, 5.89; N, 13.62.

[0937] 실시예 28

[0938] (3aR,6aR)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[0939] 실시예 28A

[0940] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[0941] 실시예 14H로부터의 생성물(800mg, 1.96mmol) 및 3-브로모피리딘(400mg, 2.5mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리한다[나트륨 3급 부톡사이드(390mg, 4.1mmol) 2.1당량을 사용하도록 변경]. 조생성물을 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 4% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체(400mg, 70%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.

[0942] 실시예 28B

[0943] (3aR,6aR)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[0944] 에탄올(3ml) 중의 실시예 28A로부터의 생성물(400mg, 1.38mmol)을 HCl/1,4-디옥산(4M, 4ml)으로 처리한다. 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 황색 유성 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 90:10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 유리 염기를 열린 오일(208mg)로서 수득한다. 에탄올(3ml) 중의 유리 염기를 HCl/1,4-디옥산(4M, 3ml)으로 처리한다. 용매를 감압하에 제거하여 밝은 황색 고체를 수득하고, 이를 에탄올:에틸 아세테이트(1:4)로부터 결정화하여 표제 화합물을 흡습성의 희백색 고체(253mg, 수율 70%)로서 수득한다.

- [0945]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.11 (m, 1H), 2.40 (dq, J=14, 8Hz, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.53 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.71 (dd, J=12, 7Hz, 1H), 3.99 (dd, J=12, 2Hz, 1H), 4.52 (br t, J=7Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.18(br s, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0946]  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [0947] 계산치: C, 49.71; H, 6.60; N, 15.81.
- [0948] 실측치: C, 49.80; H, 6.59; N, 15.64.
- [0949] 실시예 29
- [0950] (3aR,6aR)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [0951] 실시예 29A
- [0952] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0953] 실시예 14H로부터의 생성물(0.80g, 1.96mmol) 및 실시예 7A로부터의 3-브로모-5-메톡시피리딘(478mg, 2.54mmol)을 실시예 1E에서와 같이 처리[나트륨 3급 부톡사이드(400mg, 4.2mmol) 2.1당량을 사용하도록 변경]하여 표제 화합물을 담황색 오일(0.62g, 수율 100%)로서 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0954] 실시예 29B
- [0955] (3aR,6aR)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [0956] 디클로로메탄(20ml) 중의 실시예 29A로부터의 생성물(620mg, 1.96mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리한다. 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 수득한 황색 오일을 설팅 크로마토그래피(89:10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ )로 정제시켜 유리 염기를 엷은 오일(210mg)로서 수득한다. 유리 염기를 에탄올(3ml) 속에 용해시키고 1,4-디옥산 중의 HCl(4M, 3ml, 12mmol)로 처리한다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에탄올:에틸 아세테이트(3:1)로부터 결정화하여 표제 화합물을 회백색 고체(317mg, 수율 57%)로서 수득한다.
- [0957]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.10 (m, 1H), 2.39 (dq, J=13, 7Hz, 1H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.52 (dd, J=7, 5Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.96 (br d, J=13Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.49 (br t, J=7Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.83 (d, J=2Hz, 1H), 7.91 (d, J=2Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0958]  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 2.6\text{HCl}$ 에 대한 원소분석:
- [0959] 계산치: C, 45.89; H, 6.29; N, 13.38.
- [0960] 실측치: C, 46.02; H, 6.23; N, 13.49.
- [0961] 실시예 30
- [0962] (3aS,6aS)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 4-메틸벤젠설포네이트
- [0963] 실시예 30A
- [0964] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0965] 톨루엔(33ml) 중의 실시예 15E로부터의 생성물(0.71g, 3.30mmol)을 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)[ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 공급원: 알파 애서(Alfa Aesar)](61mg, 0.10mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸[BINAP, 공급원: 스트렘 케미칼스(Strem Chemicals)](83mg, 0.10mmol), 3-브로모피리딘[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니](0.58g, 3.70mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니](0.54g, 5.60mmol)로 처리한다. 80°C에서 16시간 동안 가열한 후, 혼합물을 디에틸 에테르(100ml)에 붓고, 염수(100ml)로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 정제하여 표제 화합

물을 황색 오일(0.87g, 수율 91%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.

[0966] 실시예 30B

[0967] (3aS,6aS)-5-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 4-메틸벤젠설포네이트

[0968] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중, 실시예 30A로부터의 생성물(0.87g, 3.0mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리한다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 무색 오일(0.45g, 수율 79%)로서 수득한다. 염을 4-메틸벤젠설포산과 배합하여 형성시키고, 에탄올:에틸 아세테이트(1:7)로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

[0969] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.98-2.11 (m, 1H), 2.38-2.42 (m, 1H), 3.25-3.41 (m, 5H), 3.50 (dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 3.87 (dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.42 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.0, 11.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.0, 5.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.

[0970] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 1.15TsOH에 대한 원소분석:

[0971] 계산치: C, 59.08; H, 6.30; N, 10.85.

[0972] 실측치: C, 58.89; H, 6.41; N, 10.96.

[0973] 실시예 31

[0974] (3aS,6aS)-5-(5-브로모-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 4-메틸벤젠설포네이트

[0975] 실시예 31A

[0976] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(5-브로모-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[0977] 톨루엔(27ml) 중, 실시예 15E로부터의 생성물(0.56g, 2.70mmol)을 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], 공급원: 알파 애서](50mg, 0.10mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸[BINAP, 공급원: 스트렘 케미칼스](68mg, 0.10mmol), 3,5-디브로모피리딘[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니](0.69g, 2.90mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니](0.44g, 4.60mmol)로 처리한다. 80°C에서 16시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르(100ml)에 붓고, 염수(100ml)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(0.47g, 수율 47%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368/370 (M+H)<sup>+</sup>.

[0978] 실시예 31B

[0979] (3aS,6aS)-5-(5-브로모-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 4-메틸벤젠설포네이트

[0980] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중, 실시예 31A로부터의 생성물(0.47g, 1.30mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리한다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 무색 오일(0.32g, 수율 91%)로서 수득한다. 염을 4-메틸벤젠설포산과 합하여 형성시키고 에탄올:에틸 아세테이트(1:10)로부터 결정화하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득한다.

[0981] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.98-2.14 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 3.25-3.52 (m, 6H), 3.85 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.43 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=3.0, 1H), 8.05 (d, J=2.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 268/270 (M+H)<sup>+</sup>.

[0982] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Br · 1.0 TsOH · 1.0EtOH에 대한 원소분석:

- [0983] 계산치: C, 49.38; H, 5.80; N, 8.64.
- [0984] 실측치: C, 49.60; H, 5.99; N, 8.83.
- [0985] 실시예 32
- [0986] (3aS,6aS)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 4-메틸벤젠설포네이트
- [0987] 실시예 32A
- [0988] 3급 부틸 (3aS,6aS)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [0989] 톨루엔(23ml) 중, 실시예 15E로부터의 생성물(0.549g, 2.30mmol)을 트리스(디벤질렌아세톤)디팔라듐(0)[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 공급원: 알파 애서](43mg, 0.10mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸[BINAP, 공급원: 스트렘 케미칼스](58mg, 0.10mmol), 실시예 7A로부터의 3-브로모-5-메톡시피리딘(0.43g, 2.30mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드[공급원: 알드리히 케미칼 캄파니](0.38g, 3.90mmol)로 처리한다. 80℃에서 16시간 동안 가열한 후, 혼합물을 디에틸 에테르(100ml)에 붓고, 염수(100ml)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(0.42g, 수율 57%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0990] 실시예 32B
- [0991] (3aS,6aS)-5-(5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 4-메틸벤젠설포네이트
- [0992] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중, 실시예 32A로부터의 생성물(0.47g, 1.50mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리한다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기를 무색 오일(0.22g, 수율 63%)로서 수득한다. 염을 4-메틸벤젠설포산과 합하여 형성시키고 에탄올:에틸 아세테이트(1:10)로부터 결정화하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다.
- [0993] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.09-2.12 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 3.32-3.55 (m, 6H), 3.85-3.93 (m, 4H), 4.43 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0, 1H), 7.75 (d, J=2.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0994] C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O · 1.0TsOH · 1.0H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [0995] 계산치: C, 55.73; H, 6.65; N, 10.26.
- [0996] 실측치: C, 55.85; H, 6.89; N, 10.02.
- [0997] 실시예 33
- [0998] (시스)-3-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 트리스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [0999] 실시예 33A
- [1000] 1-3급 부틸 4-에틸 3-옥소-1,4-피페리딘디카복실레이트
- [1001] 에탄올(250ml) 중의 에틸 1-벤질-3-옥소피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(24.16g, 81.1mmol)를 트리 에틸 아민(11.3ml, 81.1mmol), 디-3급 부틸 디카보네이트(18.6g, 85.3mmol) 및 10% Pd/C(0.13g)로 처리한다. 50℃에서 H<sub>2</sub>(1atm)하에 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 에탄올(2×20ml) 세정액을 사용하여 규조토를 통해 여과한다. 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 디에틸 에테르(20ml)로 처리하고 디에틸 에테르 세정액(2×30ml)으로 재여과한다. 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일(20.6g, 수율 94%)로서 수득한다.
- [1002] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.32 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.32-2.26 (m, 3H), 3.5 (t, J=5.7Hz, 1H),

4.0 (br s, 1H), 4.24(q, J=6.9Hz, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>, 289 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

[1003] 실시예 33B

[1004] 3급 부틸 3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카복실레이트

[1005] 메탄올(200ml) 중, 실시예 33A로부터의 생성물(10.84g, 40mmol)을 0 내지 10℃에서 수소화붕소나트륨(9.12g, 240mmol)으로 20분 동안 서서히 처리한다. 혼합물을 주위 온도로 승온시키고 20시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(50ml)로 처리하고, 클로로포름(2×100ml)으로 추출한다. 유기상을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(8.0g, 수율 86%)을 수득한다.

[1006] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.70-1.50 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 2H), 3.72-3.40 (m, 2H), 4.18-3.90 (m, 4H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

[1007] 실시예 33C

[1008] 3급 부틸 3-[(메틸설포닐)옥시]-4-[(메틸설포닐)옥시]메틸-1-피페리딘카복실레이트

[1009] 디클로로메탄(200ml) 중, 실시예 33B로부터의 생성물(8.0g, 34.6mmol) 및 트리에틸아민(14.0g, 138.4mmol)을 0℃에서 메탄설포닐 클로라이드(6.7ml, 86.5mmol)로 처리한다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨(50ml)으로 급냉시키고, 디클로로메탄(2×100ml)으로 추출한다. 합한 추출물을 염수(2×10ml)로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트, 50:50)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일(7.8g, 수율 58%)로서 수득한다.

[1010] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 6H), 3.90-4.60 (m, 7H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 405 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

[1011] 실시예 33D

[1012] 3급 부틸 (시스)-8-벤질-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트

[1013] 무수 톨루엔(100ml) 중, 실시예 33C로부터의 생성물(5.8g, 15mmol)을 벤질아민(4.8g, 45mmol)으로 처리한다. 환류하에 20시간 동안 가열한 후, 혼합물을 25℃로 냉각시킨 다음, 여과한다. 여액을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트, 40:60)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일(0.73g, 수율 15%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>.

[1014] 실시예 33E

[1015] (시스)-8-벤질-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트

[1016] 에탄올(10ml) 중, 실시예 33D로부터의 생성물(0.30g, 10mmol)을 4-메틸벤젠설포닉산 일수화물(0.57g, 3mmol)로 처리한다. 80℃에서 1시간 동안 가열한 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 이소프로필 아세테이트로부터 공비시킨다.

[1017] 실시예 33F

[1018] (시스)-8-벤질-3-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄

[1019] 보다 다량의 나트륨 3급 부톡사이드(384mg, 4.0mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 33E로부터의 생성물 및 3-브로모피리딘을 실시예 1E의 공정에 따라 처리한다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트, 20:80, R<sub>f</sub> 0.2)로 정제하여 표제 화합물(0.16g, 수율 57%)을 수득한다.

[1020] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.04 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.70 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 7.04 (ddd, J=8.8, 3.0, 1.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.80 (dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H), 7.84 (d, J=3.0Hz, 1H); MS

(DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 280 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1021] 실시예 33G
- [1022] (시스)-3-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 트리스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1023] 메탄올(10ml) 중, 실시예 33F로부터의 생성물(150mg, 0.54mmol)을 4-메틸벤젠설포닉산 일수화물(0.205g, 1.08mmol)과 10% Pd/C(0.15g)로 처리한다. 60℃에서 H<sub>2</sub>(1atm)하에 20시간 동안 교반한 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에탄올(2×10ml) 세정액을 사용하여 규조토를 통해 여과한다. 여액을 감압하에 농축시키고, 갈색 잔사를 이소프로판올(10ml)로부터 공비시킨다. 수득된 고체를 이소프로판올/이소프로필 아세테이트로부터 결정화하여 표제 화합물(35.0mg, 수율 9%)을 수득한다.
- [1024] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.10 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.40(s, 9H), 3.20 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.70 (dd, J=11.8, 3.0Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.46 (dd, J=15.0, 3.0Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 6H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 6H), 7.84 (dd, J=9.0, 5.7Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=9.3, 3.3, 1.2Hz, 1H), 8.10 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=3.1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>;
- [1025] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · 3TsOH에 대한 원소분석:
- [1026] 계산치: C, 54.45; H, 5.57; N, 5.95.
- [1027] 실측치: C, 54.10; H, 5.79; N, 5.58.
- [1028] 실시예 35
- [1029] (3aR,6aR)-5-(5-에티닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드 디하이드로클로라이드
- [1030] 실시예 35A
- [1031] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-{5-[(트리메틸실릴)에티닐]-3-피리디닐}헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1032] 실시예 36A로부터의 생성물(980mg, 2.66mmol)을 56 내지 60℃에서 PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(93.4mg, 0.133mmol), 요오드화 제1구리(25.3mg, 0.133mmol) 및 트리에틸아민(1.0g, 9.9mmol)의 존재하에 무수 DMF(15ml) 중의 에티닐트리메틸실란(0.73ml, 5.2mmol)으로 처리한다. 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출한다. 유기 층을 합하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:9)로 정제하여 표제 화합물(550mg, 수율 55%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1033] 실시예 35B
- [1034] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-에티닐-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1035] 무수 테트라하이드로푸란(10ml) 중, 실시예 35A로부터의 생성물(550mg, 1.42mmol)을 실온에서 1시간 동안 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(4ml, 4mmol, 테트라하이드로푸란 중의 1M 용액)로 처리한다. 용액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:4)로 정제하여 표제 화합물(280mg, 수율 63%)을 수득한다.
- [1036] 실시예 35C
- [1037] (3aR,6aR)-5-(5-에티닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 하이드로클로라이드 디하이드로클로라이드
- [1038] 실시예 35B로부터의 생성물(280mg, 0.89mmol)을 실시예 14J의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(180mg, 수율 94%)을 수득한다.
- [1039] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.92 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.18

(s, 1H), 4.45(t, J=6Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.18(d, J=3Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 214 (M+H)<sup>+</sup>;

[1040] C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl · 0.25H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1041] 계산치: C, 53.64; H, 5.80; N, 14.14.

[1042] 실측치: C, 53.53; H, 6.06; N, 14.36.

[1043] 실시예 36

[1044] (3aR,6aR)-5-(5-브로모-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[1045] 실시예 36A

[1046] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-브로모-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1047] 실시예 14H로부터의 생성물(910mg, 4.3mmol) 및 3,5-디브로모피리딘(1.0g, 4.3mmol)을 실시예 1E의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(520mg, 수율 33%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 370 (M+H)<sup>+</sup>.

[1048] 실시예 36B

[1049] (3aR,6aR)-5-(5-브로모-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[1050] 실시예 36A로부터의 생성물(210mg, 0.57mmol)을 실시예 14J의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(169mg, 수율 87%)을 수득한다.

[1051] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.92 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 7.95 (d, J=3Hz, 1H), 8.18 (d, J=3Hz, 1H), 8.32 (d, J=1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>;

[1052] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub> · 2HCl에 대한 원소분석:

[1053] 계산치: C, 38.69; H, 4.69; N, 12.31.

[1054] 실측치: C, 38.38; H, 4.73; N, 12.17.

[1055] 실시예 37

[1056] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)니코티노니트릴

[1057] 실시예 37A

[1058] 3-브로모-5-시아노피리딘

[1059] 옥시염화인(5ml)을 5-브로모니코틴아미드[2g, 10mmol, 공급원: 아모카도 리서치 케미칼스 리미티드(Avocado Research Chemicals, Ltd.)]에 가하고, 혼합물을 적당한 환류로 3시간 동안 가열시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음(100g)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출한다. 합한 추출물을 수성 수산화암모늄과 물로 연속하여 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:1)로 정제하여 표제 화합물(1.5g, 수율 82%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 184 (M+H)<sup>+</sup>.

[1060] 실시예 37B

[1061] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-시아노-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1062] 실시예 14H로부터의 생성물(1.7g, 8mmol) 및 3-브로모-5-시아노피리딘(1.46g, 8mmol, 실시예 37A로부터)을 실시예 1E의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(600mg, 수율 24%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 315 (M+H)<sup>+</sup>.

[1063] 실시예 37C

- [1064] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)니코티노니트릴 푸마레이트
- [1065] 에탄올(8ml) 중, 실시예 37B로부터의 생성물(300mg, 0.95mmol)을 1,4-디옥산(2ml, 8mmol) 중의 4N HCl로 4시간 동안 처리한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:메탄올:NH<sub>4</sub>OH(수성), 94:5:1)로 정제하여 유리 염기(100mg, 수율 42%)를 수득한다. 유리 염기를 10% 메탄올/디에틸 에테르(35ml)에 용해시키고, 10% 메탄올/디에틸 에테르(35ml) 중의 푸마르산(65mg, 0.56mmol) 용액으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 침전물을 여과하여 단리시키고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(154mg, 수율 83%)을 수득한다.
- [1066] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.90 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.25 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.35 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 214 (M+H)<sup>+</sup>;
- [1067] C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:
- [1068] 계산치: C, 58.12; H, 5.44; N, 16.95.
- [1069] 실측치: C, 58.20; H, 5.49; N, 17.00.
- [1070] 실시예 38
- [1071] (시스)-3-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1072] 실시예 38A
- [1073] 벤질 2,2-디메톡시에틸카바메이트
- [1074] 벤질 클로로포르메이트(231.3g, 1.3mol)를 10 내지 20°C에서 톨루엔(750ml) 중 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈(152.0g, 1.3mol)와 수성 NaOH(72.8g, 1.82mol; 수 375ml 중)와의 혼합물에 점차 가한다. 완전히 첨가한 후, 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한다. 유기 층을 분리시키고, 염수(2×100ml)로 단리시키고, 농축시켜 표제 화합물을 오일(281.5g, 수율 90%)로서 수득한다.
- [1075] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 3.33 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.39(s, 6H), 4.37(t, J=6.0Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 7.30 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 257 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 340 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1076] 실시예 38B
- [1077] 벤질 알릴(2,2-디메톡시에틸)카바메이트
- [1078] 무수 톨루엔(1.0L) 중, 실시예 38A로부터의 생성물(281.0g, 1.18mol)을 분말형 KOH(291.2g, 5.20mol) 및 트리 에틸벤질암모늄 클로라이드(4.4g, 0.02mol)로 처리한다. 이어서, 톨루엔(300ml) 중의 알릴 브로마이드(188.7g, 1.56mol) 용액을 20 내지 30°C에서 20분 동안 적가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 20 내지 30°C에서 20분 동안 물(300ml)을 가한다. 층을 분리시키고, 수성 상을 톨루엔(2×300ml)으로 추출한다. 유기상을 합하고, 염수(2×100ml)로 세척하고, 건조(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 오일(315.6g, 수율 96%)로서 수득한다.
- [1079] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.32 (s, 3H), 3.37 (m, 5H), 3.97 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 5.15(m, 4H), 5.75(m, 1H), 7.23 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 297 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 280 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1080] 실시예 38C
- [1081] 벤질 알릴(2-옥소에틸)카바메이트
- [1082] 실시예 38B로부터의 생성물(314.0g, 1.125mol)을 실온에서 포름산(88%, 350ml)으로 처리하고, 15시간 동안 교반한다. 대부분의 포름산을 40 내지 50°C에서 감압하에 농축시켜 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트(3×500ml)로 추출한다. 추출물을 합하고, 세척액의 pH가 6 내지 7로 될 때까지 염수로 세척한다. 유기상을 농축시켜 표

제 화합물을 담황색 오일(260.0g, 수율 99%)로서 수득한다.

[1083]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  3.20 (m, 1H), 3.97(m, 2H), 4.10(m, 1H), 5.10(m, 4H), 5.75(m, 1H), 7.45(m, 5H), 9.50 (d, J=6.4Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 234 (M+H) $^+$ .

[1084] 실시예 38D

[1085] 벤질 알릴[2-(하이드록시이미노)에틸]카바메이트

[1086] 아세토니트릴(1.5L) 중, 실시예 38C로부터의 생성물(260g, 1.115mol)을  $\text{N}_2$ 하에 나트륨 아세테이트 삼수화물(170.6g, 4.41mol, 증류수 0.75L 중)과  $\text{NH}_2\text{OH}$  하이드로클로라이드로 처리한다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시킨다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트( $2 \times 750\text{ml}$ )로 추출한다. 합한 유기상을 세척액의 pH가 7로 될 때까지 염수로 세척한다. 유기상을 농축시켜 표제 화합물을 오일(271g, 수율 98%)로서 수득한다.

[1087]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.94 (m, 2H), 3.98 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.17 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.30 (m, 4H), 5.60(m, 1H), 7.40(m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 266 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ , 249 (M+H) $^+$ .

[1088] 실시예 38E

[1089] 벤질 (시스)-3-아미노-4-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘카복실레이트

[1090] 크실렌(1.0L) 중, 실시예 38D로부터의 생성물(240g, 0.97mol) 용액을  $\text{N}_2$ 하에 환류에서 10시간 동안 가열시킨다. 수득한 갈색 용액을 10 내지  $15^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 아세트산(1.0L)을  $\text{N}_2$ 하에 가한다. 아연 분말(100g, 1.54mol)을 점차적으로 가하고, 회색 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 물(1.0L)을 여액에 가한다. 여액을 10분 동안 교반시키고, 갈색 유기 층을 분리시킨다. 수성 상을 크실렌( $4 \times 400\text{ml}$ )으로 충분히 세척한 다음, 감압하에 약 200ml의 용적으로 농축시킨다. 포화 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 를 조심하여 가하여 당해 잔사를 pH 9 내지 10으로 염기성화시킨다. 침전시킨 백색 고체를 여과하여 제거하고, 여액을  $\text{CHCl}_3$ ( $3 \times 600\text{ml}$ )로 추출한다. 합한 유기상을 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액( $2 \times 50\text{ml}$ )으로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 로 건조시킨다. 혼합물을 규조토의 단갈럼을 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 담황색 오일(145g, 수율 60%)로서 수득한다.

[1091]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.80-3.50 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 251 (M+H) $^+$ .

[1092] 실시예 38F

[1093] 벤질 (시스)-3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-4-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘카복실레이트

[1094] 에탄올(50ml) 중, 실시예 38E로부터의 생성물(7.0g, 28mmol)을 실온에서 5% NaOH 수용액(10ml)과 디-3급 부틸 디카보네이트(10.9g, 50mmol)로 처리하고, 밤새 교반한다. 대부분의 에탄올을 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트( $2 \times 100\text{ml}$ )로 추출한다. 추출물을 합하고, 염수( $2 \times 20\text{ml}$ )로 세척하고, 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 95:5,  $R_f$  0.5)로 정제하여 표제 화합물(7.5g, 수율 77%)을 수득한다.

[1095]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.50 (brs, 9H), 2.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 4.32 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 368 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ , 351 (M+H) $^+$ .

[1096] 실시예 38G

[1097] 벤질 (시스)-3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-4-[(메틸설포닐)옥시]메틸}-1-피롤리딘카복실레이트

[1098]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60ml) 중, 실시예 38F로부터의 생성물(4.80g, 13.7mmol)을 트리에틸아민(2.77g, 27.4mmol)으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고,  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml) 중의 메탄설포닐 클로

라이드(1.73g, 15.1mmol)로 10분 동안 적가하면서 처리한다. 수득한 갈색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(10ml)로 급냉시킨다. 층을 분리시키고, 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50ml)로 추출한다. 합한 유기상을 염수(2×20ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 암갈색 오일(4.38g, 수율 75%)로서 수득한다.

[1099] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 2.80 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 446 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 429 (M+H)<sup>+</sup>.

[1100] 실시예 38H

[1101] 벤질 (시스)-3-아미노-4-[(메틸설포닐)옥시]메틸]-1-피롤리딘카복실레이트

[1102] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중, 실시예 38G로부터의 생성물(4.30g, 10.0mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리한다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 암갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용한다.

[1103] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.05 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 346 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 329 (M+H)<sup>+</sup>.

[1104] 실시예 38I

[1105] 3-벤질 (시스)-6-3급 부틸 3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3,6-디카복실레이트

[1106] 에탄올(25ml) 중, 실시예 38H로부터의 생성물을 60℃에서 10시간 동안 5% 수성 NaOH(약 25ml, pH>10)로 처리한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 디-3급 부틸 디카보네이트(2.40g, 11mmol)로 처리한다. 실온에서 밤새 교반한 후, 휘발물질을 감압하에 제거하고, 수성 잔사를 CHCl<sub>3</sub>(3×50ml)로 추출한다. 합한 유기상을 염수(2×20ml)로 세척하고, 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5:1, R<sub>f</sub> 0.5)로 정제하여 표제 화합물(3.2g, 38H 단계 및 38I 단계에 대해 96%)을 수득한다.

[1107] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.46 (s, 9H), 3.10 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.90 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.68 (dd, J=6.3, 4.4Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 350 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 333 (M+H)<sup>+</sup>.

[1108] 실시예 38J

[1109] 3급 부틸 (시스)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트

[1110] 메탄올(30ml) 중, 실시예 38I로부터의 생성물(2.3g, 6.92mmol)을 탄소상 10% 팔라듐(0.23g)으로 처리하고, H<sub>2</sub>(1atm)하에 실온에서 10시간 동안 교반한다. 촉매를 구조토를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일(1.27g, 수율 92%)로서 수득한다.

[1111] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.47 (dd, J=12.9, 3.7Hz, 1H), 2.64 (dd, J=12.2, 5.7Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.05 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.24 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.64 (dd, J=6.1, 3.8Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 216 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 199 (M+H)<sup>+</sup>.

[1112] 실시예 38K

[1113] 3급 부틸 (시스)-3-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트

[1114] 실시예 38J로부터의 생성물(150mg, 0.75mmol) 및 3-브로모피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조 생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5, R<sub>f</sub> 0.3)로 정제하여 표제 화합물(110mg, 수율 53%)을 수득하

고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용한다.

[1115]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.50 (s, 9H), 2.88 (m, 1H), 3.00 (dd, J=10.2, 6.5Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.82 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.84 (dd, J=6.8, 4.1Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.82(m, 1H), 8.10 (m, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 293 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 276 (M+H)<sup>+</sup>.

[1116] 실시예 38L

[1117] (시스)-3-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

[1118] 에탄올(10ml) 중, 실시예 38K로부터의 생성물(100mg, 0.36mmol)을 80℃에서 4-메틸벤젠설포산 일수화물(144mg, 0.76mmol)로 처리하고 6시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 따뜻한 메틸 3급 부틸에테르(20ml)로 희석시키고, 주위 온도에서 10시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하여 단리시키고, 40 내지 50℃에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(140mg, 수율 86%)을 수득한다.

[1119]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.40 (s, 6H), 3.28 (dd, J=10.9, 6.4Hz, 1H), 3.40 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.78 (dd, J=11.1, 5.0Hz, 1H), 4.04(d, J=10.8Hz, 1H), 4.28 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.14 (dd, J=7.1, 5.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 4H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.88(dd, J=8.8, 5.4Hz, 1H), 8.02 (ddd, J=9.1, 2.7, 1.3Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.34 (d, J=3.0Hz, 1H); m/z 176 (M+H)<sup>+</sup>;

[1120] C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 2.4TsOH · H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1121] 계산치: C, 53.07; H, 5.68; N, 6.93.

[1122] 실측치: C, 52.99; H, 5.23; N, 6.62.

[1123] 실시예 39

[1124] (시스)-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 디하이드로클로라이드

[1125] 실시예 39A

[1126] 3-아미노-4-메틸피리딘

[1127] 메탄올 중의 2-클로로-3-니트로-4-메틸피리딘(4.0g, 23.2mmol)을 탄소상 10% 팔라듐(2g)과 무수 나트륨아세테이트(2.14g, 26mmol)로 처리하고, 실온에서 H<sub>2</sub>(4atm)하에 45분 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(2.5g, 수율 100%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 109 (M+H)<sup>+</sup>.

[1128] 실시예 39B

[1129] 3급 부틸 4-메틸-3-피리디닐카바메이트

[1130] 테트라하이드로푸란(10ml) 중, 실시예 39A로부터의 생성물(300mg, 2.8mmol)을 실온에서 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(5.5ml, 테트라하이드로푸란 중의 1M 용액)로 처리한 다음, 디-3급 부틸 디카보네이트(605mg, 2.8mmol)를 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트(100ml)와 물(20ml) 사이에 분배한다. 유기 층을 분리시키고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 3:7)로 정제하여 표제 화합물(400mg, 수율 69%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 209 (M+H)<sup>+</sup>.

[1131] 실시예 39C

[1132] 3급 부틸 2-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트

[1133] 테트라하이드로푸란(20ml) 중, 실시예 39B로부터의 생성물(900mg, 4.32mmol)을 -40℃로 냉각시키고, -40℃에서 n-부틸리튬(5.4ml, 헥산 중의 1.6M 용액, 8.6mmol)으로 처리한다. 혼합물을 2시간 동안 실온으로 승온시킨 다음, N,N-디메틸포름아미드(0.2ml)를 가한다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 물(20ml) 속에 붓고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출한다. 유기 층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피

(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:4)로 정제하여 표제 화합물(600mg, 수율 60%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 237 (M+H)<sup>+</sup>.

[1134] 실시예 39D

[1135] 3급 부틸 1H-피롤[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트

[1136] 메틸렌 클로라이드(50ml) 중, 실시예 39C로부터의 생성물(1.5g, 6.4mmol) 및 트리에틸아민(1.6g, 15.8mmol)을 메탄설폰일 클로라이드(0.54ml, 7mmol)로 처리한다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20 ml)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출한다. 유기 층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:4)로 정제하여 표제 화합물(1.05g, 수율 79%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 219 (M+H)<sup>+</sup>.

[1137] 실시예 39E

[1138] 3급 부틸 2,3-디하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트

[1139] 메탄올(10ml) 중, 실시예 39D로부터의 생성물(360mg, 1.65mmol)을 탄소상 10% 팔라듐(750mg)으로 처리하고, H<sub>2</sub>(4atm)하에 3일 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(240mg, 수율 64%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 227 (M+H)<sup>+</sup>.

[1140] 실시예 39F

[1141] 3급 부틸 6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카복실레이트

[1142] 실시예 39E로부터의 생성물(226mg, 1.0mmol) 및 3-브로모피리딘(158mg, 1.0mmol)을 실시예 1E에서와 같은 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(60mg, 수율 20%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>.

[1143] 실시예 39G

[1144] (시스)-6-(3-피리디닐)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 디하이드로클로라이드

[1145] 실시예 39F로부터의 생성물(60mg, 0.19mmol)을 실시예 14J의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(37mg, 수율 71%)을 수득한다.

[1146] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 1.70 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.1-4.0 (m, 7H), 7.85 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 8.18 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 8.42 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 204 (M+H)<sup>+</sup>;

[1147] C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl에 대한 원소분석:

[1148] 계산치: C, 52.12; H, 6.87; N, 15.20.

[1149] 실측치: C, 51.87; H, 6.88; N, 15.04.

[1150] 실시예 40

[1151] (시스)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트

[1152] 실시예 40A

[1153] 벤질 (시스)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트

[1154] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중, 실시예 38I로부터의 생성물(1.0g, 6.92mmol)을 실온에서 1시간 동안 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리한다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 CHCl<sub>3</sub>(50ml)로 희석시킨다. 갈색 클로로포름 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2×20ml, pH= 8-9)와 염수(5ml)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일(0.64g, 수율 97%)로서 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에 사용한다.

- [1155]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.30-3.16 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 4.5(dd, J=6.4Hz, 4.8Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/NH $_3$ ) m/z 250 (M+NH $_4$ ) $^+$ , 233 (M+H) $^+$ .
- [1156] 실시예 40B
- [1157] 벤질 (시스)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1158] 실시예 40A로부터의 생성물(230mg, 1.0mmol) 및 3-브로모피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조 생성물을 크로마토그래피(SiO $_2$ , CH $_2$ Cl $_2$ :MeOH, 95:5, R $_f$  0.3)로 정제하여 표제 화합물(130mg, 수율 42%)을 수득한다.
- [1159]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.24 (dd, J=12.6, 4.1Hz, 1H), 3.30(m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (dd, J=7.8, 3.4Hz, 1H), 4.08-3.92 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.73 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.86 (d, J=4.7Hz, 1H); MS (DCI/NH $_3$ ) m/z 310 (M+H) $^+$ .
- [1160] 실시예 40C
- [1161] 6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1162] MeOH(10ml) 중, 실시예 40B로부터의 생성물(120mg, 0.39mmol)을 탄소상 10% 팔라듐(120mg)으로 처리하고, H $_2$ (1atm)하에 2시간 동안 주위 온도에서 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일(65mg, 수율 94%)로서 수득한다.
- [1163]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.55(dd, J=12.9, 3.4Hz, 1H), 2.72 (dd, J=12.6, 6.5Hz, 1H), 3.20(m, 2H), 3.63 (dd, J=7.5, 3.4Hz, 1H), 3.90 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.65 (dd, J=6.1, 3.4Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=8.5, 3.1, 1.4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 7.73(d, J=3.0Hz, 1H), 7.83 (dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H); m/z 176 (M+H) $^+$ .
- [1164] 실시예 40D
- [1165] (시스)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1166] 실시예 40C로부터의 생성물(65mg, 0.37mmol)을 메탄올/이소프로필아세테이트(1:10 v/v, 20ml) 중의 푸마르산(46.4mg, 0.4mmol)으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 침전물을 여과하여 수집하고, 40 내지 50°C에서 감압하에 건조시켜서 표제 화합물(47mg, 수율 44%)을 수득한다.
- [1167]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.18 (dd, J=12.6, 3.4Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.04 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 7.04 (ddd, J=8.2, 2.7, 1.3Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.2, 4.8Hz, 1H), 7.87 (d, 2.7Hz, 1H), 7.95 (dd, J=4.8, 1.1Hz, 1H); m/z 176 (M+H) $^+$ ;
- [1168] C $_{10}$ H $_{13}$ N $_3$  · 1.25C $_4$ H $_4$ O $_4$  · 0.6H $_2$ O에 대한 원소분석:
- [1169] 계산치: C, 54.41; H, 5.84; N, 12.69.
- [1170] 실측치: C, 54.96; H, 5.50; N, 12.10.
- [1171] 실시예 41
- [1172] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1173] 실시예 41A
- [1174] 3급 부틸 (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트
- [1175] 실시예 38J로부터의 생성물(150mg, 0.75mmol) 및 5-브로모-2-클로로피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조 생성물을 크로마토그래피(SiO $_2$ , 헥산:에틸 아세테이트, 50:50, R $_f$  0.3)로 정제하여 표제 화합물

(150mg, 수율 48%)을 수득한다.

- [1176]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.90 (dd,  $J=10.6$ , 4.1Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J=10.2$ , 6.4Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.77 (d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.26 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 2H), 7.85 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  329 ( $\text{M}+2+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 327( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .
- [1177] 실시예 41B
- [1178] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1179]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5ml) 중, 실시예 41A로부터의 생성물(150mg, 0.48mmol)을 실온에서 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리하고, 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 5% NaOH를 사용하여 갈색 잔사를 pH 9로 중화시킨다. 혼합물을  $\text{CHCl}_3$ (3 $\times$ 50ml)로 추출하고, 합한 유기상을 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일(90mg, 수율 90%)로서 수득한다.
- [1180]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.95 (dd,  $J=10.1$ , 5.1Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J=10.2$ , 6.8Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.75 (d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (dd,  $J=6.8$ , 4.7Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 2H), 7.87 (t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  229 ( $\text{M}+2+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 227 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .
- [1181] 실시예 41C
- [1182] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1183] 실시예 41B로부터의 생성물(90mg, 0.43mmol)을 실시예 40D에서의 공정에 따라 푸마르산(53.0mg, 0.47mmol)으로 처리하여 표제 화합물(100.2mg, 수율 73%)을 수득한다.
- [1184]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.05 (dd,  $J=10.1$ , 5.1Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J=12.2$ , 5.1Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J=9.9$ , 5.8Hz, 1H), 3.90 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (dd,  $J=11.2$ , 8.5Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J=6.1$ , 5.7Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.34 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=8.8$ , 2.7Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  229( $\text{M}+2+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 227 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .
- [1185]  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [1186] 계산치: C, 52.09; H, 5.46, N, 15.18.
- [1187] 실측치: C, 50.31; H, 4.920; N, 14.41.
- [1188] 실시예 42
- [1189] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1190] 실시예 42A
- [1191] 3급 부틸 (시스)-3-(벤질아미노)-4-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카복실레이트
- [1192] 아세트산(27.3g, 0.454mmol)과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (600ml)와의 혼합물 중, 벤질아민(17.8g, 0.166mol) 및 실시예 33A로부터의 생성물(41.0g, 0.151mol)을 30분 동안 고체  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (96.2g, 0.454mol)으로 점차적으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 물(200ml)을 가하고, 유기상을 분리시키고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 오일(40g)을 수득한다. 수득한 오일을 테트라하이드로푸란(300ml) 속에 용해시키고, 0 $^\circ\text{C}$ 에서  $\text{LiAlH}_4$ (THF 중 1M, 121ml, 121mmol)로 처리한다. 혼합물을 실온으로 승온시키고, 2시간 동안 교반한 다음, 과량의  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 를 조심해서 가하여 급냉시킨다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 오일(28.2g, 수율 58%)로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  321 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

- [1193] 실시예 42B
- [1194] 3급 부틸 (시스)-3-아미노-4-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카복실레이트
- [1195] 에탄올(400ml) 중, 실시예 42A로부터의 생성물(28.2g, 0.088mol)을 탄소상 10% 팔라듐(2g)으로 처리하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>하, 50℃에서 4시간 동안 교반한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(18.0g, 89%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1196] 실시예 42C
- [1197] 3급 부틸 (시스)-8-[(2-니트로페닐)설포닐]-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1198] 트리에틸아민(14.8g, 146mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500ml) 중, 실시예 42B로부터의 생성물(11.2g, 48.7mmol) 용액을 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드(23.6g, 107mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에탄올(150ml) 속에 용해시키고, 탄산칼륨(7.4g, 53.6mmol)으로 처리한다. 실온에서 40시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물(6.1g, 수율 30%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 415 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.
- [1199] 실시예 42D
- [1200] 벤질 (시스)-8-[(2-니트로페닐)설포닐]-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1201] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중, 실시예 42C로부터의 생성물(1.25g, 3.2mmol)을 트리플루오로아세트산(20ml)으로 처리하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 5% NaOH(10ml) 속에 용해시키고, CHCl<sub>3</sub>(10×10ml)로 완전히 추출한다. 합한 유기상을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 속에 용해시키고, 0℃에서 트리에틸아민(0.26g, 2.6mmol)과 벤질 클로로포르메이트(0.41g, 2.4mmol)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1N HCl(10ml)과 포화 NaHCO<sub>3</sub>(10ml)로 연속하여 세척한다. 유기상을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(0.71g, 수율 83%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 449 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.
- [1202] 실시예 42E
- [1203] 벤질 (시스)-8-(3급-부톡시카보닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1204] DMF(25ml) 중, 실시예 42D로부터의 생성물(3.1g, 7.2mmol)을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.98g, 21.6mmol)와 티오펜올(0.95g, 8.6mmol)로 처리하고 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 디-3급 부틸 디카보네이트(3.14g, 14.4mmol)로 추가로 처리하고 실온에서 4시간 동안 추가로 교반한다. 혼합물을 디에틸 에테르(100ml)로 희석시키고, 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:97)로 정제하여 표제 화합물(1.45g, 수율 58%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1205] 실시예 42F
- [1206] 3급 부틸 (시스)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-8-카복실레이트
- [1207] 메탄올(10ml) 중, 실시예 42E로부터의 생성물(190mg, 0.50mmol)을 탄소상 10% 팔라듐으로 처리하고, 혼합물을 H<sub>2</sub>하, 40 내지 45℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물(60mg, 수율 60%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1208] 실시예 42G
- [1209] 3급 부틸 (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-8-카복실레이트
- [1210] 톨루엔(15ml) 중, 실시예 42F로부터의 생성물(0.32g, 1.50mmol) 용액을 2-클로로-5-브로모피리딘(0.319g, 1.70mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.22g, 0.03mmol), BINAP(0.038g, 0.010mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.29g, 3.0mmol)로 처리하고, 반응물을 80℃에서 6시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(150ml) 속에

붓고, 염수(100ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제시켜 황색 오일(0.257g, 53%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.

[1211] 실시예 42H

[1212] (시스)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

[1213] 디클로로메탄(10ml) 중, 실시예 42G로부터의 생성물(0.25g, 0.8mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제시켜 황색 오일(0.185g)을 83%의 수율로 수득한다. 비스(4-메틸벤젠설포네이트) 염을 형성하여 황색 발포체/오일을 수득한다.

[1214] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 1.88-1.98 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 1H), 3.21-3.48 (m, 4H), 3.76-3.87 (m, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.86 (d, J=3.0MHz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>.

[1215] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Cl · 1.2TsoH · 1.2IPA에 대한 원소분석:

[1216] 계산치: C, 55.18; H, 6.49; N, 7.60.

[1217] 실측치: C, 55.07; H, 6.16; N, 7.23.

[1218] 실시예 43

[1219] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤

[1220] 실시예 43A

[1221] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트 하이드로클로라이드

[1222] 아세토니트릴(8ml) 중, 0 내지 5°C에서 실시예 29A로부터의 생성물(260mg, 0.81mmol)을, 아세토니트릴(4ml) 중에서 0 내지 5°C로 예비냉각시킨 N-브로모석신이미드(215mg, 1.2mmol)로 처리한다. 혼합물을 1시간 동안 실온으로 승온시킨 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 디에틸 에테르:헥산 3:7)로 정제시켜 표제 화합물(200mg, 수율 63%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

[1223] 실시예 43B

[1224] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트 하이드로클로라이드

[1225] 실시예 43A로부터의 생성물(200mg, 0.5mmol)을 실시예 14J에서의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물(142.5mg, 수율 78%)을 수득한다.

[1226] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.92 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 6.95 (d, J=3Hz, 1H), 7.55 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

[1227] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OBr · 1.75 HCl에 대한 원소분석:

[1228] 계산치: C, 39.77; H, 4.90; N, 11.60.

[1229] 실측치: C, 39.93; H, 5.01; N, 11.64.

[1230] 실시예 44

[1231] (시스)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

[1232] 실시예 44A

- [1233] 3급 부틸 (시스)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1234] DMF(50ml) 중, 실시예 42C로부터의 생성물(2.5g, 6.3mmol)을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.62g, 18.9mmol)와 티오펜올(0.84g, 7.6mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한다. 혼합물을 디에틸 에테르(100ml) 속에 붓고 염수(4×50ml)로 세척한다. 유기상을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH, 5:94:1)로 정제하여 표제 화합물(0.40g, 수율 30%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1235] 실시예 44B
- [1236] 3급 부틸 (시스)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1237] 톨루엔(14ml) 중, 실시예 44A로부터의 생성물(0.090g, 0.40mmol)을 3-브로모피리딘(0.074g, 0.50mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(8.0mg, 0.008mmol), BINAP(11mg, 0.010mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.70g, 0.7mmol)로 처리하고, 80℃에서 12시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 황색 오일(99%, 0.156g)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1238] 실시예 44C
- [1239] (시스)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1240] 디클로로메탄(10ml) 중, 실시예 44B로부터의 생성물(0.15g, 0.5mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 황색 오일(0.09g)을 99%의 수율로 수득한다. 비스(4-메틸벤젠설포네이트) 염을 형성하여 백색 고체를 수득한다.
- [1241] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 2.0-2.10 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.38 (dd, J=3.0, 15.0Hz, 1H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.73 (dd, J=3.0, 15.0Hz, 1H), 3.94 (dd, J=3.0, 10.0Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.60 (dt, J=2.0, 5.0Hz, 1H), 7.71-7.85 (m, 2H), 8.14 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1242] C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 2.0EtOH에 대한 원소 분석:
- [1243] 계산치: C, 55.66; H, 6.93; N, 6.71.
- [1244] 실측치: C, 55.43; H, 6.76, N, 6.39.
- [1245] 실시예 45
- [1246] (시스)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1247] 실시예 45A
- [1248] 3급 부틸 (시스)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1249] 톨루엔(50ml) 중, 실시예 44A로부터의 생성물(0.391g, 1.8mmol)을 2-클로로-5-브로모피리딘(0.388g, 2.0mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.34g, 0.04mmol), BINAP(0.046g, 0.010mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.30g, 3.10mmol)로 처리하고, 80℃에서 6시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(125ml)에 붓고, 염수(100ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 황색 오일(37%, 0.215g)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1250] 실시예 45B
- [1251] (시스)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)

- [1252] 디클로로메탄(20ml) 중, 실시예 45A로부터의 생성물(0.215g, 0.7mmol)을 트리플루오로아세트산(20ml)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 황색 오일(0.100g)을 67%의 수율로 수득한다. 비스(4-메틸벤젠설포네이트) 염을 형성하여 황색 발포체를 수득한다.
- [1253] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 1.81-1.98 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.04 (dd, J=3.0, 15.0Hz, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.68 (dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 7.05 (dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.68(d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1254] C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl에 대한 원소분석:
- [1255] 계산치: C, 52.85; H, 5.32; N, 7.40.
- [1256] 실측치: C, 52.47; H, 5.38; N, 7.61.
- [1257] 실시예 46
- [1258] (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1259] 실시예 46A
- [1260] 벤질 (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1261] 실시예 40A로부터의 생성물(0.8g, 3.4mmol) 및 2-클로로-5-브로모피리딘(0.98g, 5.1mmol)을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산:에틸 아세테이트, 60:40, R<sub>f</sub> 0.3)로 정제하여 표제 화합물(0.59g, 수율 51%)을 수득한다.
- [1262] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.24 (dd, J=12.9, 4.1Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (dd, J=7.8, 3.4Hz, 1H), 4.08-3.92 (m, 3H), 4.70 (dd, J=5.7, 3.7Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.5, 3.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.54 (d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 346 (M+2H)<sup>+</sup>, 344 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1263] 실시예 46B
- [1264] 6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1265] 실시예 46A로부터의 생성물(250mg, 0.73mmol)을 주위 온도에서 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리하고, 50시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:메탄올:NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, 90:10:1, R<sub>f</sub> 0.4)로 정제하여 표제 화합물(140mg, 수율 86%)을 수득한다.
- [1266] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.54 (dd, J=12.8, 3.4Hz, 1H), 2.74 (dd, J=12.2, 6.1Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.18 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.26 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.62 (dd, J=7.7, 3.3Hz, 1H), 3.92 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.65 (dd, J=6.1, 3.4Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 212 (M+2H)<sup>+</sup>, 210 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1267] 실시예 46C
- [1268] (시스)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1269] 실시예 46B로부터의 생성물(130mg, 0.62mmol)을 실시예 40D에서의 공정에 따라 푸마르산(78.4mg, 0.70mmol)으로 처리하여 표제 화합물(195mg, 수율 99%)을 수득한다.
- [1270] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.15 (dd, J=12.9, 3.7Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 4.04 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8.5, 3.1Hz, 1H), 7.28 (d,

$J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  212 ( $M+2H$ )<sup>+</sup>, 210 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- [1271]  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3 \cdot 1.0\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:
- [1272] 계산치: C, 51.62; H, 4.95; N, 12.90.
- [1273] 실측치: C, 51.40; H, 4.84; N, 12.65.
- [1274] 실시예 47
- [1275] (1S,6R)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 디푸마레이트
- [1276] 실시예 47A
- [1277] 3급 부틸 (1S,6R)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-카복실레이트
- [1278] 실시예 61F로부터의 생성물(212mg, 1.0mmol) 및 5-브로모-2-클로로피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 헥산:에틸 아세테이트, 60:40,  $R_f$  0.45)로 정제하여 표제 화합물(220mg, 수율 68%)을 수득한다.
- [1279]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.30 (s, 5H), 1.45 (s, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.68-3.88 (m, 4H), 4.10-4.30 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.58 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ ); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  326 ( $M+2+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 324 ( $M+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.
- [1280] 실시예 47B
- [1281] (1S,6R)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 디푸마레이트
- [1282]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중, 실시예 47A로부터의 생성물(210mg, 0.65mmol)을 실온에서 1시간 동안 트리플루오로아세트산(2ml)으로 처리한다. 혼합물을 농축시키고, 5% NaOH를 사용하여 갈색 잔사를 pH 9로 중화시킨다. 혼합물을  $\text{CHCl}_3$ (3×50ml)로 추출한다. 추출물을 합하고 농축시킨다. 잔사를 실시예 40D에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리하여 표제 화합물(210mg, 수율 72%)을 수득한다.
- [1283]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.08 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.50-3.68 (m, 2H), 3.80 (dd,  $J=7.5$ , 1.7Hz, 1H), 3.88 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.38 (dt,  $J=7.8$ , 2.4Hz, 1H), 6.70 (s, 4H), 7.14 (dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  226 ( $M+2+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 224 ( $M+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.
- [1284]  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot 2.2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [1285] 계산치: C, 47.67; H, 5.05, N, 8.42.
- [1286] 실측치: C, 47.81; H, 4.35; N, 8.06.
- [1287] 실시예 48
- [1288] (1R,6S)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [1289] 실시예 48A
- [1290] 3급 부틸 (1R,6S)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1291] 톨루엔(15ml) 중, 실시예 90C로부터의 생성물(0.310g, 1.50mmol)을 2-클로로-5-브로모피리딘(0.308g, 1.60mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.28g, 0.03mmol), BINAP(0.038g, 0.010mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.246g, 2.60mmol)로 처리하고, 80°C에서 4시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 정제하여 황색 오일(69%, 0.382g)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  368 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- [1292] 실시예 48B
- [1293] (1R,6S)-8-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [1294] 디클로로메탄(10ml) 중, 실시예 48A로부터의 생성물(0.33g, 1.0mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고, 메탄올 중의 3% 수성 NH<sub>4</sub>OH를 사용하여 중화시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH, 10:89:1)로 정제하여 무색 오일(0.119g)을 53%의 수율로 수득한다. 푸마르산염을 형성하여 백색 발포체를 수득한다.
- [1295] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 1.98-2.11 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.53-3.67 (m, 2H), 3.76-3.89 (m, 2H), 4.35 (dt, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1296] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Cl · 1.2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:
- [1297] 계산치: C, 52.28; H, 5.22; N, 11.58.
- [1298] 실측치: C, 52.08; H, 5.25; N, 11.51.
- [1299] 실시예 49
- [1300] (1R,6S)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [1301] 실시예 49A
- [1302] 3급 부틸 (1R,6S)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-8-카복실레이트
- [1303] 실시예 90B로부터의 생성물을 실시예 42D, 실시예 42E 및 실시예 42F에서의 공정에 따라 처리하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1304] 실시예 49B
- [1305] 3급 부틸 (1R,6S)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-8-카복실레이트
- [1306] 톨루엔(13ml) 중, 실시예 49A로부터의 생성물(0.265g, 1.30mmol)을 2-클로로-5-브로모피리딘(0.263g, 1.40mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.024g, 0.03mmol), BINAP(0.032g, 0.010mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.204g, 2.10mmol)로 처리하고, 80℃에서 16시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 무색 오일(36%, 0.182g)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1307] 실시예 49C
- [1308] (1R,6S)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [1309] 디클로로메탄(7.5ml) 중, 실시예 49B로부터의 생성물(0.182g, 0.60mmol)을 트리플루오로아세트산(7.5ml)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고, 메탄올 중의 3% 수성 NH<sub>4</sub>OH를 사용하여 중화시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH, 10:89:1)로 정제하여 무색 오일(0.112g)을 84%의 수율로 수득한다. 푸마르산염을 형성하여 백색 고체를 수득한다.
- [1310] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 1.97-2.09 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 3.09-3.23 (m, 1H), 3.25-3.47 (m, 1H), 3.51 (dd, J=3.0, 15.0Hz, 1H), 3.81-3.98 (m, 3H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.70 (dt, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 7.38 (dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1311] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Cl · 1.1C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 1.0IPA에 대한 원소분석:

- [1312] 계산치: C, 54.03; H, 6.31; N, 9.27.
- [1313] 실측치: C, 54.36; H, 5.82, N, 9.19.
- [1314] 실시예 50
- [1315] 5-[(1R,6S)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1316] 실시예 50A
- [1317] 3급 부틸 (1R,6S)-8-(5-시아노-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1318] 톨루엔(34ml) 중, 실시예 90C로부터의 생성물(0.726g, 3.40mmol)을 3-시아노-5-브로모피리딘(0.748g, 4.10mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.063g, 0.10mmol), BINAP(0.086g, 0.010mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.56g, 5.8mmol)로 처리하고, 80℃에서 16시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 황색 오일(21%, 0.231g)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 315 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1319] 실시예 50B
- [1320] 5-[(1R,6S)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1321] 디클로로메탄(10ml) 중, 실시예 50A로부터의 생성물(0.212g, 0.70mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시키고, 메탄올 중의 3% 수성 NH<sub>4</sub>OH로 중화시킨다. 반응 혼합물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH, 10:89:1)로 정제하여 무색 오일(0.062g)을 41% 수율로 수득한다. 푸마르산염을 형성하여 백색 발포체를 수득한다.
- [1322] <sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 300MHz) δ 1.98-2.11 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.68 (dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 3.75 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 3.94 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.45 (dt, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.0, 6.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1323] C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> · 0.30C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.35CH<sub>4</sub>O에 대한 원소분석:
- [1324] 계산치: C, 56.01; H, 5.52; N, 14.89.
- [1325] 실측치: C, 55.93; H, 5.37; N, 14.61.
- [1326] 실시예 51
- [1327] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모니코티노니트릴 푸마레이트
- [1328] 실시예 51A
- [1329] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-시아노-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1330] 아세트니트릴(10ml) 중, 0 내지 5℃에서 실시예 37B로부터의 생성물(380mg, 1.2mmol)을, 0 내지 5℃로 예비냉각된 아세트니트릴(4ml) 중의 N-브로모석신이미드(215mg, 1.2mmol)로 처리한다. 혼합물을 30분 동안 실온으로 승온시킨 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산 1:4)로 정제하여 표제 화합물(250mg, 수율 53%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1331] 실시예 51B
- [1332] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모니코티노니트릴 푸마레이트
- [1333] 메틸 클로라이드(4ml) 중, 실시예 51A로부터의 생성물(250mg, 0.63mmol)을 실온에서 2시간 동안 트리플루오로아세트산(2ml)으로 처리한다. 용액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:메탄올:NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub>, 94:5:1)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기(180mg, 수율 90%)를 수득한다. 유리 염기를 실시예 37C에서의 공

정에 따라 푸마르산으로 처리하여 표제 화합물(242mg, 수율 96%)을 수득한다.

[1334]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.85 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.50 (d, J=3Hz, 1H), 8.05 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 294 (M+H) $^+$ .

[1335]  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:

[1336] 계산치: C, 46.91; H, 4.15; N, 13.68.

[1337] 실측치: C, 46.83; H, 3.97; N, 13.82.

[1338] 실시예 52

[1339] (1R,5S)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트

[1340] 실시예 52A

[1341] 벤질 (시스)-2,2-디메틸헥사하이드로피롤로[3,4-d][1,3]옥사진-6(4H)-카복실레이트 (R)-만델레이트

[1342] 무수 아세트(150ml) 중, 실시예 38E로부터의 생성물(140g, 0.56mol)을 실온에서 밤새 2-메톡시프로펜(55ml, 0.57mol)으로 처리한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 무수 아세트(750ml) 속에 용해시킨다. (R)-만델산(85g, 0.56mol)을 가하고, 갈색 용액을 실온에서 48시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하여 단리시키고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(57.0g, 수율 23%)로서 수득한다. 표제 화합물과 가수분해 화합물 (시스)-3-아미노-4-하이드록시메틸-N-벤질옥시카보닐-피롤리딘 (R)-만델레이트와의 혼합물의  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-D}_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.20-1.40 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.48-3.75 (m, 6H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (m, 3H), 7.25-7.52 (m, 10H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 291 (M+H) $^+$ (실시예 52A의 생성물에 대한 것임);

[1343] 251 (M+H) $^+$ (실시예 52A의 가수분해된 생성물에 대한 것임)

[1344] 실시예 52B

[1345] 벤질 (3S,4S)-3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-4-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘카복실레이트

[1346] 에탄올(50ml) 중, 실시예 52A로부터의 생성물(56g, 127mmol)을 실온에서 5% 수성  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (100ml)로 처리하고 16시간 동안 교반한다. 혼합물을, 20% 수성 NaOH(50ml)를 사용하여 pH 약 10으로 염기성화시킨 다음, 혼합물을 10 내지 20°C에서 에탄올(50ml) 중의 디-3급 부틸 디카보네이트(41.5g, 190mmol)로 처리한다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 에탄올을 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트( $3 \times 500\text{ml}$ )로 추출한다. 합한 유기상을 염수( $2 \times 100\text{ml}$ )로 세척하고 농축시켜 표제 화합물(43.7g, 수율 98%)을 수득한다.

[1347]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 368 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ , 351 (M+H) $^+$ .

[1348] 표제 화합물의 엔안티오순도는 HPLC에 의해  $\geq 99\%$  ee인 것으로 측정되었다(HPLC 조건: 키라셀 AD 칼럼; 에탄올/헥산=20/80, 유량, 1.0nL/분; UV 215nm; 보다 이동성인 이성체로서의 표제 화합물에 대한 체류 시간: 10.8분; 보다 덜 이동성 이성체에 대한 체류 시간: 13.9분; 참조: JP 제2000-026408호).

[1349] 실시예 52C

[1350] 벤질 (3S,4S)-3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-4-[(메틸설포닐)옥시]메틸]-1-피롤리딘카복실레이트

[1351]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (600ml) 중, 실시예 52B로부터의 생성물(43.7g, 125mmol) 및 트리에틸아민(25.2g, 250mmol)을  $-10^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 메탄설포닐 클로라이드(12.6ml, 163mmol)로 처리한다. 용액을 1시간 동안 실온으로 승온시킨 다음, 물(100ml)로 급냉시킨다. 층을 분리시키고, 수성 상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 400\text{ml}$ )로 추출한다. 합한 유기상을 염수( $2 \times 100\text{ml}$ )로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 암갈색 오일(52.0g, 수율 97%)로서 수득한다.

- [1352]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.80 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  446 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 429 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.
- [1353] 실시예 52D
- [1354] 벤질 (1S,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1355]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150mℓ) 중, 실시예 52C로부터의 생성물(43.7g, 125mmol)을 실온에서 트리플루오로아세트산(50mℓ)으로 처리하고, 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에탄올(250mℓ) 속에 용해시키고, 10% 수성 NaOH를 사용하여 pH 약 10으로 염기성화시킨다. 혼합물을 10시간 동안 60℃로 승온시킨다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜서 에탄올을 대부분 제거한다. 잔사를  $\text{CHCl}_3$ (2 × 500mℓ)로 추출한다. 추출물을 합하고, 염수(3×50mℓ)로 세척한 다음, 규조토 단칼럼으로 통과시킨다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일(28.0g, 97%)로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.
- [1356]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.30-3.16 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  250 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 233 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.
- [1357] 실시예 52E
- [1358] 벤질 (1S,5S)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1359] 실시예 52D로부터의 생성물(230mg, 1.0mmol) 및 3-브로모피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조 생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :메탄올, 95:5,  $R_f$  0.3)로 정제하여 표제 화합물(190mg, 수율 61%)을 수득한다.
- [1360]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.24 (dd,  $J=12.6$ , 4.1Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J=7.8$ , 3.4Hz, 1H), 3.92-4.08 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.73 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  310 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.
- [1361] 실시예 52F
- [1362] (1R,5S)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1363] 메탄올(10mℓ) 중, 실시예 52E로부터의 생성물(190mg, 0.61mmol)을 실시예 40C에서의 공정에 따라  $\text{H}_2$ 하에 탄소상 10% 팔라듐(100mg)으로 처리한다. 표제 화합물을 황색 오일(100mg, 수율 94%)로서 수득한다.
- [1364]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.53 (dd,  $J=12.5$ , 3.4Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J=12.5$ , 6.4Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J=7.8$ , 3.4Hz, 1H), 3.90 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=6.1$ , 3.4Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J=8.4$ , 3.0, 1.3Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J=8.5$ , 4.8Hz, 1H), 7.73 (d, 3.1Hz, 1H), 7.83 (dd, 4.7, 1.4Hz, 1H);  $m/z$  176 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.
- [1365] 실시예 52G
- [1366] (1R,5S)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1367] 실시예 52F로부터의 생성물(100mg, 0.57mmol)을 실시예 40D에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 백색 고체(120mg, 수율 73%)로서 수득한다.
- [1368]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.18 (dd,  $J=12.6$ , 3.4Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.04 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 7.04 (ddd,  $J=8.2$ , 2.7, 1.3Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J=8.2$ , 4.8Hz, 1H), 7.87 (d, 2.7Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J=4.8$ , 1.1Hz, 1H);  $m/z$  176 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;

- [1369]  $C_{11}H_{14}ClN_3 \cdot 1.25C_4H_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ 에 대한 원소분석:
- [1370] 계산치: C, 55.31; H, 5.76.
- [1371] 실측치: C, 54.97; H, 5.47.
- [1372] 실시예 53
- [1373] (1R,5S)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1374] 실시예 53A
- [1375] 베질 (1S,5S)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 3-카복실레이트
- [1376] 실시예 52D로부터의 생성물(230mg, 1.0mmol) 및 3,5-디브로모피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $SiO_2$ , 에틸 아세테이트,  $R_f$  0.2)로 정제하여 표제 화합물(180mg, 수율 47%)을 수득한다.
- [1377]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.20 (dd,  $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J=7.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.95-4.10 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 7.05 (t,  $J=2.1$ Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.70 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  390 (M+2H) $^+$ , 388 (M+H) $^+$ .
- [1378] 실시예 53B
- [1379] (1R,5S)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1380] 실시예 53A로부터의 생성물(180mg, 0.46mmol)을 실시예 46B에서의 공정에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ :메탄올: $NH_4OH$ , 90:10:1,  $R_f$  0.4)로 정제하여 표제 화합물(80mg, 수율 69%)을 수득한다.
- [1381]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.94 (dd,  $J=12.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J=12.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.52 (d,  $J=12.2$ Hz, 1H), 3.56 (d,  $J=12.5$ Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J=8.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.00 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.15 (t,  $J=1.7$ Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  256 (M+2H) $^+$ , 254 (M+H) $^+$ .
- [1382] 실시예 53C
- [1383] (1R,5S)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1384] 실시예 53B로부터의 생성물(100mg, 0.57mmol)을 실시예 40D에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 백색 고체(100mg, 수율 48%)로서 수득한다.
- [1385]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.15 (dd,  $J=12.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (d,  $J=11.5$ Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.06 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.22 (t,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  256 (M+2H) $^+$ , 254 (M+H) $^+$ .
- [1386]  $C_{10}H_{12}BrN_3 \cdot 1.0C_4H_4O_4$ 에 대한 원소분석:
- [1387] 계산치: C, 45.42; H, 4.36; N, 11.35.
- [1388] 실측치: C, 45.50; H, 4.34; N, 10.22.
- [1389] 실시예 54
- [1390] (1S,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1391] 실시예 54A
- [1392] 베질 (시스)-2,2-디메틸헥사하이드로피롤로[3,4-d][1,3]옥사진-6(4H)-카복실레이트 (S)-만델레이트

- [1393] 무수 아세트(100ml) 중, 실시예 38E로부터의 생성물(110g, 0.44mol)을 실시예 52A에서의 공정에 따라 2-메톡시프로펜 및 (S)-만델산으로 처리한다. 표제 화합물을 백색 고체(48.0g, 수율 25%)로서 수득한다. 표제 화합물과 가수분해 화합물 (시스)-3-아미노-4-하이드록시메틸-N-벤질옥시카보닐-피롤리딘 (S)-만델레이트와의 혼합물의  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{D}_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.20 (s, 2H), 1.40 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 3.30-3.75 (m, 7H), 4.10 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.25-7.52 (m, 10H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 291 (M+H) $^+$ (실시예 54A의 생성물에 대한 것임); 251 (M+H) $^+$  (실시예 54A의 가수분해 생성물에 대한 것임).
- [1394] 실시예 54B
- [1395] 벤질 (3R,4R)-3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-4-(하이드록시메틸)-1-피롤리딘카복실레이트
- [1396] 실시예 54A로부터의 생성물(6.2g, 14mmol)을 2시간 동안 5% 수성  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 로 처리한 다음, 20% 수성 NaOH로 중화시키고, 실시예 52B에서의 공정에 따라 디-3급 부틸 디카보네이트로 처리한다. 표제 화합물을 담황색 오일(4.4g, 수율 90%)로서 수득한다.
- [1397]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 368 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ , 351 (M+H) $^+$ .
- [1398] 표제 화합물의 엔안티오순도는 HPLC에 의해 98% ee인 것으로 측정되었다(HPLC 조건: 키라셀 AD 칼럼; 에탄올/헥산=20/80, 유량, 1.0nL/분; UV 215nm; 보다 이동성인 이성체에 대한 체류 시간: 10.8분; 보다 덜 이동성인 이성체로서의 표제 화합물에 대한 체류 시간: 13.9분; 참조: JP 제2000-026408호).
- [1399] 실시예 54C
- [1400] 벤질 (3R,4R)-3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-4-[(메틸설포닐)옥시]메틸}-1-피롤리딘카복실레이트
- [1401] 실시예 54B로부터의 생성물(4.2g, 12mmol)을 실시예 38G에서의 공정에 따라 메탄설포닐 클로라이드로 처리한다. 표제 화합물을 갈색 오일(5.10g, 수율 99%)로서 수득한다.
- [1402]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{D}_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.80 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 446 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ , 429 (M+H) $^+$ .
- [1403] 실시예 54D
- [1404] 벤질 (1R,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1405] 실시예 54C로부터의 생성물(5.10g, 11.9mmol)을 실시예 52D에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1,  $R_f$  0.1)로 정제하여 표제 화합물(1.91g, 수율 69%)을 수득한다.
- [1406]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.30-3.16 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.36 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 250 (M+ $\text{NH}_4$ ) $^+$ , 233 (M+H) $^+$ .
- [1407] 실시예 54E
- [1408] 벤질 (1R,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1409] 실시예 54D로부터의 생성물(230mg, 1.0mmol) 및 2-클로로-5-브로모피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 에틸 아세테이트:헥산, 50:50,  $R_f$  0.4)로 정제하여 표제 화합물(120mg, 수율 35%)을 수득한다.
- [1410]  $^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.20 (dd, J=12.6, 4.1Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (dd, J=7.7, 3.7Hz, 1H), 3.92-4.10 (m, 3H), 4.70 (dd, J=6.4, 3.9Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.9, 3.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.54 (d, J=2.8Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 346

$(M+2H)^+$ , 344  $(M+H)^+$ .

- [1411] 실시예 54F
- [1412] (1S,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1413] 실시예 54E로부터의 생성물(120mg, 0.35mmol)을 실시예 46B에서의 공정에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ :MeOH: $NH_4OH$ , 90:10:1,  $R_f$  0.2)로 정제하여 표제 화합물(70mg, 수율 94%)을 수득한다.
- [1414]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.64 (dd,  $J=12.9$ , 3.4Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J=12.5$ , 6.8Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J=7.8$ , 3.4Hz, 1H), 3.92 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J=6.1$ , 3.4Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=8.4$ , 3.0Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  212  $(M+2H)^+$ , 210  $(M+H)^+$ .
- [1415] 실시예 54G
- [1416] (1S,5R)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1417] 실시예 54F로부터의 생성물(70mg, 0.33mmol)을 실시예 46C에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 황색 고체(95mg, 수율 90%)로서 수득한다.
- [1418]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.15 (dd,  $J=12.8$ , 3.7Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 4.00 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (dd,  $J=8.8$ , 3.0Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=3.0$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  212  $(M+2H)^+$ , 210  $(M+H)^+$ .
- [1419]  $C_{10}H_{12}ClN_3 \cdot 1.25C_4H_4O_4 \cdot 0.1H_2O$ 에 대한 원소분석:
- [1420] 계산치: C, 50.53; H, 4.86; N, 11.78.
- [1421] 실측치: C, 50.07; H, 4.20; N, 11.10.
- [1422] 실시예 55
- [1423] (1S,5R)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1424] 실시예 55A
- [1425] 벤질 (1R,5R)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1426] 실시예 54D로부터의 생성물(230mg, 1.0mmol) 및 3-브로모피리딘을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ :MeOH, 95:5,  $R_f$  0.2)로 정제하여 표제 화합물(210mg, 수율 68%)을 수득한다.
- [1427]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.24 (dd,  $J=12.6$ , 4.1Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J=7.8$ , 3.4Hz, 1H), 3.92-4.10 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.73 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  310  $(M+H)^+$ .
- [1428] 실시예 55B
- [1429] (1S,5R)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1430] 메탄올(10ml) 중, 실시예 55A로부터의 생성물(210mg, 0.68mmol)을 실시예 40C에서의 공정에 따라  $H_2$ 하에 탄소상 팔라듐으로 처리한다. 표제 화합물을 오일(110mg, 수율 92%)로서 수득한다.
- [1431]  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.55 (dd,  $J=12.9$ , 3.4Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J=12.5$ , 6.5Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J=7.5$ , 3.4Hz, 1H), 3.94 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J=6.1$ , 3.4Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J=8.5$ ,

3.1, 1.4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.83 (dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H) m/z 176 (M+H)<sup>+</sup>.

[1432] 실시예 55C

[1433] (1S,5R)-6-(3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트

[1434] 실시예 55B로부터의 생성물(105mg, 0.60mmol)을 실시예 40D에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 백색 고체(155mg, 수율 90%)로서 수득한다.

[1435] <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.18 (dd, J=12.2, 3.4Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.04 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 7.04 (ddd, J=8.2, 2.7, 1.3Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 7.87 (d, 2.7Hz, 1H), 7.95 (dd, J=4.8, 1.1Hz, 1H); m/z 176(M+H)<sup>+</sup>;

[1436] C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 1.30C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1437] 계산치: C, 54.48; H, 5.77.

[1438] 실측치: C, 54.61; H, 5.25.

[1439] 실시예 56

[1440] (3aR,6aR)-5-(5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[1441] 실시예 56A

[1442] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-브로모-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1443] 톨루엔(200ml) 중, 실시예 14H로부터의 생성물(4.50g, 21.2mmol)을 딤-스타크 트랩(Dean-Stark trap)으로 환류시켜 임의의 물을 제거한다. 이어서, 용액을 50℃ 이하로 냉각시키고, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 공급원: 알파 애서](0.194g, 0.210mmol) 및 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸[BINAP, 공급원: 스트렘 케미칼스](0.396g, 0.636mmol)을 가한다. 혼합물을 90℃로 승온시키고, 15분 동안 교반한 다음, 50℃ 이하로 다시 냉각시킨다. 나트륨 3급 부톡사이드(4.07g, 42.0mmol)와 3,5-디브로모피리딘(5.50g, 23.0mmol)을 가하고, 혼합물을 95℃로 승온시키고, 2시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/헥산)으로 정제하여 표제 화합물(5.85g, 15.9mmol, 수율 75%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>.

[1444] 실시예 56B

[1445] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-비닐-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1446] 톨루엔(50ml) 중, 실시예 56A로부터의 생성물(2.40g, 6.52mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.301g, 0.261mmol)를 트리부틸비닐주석(2.87ml, 9.78mmol)으로 처리한다. 용액을 100℃로 승온시키고, 36시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.00g, 6.34mmol, 수율 97%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>.

[1447] 실시예 56C

[1448] (3aR,6aR)-5-(5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤

[1449] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중, 0℃에서 실시예 56B로부터의 생성물(0.500g, 1.59mmol)을, 트리플루오로아세트산(1ml)을 주사기로 적가하면서 처리한다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(0.180g, 0.836mmol, 수율 52%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 216 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1450] 실시예 56D
- [1451] (3aR,6aR)-5-(5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1452] 에틸 아세테이트(5mℓ) 중, 실시예 56C로부터의 생성물(0.170g, 0.790mmol)을 1,4-디옥산(2mℓ) 중의 4N HCl로 처리한다. 산을 첨가하자마자 형성된 침전물을 여과하여 단리시키고, 메탄올과 에틸 아세테이트로부터 재결정 화시켜 표제 화합물 (0.190g, 0.620mmol, 수율 79%)을 수득한다.
- [1453]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CH}_3\text{OH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.10 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.70 (dd,  $J=12.2$ , 6.4Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J=12.6$ , 1.7Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.68 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 6.19 (d,  $J=17.9\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (dd,  $J=17.9$ , 11.2Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.28 (m, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  216 ( $\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$ ) $^+$ ;
- [1454]  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [1455] 계산치: C, 48.16; H, 7.15; N, 12.96.
- [1456] 실측치: C, 48.53; H, 6.69; N, 13.08.
- [1457] 실시예 57
- [1458] (1R,5S)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1459] 실시예 57A
- [1460] 벤질 (1S,5S)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1461] 실시예 52D로부터의 생성물(0.23g, 1.0mmol) 및 2-클로로-5-브로모피리딘(0.29g, 1.5mmol)을 실시예 1E에서의 공정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 헥산:에틸 아세테이트, 60:40,  $R_f$  0.3)로 정제하여 표제 화합물(0.13g, 수율 38%)을 수득한다.
- [1462]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.24 (dd,  $J=12.9$ , 4.1Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J=7.8$ , 3.4Hz, 1H), 4.08-3.92 (m, 3H), 4.70 (dd,  $J=5.7$ , 3.7Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J=8.5$ , 3.1Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.54 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  346 ( $\text{M}+2\text{H}$ ) $^+$ , 344 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [1463] 실시예 57B
- [1464] (1R,5S)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1465] 실시예 57A로부터의 생성물(130mg, 0.38mmol)을 실시예 46B에서의 공정에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1,  $R_f$  0.4)로 정제하여 표제 화합물(70mg, 수율 88%)을 수득한다.
- [1466]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.54 (dd,  $J=12.8$ , 3.4Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J=12.2$ , 6.1Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.18 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 3.26 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (dd,  $J=7.7$ , 3.3Hz, 1H), 3.92 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.65 (dd,  $J=6.1$ , 3.4Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J=8.8$ , 3.1Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  212 ( $\text{M}+2\text{H}$ ) $^+$ , 210 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [1467] 실시예 57C
- [1468] (1R,5S)-6-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1469] 실시예 57B로부터의 생성물(70mg, 0.33mmol)을 실시예 46C에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리하여 표제 화합물(195mg, 수율 99%)을 수득한다.
- [1470]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.15 (dd,  $J=12.5$ , 3.7Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.76 (m,

3H), 4.00 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.65 (d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 212 (M+2H)<sup>+</sup>, 210 (M+H)<sup>+</sup>.

[1471] C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>CIN<sub>3</sub> · 1.25C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1472] 계산치: C, 50.02; H, 4.93; N, 11.67.

[1473] 실측치: C, 50.07; H, 4.20; N, 11.10.

[1474] 실시예 58

[1475] (3aR,6aR)-5-(5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 트리하이드로클로라이드

[1476] 실시예 58A

[1477] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1478] 실시예 14H로부터의 생성물(1.50g, 7.07mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(64.7mg, 0.0707mmol), BINAP(0.132g, 0.212mmol), 5-브로모-2-클로로-3-메틸피리딘(1.60g, 7.77mmol, 실시예 11B로부터) 및 나트륨 3급 부톡사이드(1.36g, 14.1mmol)를 사용하여, 실시예 56A에서의 공정에 따라 표제 화합물 1.76g(5.21mmol, 수율 74%)을 제조한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

[1479] 실시예 58B

[1480] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-메틸-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트

[1481] 에탄올(200프루프, 15ml) 중, 실시예 58A로부터의 생성물(0.880g, 2.61mmol)을 H<sub>2</sub> 1기압하에 Pd/C(10중량%) 30mg과 트리에틸아민(1.00ml, 7.17mmol)으로 처리한다. 36시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.500g, 1.65mmol, 수율 63%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>.

[1482] 실시예 58C

[1483] (3aR,6aR)-5-(5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤

[1484] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7ml) 중, 0°C에서 실시예 58B로부터의 생성물(0.500g, 1.65mmol)을 트리플루오로아세트산(1.50ml)을 적가하여 처리한다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(0.300g, 1.48mmol, 수율 89%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 204 (M+H)<sup>+</sup>.

[1485] 실시예 58D

[1486] (3aR,6aR)-5-(5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 트리하이드로클로라이드

[1487] 에틸 아세테이트(5ml) 중, 실시예 58C로부터의 생성물(0.300g, 1.48mmol)을 1,4-디옥산(1ml) 중의 4N HCl로 처리한다. 산을 가하자마자 형성된 침전물을 여과를 통해 단리시켜 표제 화합물(0.385g, 1.10mmol, 수율 75%)을 수득한다.

[1488] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.10 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.68 (dd, J=12.2, 6.4Hz, 1H), 3.95 (dd, J=12.2, 2.0Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.05 (m, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 204 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>;

[1489] C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> · 3HCl · H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1490] 계산치: C, 43.59; H, 6.71; N, 12.71.

[1491] 실측치: C, 43.93; H, 6.53; N, 12.35.

- [1492] 실시예 59
- [1493] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1494] HBr(AcOH 중의 30%, 5ml) 중, 실시예 24A로부터의 생성물(330mg, 0.92mmol)을 110℃에서 3시간 동안 가열시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:메탄올:NH<sub>4</sub>OH(aq), 94:5:1)로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기(119mg, 수율 43%)를 수득한다. 유리 염기를 실시예 37C에서의 공정에 따라 푸마르산으로 처리하여 표제 화합물(160mg, 수율 98%)을 수득한다.
- [1495] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.45 (m, 6H), 3.85 (dd, J=12, 1.5Hz, 1H), 4.45 (t, J=6Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.35 (d, J=3Hz, 1H), 7.80 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>;
- [1496] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrClN<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:
- [1497] 계산치: C, 42.99; H, 4.06; N, 10.03.
- [1498] 실측치: C, 42.74; H, 4.19; N, 9.87.
- [1499] 실시예 60
- [1500] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1501] 실시예 60A
- [1502] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1503] 30% HBr/아세트산(20ml) 중 실시예 58A로부터의 생성물(0.250g, 0.740mmol)을 밀봉 튜브 속에서 4시간 동안 100℃로 승온시킨다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 내용물을 분별 깔때기로 옮기고, 층을 분리시킨다. 수성층을 감압하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(0.100g, 0.355mmol, 수율 48%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1504] 실시예 60B
- [1505] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-메틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1506] 실시예 60A로부터의 생성물(0.100g, 0.355mmol)을 사용하여, 실시예 58D에서의 공정에 따라 표제 화합물을 제조하여 염(0.129g, 3.54mmol, 수율 99%)을 수득한다.
- [1507] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.87 (dd, J=11.9, 1.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.7Hz, 1H); Ms (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 282 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>;
- [1508] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub> · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1509] 계산치: C, 39.58; H, 5.26; N, 11.54.
- [1510] 실측치: C, 39.87; H, 5.43; N, 11.46.
- [1511] 실시예 61
- [1512] 5-[(1S,6R)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1513] 실시예 61A
- [1514] 1-3급 부틸-4-에틸-5-[(1S)-1-페닐에틸]아미노-3,6-디하이드로-1,4(2H)-피리딘디카복실레이트
- [1515] 톨루엔(250ml) 중의 실시예 33A로부터의 생성물(90.4g, 0.333mol)을 (S)-α-메틸벤질아민(42.4g, 0.350mol)으로 처리한다. 혼합물을 증류물이 투명해질 때까지(7시간) 딥-스타크 트랩으로 환류시켜 가온하고, H<sub>2</sub>O 약 7ml를 수집한다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접

사용한다.

- [1516] 실시예 61B
- [1517] 1-3급 부틸 4-에틸 (시스)-3-[[[(1S)-1-페닐에틸]아미노]-1,4-피페리딘]카복실레이트
- [1518] 기계식 교반기, 온도계 및 부가 깔때기가 구비되어 있는 3구 환저 플라스크 속에서 0℃에서 톨루엔(730ml) 중의 실시예 61A의 생성물(62.3g, 0.167mol), NaBH(OAc)<sub>3</sub>(150.0g, 0.708mol) 및 분말 4Å 분자체(133.0g)를 아세트산(191ml, 3.30mol)으로 적가하여 처리한다. 첨가를 완결한 후, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 20시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트(1000ml) 속에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>를 서서히 가하여 급냉시킨다. 수성층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켜 생성물을 2개의 (시스) 이성체의 약 1:1.5 혼합물(60.0g, 0.159mol, 94%의 수율)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1519] 실시예 61C
- [1520] 3급 부틸 (3S,4S)-4-(하이드록시메틸)-3-[[[(1S)-1-페닐에틸]아미노]-1-피페리딘]카복실레이트 및
- [1521] 3급 부틸 (3R,4R)-4-(하이드록시메틸)-3-[[[(1S)-1-페닐에틸]아미노]-1-피페리딘]카복실레이트
- [1522] 테트라하이드로푸란(200ml) 중의 실시예 61B로부터의 생성물(60.0g, 0.159mol)을 0℃에서 테트라하이드로푸란(300ml) 중의 수소화알루미늄리튬의 혼합물(7.00g, 0.175mol, 95%)에 적가한다. 첨가를 완결한 후, 생성물을 주위 온도로 가온하고, 이를 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O(과량)를 서서히 가하여 급냉시킨다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2개의 부분입체이성체를 수득하고, 추가의 이동성 부분입체이성체는 (3S,4S) 부분입체이성체 [75% 에틸 아세테이트/헥산 중에서 R<sub>f</sub>=0.27, 15.0g, 44.8mmol, 수율 28%]인 것으로 측정되며, 덜 이동성 부분입체이성체는 (3R,4R) 부분입체이성체 [75% 에틸 아세테이트/헥산 중에서 R<sub>f</sub>=0.20, 22.5g, 67.3mmol, 수율 42%]인 것으로 측정된다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1523] 보다 이동성인 부분입체이성체를 X선 분석한다. X선 회절에 적합한 단일 결정을 에틸 아세테이트 용액으로부터 서서히 증발시켜 성장시킨다. 결정 데이터: MW=334.46, C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 결정 치수 0.40×0.20×0.05mm, 사방 정계, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(#19), a=6.5862(1), b=12.6216(2), c=23.5983(3)Å, V=1962.69(4)Å<sup>3</sup>, Z=4, D<sub>계산치</sub>=1.13g/cm<sup>3</sup>. Mo K α 방사선(λ=0.71069Å)을 사용하여 결정그래프링 데이터를 회수한다. I>3.00σ(I)인 2349 회절에 대한 217 매개변수의 완전 매트릭스 최소 자승 정제하여 구조물을 정제한 결과, R은 0.067이었고, R<sub>w</sub>=0.087이었다.
- [1524] 실시예 61D
- [1525] 3급 부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-(하이드록시메틸)-1-피페리딘카복실레이트
- [1526] 에탄올(200ml) 중의 실시예 61C로부터의 보다 이동성인 부분입체이성체(13.3g, 39.8mmol)를 50℃에서 H<sub>2</sub> 1기압 하에 10% Pd/C(1.95g)으로 처리한다. 20시간 동안 교반한 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트로 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1527] 실시예 61E
- [1528] 3급 부틸 (1S,6R)-8-[(2-니트로페닐)설포닐]-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1529] 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200ml) 중의 실시예 61D로부터의 생성물(39.8mmol)을 트리에틸아민(16.7ml, 0.120mol)으로 처리한 후, 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드(19.5g, 88.0mmol)로 처리한다. 빙욕을 제거하고, 용액을 20시간 동안 주위 온도에서 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에탄올과 5% 수성 NaOH와의 혼합물(2:1, 200ml) 속에 용해시킨다. 혼합물을 30분 동안 여과하고, 감압하에 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트(200ml)로 희석시키고, 층을 분리시킨다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를

크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(11.0g, 27.7mmol, 2단계 동안 수율 70%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 415 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

- [1530] 실시예 61F
- [1531] 3급 부틸 (1S,6R)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1532] N,N-디메틸포름아미드(110ml) 중의 실시예 61E로부터의 생성물(11.0g, 27.7mmol)을 주위 온도에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11.8g, 85.8mmol)로 처리한 후, 티오펜올(3.70ml, 36.0mmol)로 처리한다. 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(2.50g, 11.8mmol, 43%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1533] 실시예 61G
- [1534] 3급 부틸 (1S,6R)-8-(5-시아노-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1535] 실시예 61F로부터의 생성물(0.780g, 3.68mmol)을 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(34mg, 0.0368mmol), BINAP(69mg, 0.110mmol), 3-브로모-5-시아노피리딘(0.810g, 4.41mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.60g, 8.09mmol)로 처리하고, 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.630g, 2.01mmol, 55%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 315 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1536] 실시예 61H
- [1537] 5-[(1S,6R)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴
- [1538] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중의 실시예 61G로부터의 생성물(0.630g, 2.01mmol)을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 트리플루오로아세트산(7ml)으로 처리하여 표제 화합물(0.500g, >100%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1539] 실시예 61I
- [1540] 5-[(1S,6R)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-8-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1541] 표제 화합물을 실시예 61H로부터의 생성물(2.01mmol) 및 푸마르산(2.01mmol) 0.230g을 사용하여 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 제조하여 염(0.325g, 0.953mmol, 2단계 동안의 수율 47%)을 수득한다.
- [1542] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.06 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.20 (ddd, J=11.9, 7.5, 4.4Hz, 1H), 3.34 (d, J=3.1Hz, 1H), 3.57 (ddd, J=13.2, 9.2, 4.4Hz, 1H), 3.67 (dd, J=14.5, 2.0Hz, 1H) 3.85 (dd, J=7.5, 2.7Hz, 1H), 3.94 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.46 (dt, J=7.8, 2.0Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.41 (dd, J=3.1, 1.7Hz, 1H), 8.17 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;
- [1543] C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1544] 계산치: C, 56.33; H, 5.67; N, 16.42.
- [1545] 실측치: C, 56.15; H, 5.39; N, 16.14.
- [1546] 실시예 62
- [1547] (시스)-5-[3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-3-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1548] 실시예 62A
- [1549] 3급 부틸 (시스)-3-(5-시아노-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-8-카복실레이트
- [1550] 톨루엔(10ml) 중의 실시예 42F로부터의 생성물(0.220g, 1.0mmol)을 3-시아노-5-브로모피리딘(0.206g, 1.10mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.019g, 0.02mmol), BINAP(0.026g, 0.040mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.170g, 1.80mmol)로 처리하고, 80°C에서 4시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다.

잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(77%, 0.232g)로서 수득한다.  
MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1551] 실시예 62B
- [1552] (시스)-5-[3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥트-3-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1553] 디클로로메탄(10ml) 중의 실시예 62A로부터의 생성물(0.212g, 0.70mmol)을 트리플루오로아세트산(10ml)으로 처리한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 메탄올:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH, 10:89:1)로 정제하여 황색 오일(0.059g)을 39% 수율로 수득한다. 푸마르산염을 형성하여 회백색 발포체를 수득한다.
- [1554] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 2.01-2.12 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 1H), 3.47 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.68 (dd, J=2.0, 12.0Hz, 1H), 3.86 (dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 3.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.47 (dt, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.43 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H)<sup>+</sup>;
- [1555] C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> · 1.50C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> · 1.0H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1556] 계산치: C, 53.20; H, 5.46; N, 13.79.
- [1557] 실측치: C 53.21; H, 5.16; N, 13.38
- [1558] 실시예 63
- [1559] (3aR,6aR)-5-(5-에틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1560] 실시예 63A
- [1561] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(5-에틸-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1562] 에탄올(20ml) 중의 실시예 56B로부터의 생성물(1.00g, 3.17mmol) 및 Pd/C(0.100g, 10중량%)를 수소 1기압하에 놓는다. 주위 온도에서 5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(0.900g, 2.84mmol, 89%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1563] 실시예 63B
- [1564] (3aR,6aR)-5-(5-에틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1565] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml) 중의 실시예 63A로부터의 생성물(0.360g, 1.13mmol)을 0°C에서 트리플루오로아세트산(3ml)으로 적가하여 처리한다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 주위 온도로 가온한 다음, 추가로 3시간 동안 교반한다. 용액을 감압하에 농축시키고, 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(0.176g, 0.810mmol, 72%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 218 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1566] 실시예 63C
- [1567] (3aR,6aR)-5-(5-에틸-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1568] 디에틸 에테르(7ml) 중의 10% CH<sub>3</sub>OH 중의 푸마르산 용액(94.0mg, 0.810mmol)을 디에틸 에테르(5ml) 중의 10% CHOH 중의 실시예 63B로부터의 생성물(0.176g, 0.810mmol)로 처리한다. 20시간 동안 교반한 후, 침전물을 형성하고, 여과하여 단리시켜 표제 화합물(0.220g, 0.643mmol, 79%의 수율)을 수득한다.
- [1569] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.25 (t, J=7.8Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.65 (q, J=7.8Hz, 2H), 3.34 (m, 5H), 3.49 (m, 1H), 3.87 (dd, J=11.5, 1.1Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.84 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 218 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

- [1570]  $C_{13}H_{19}N_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소분석:
- [1571] 계산치: C, 59.63, H, 7.07; N, 12.27.
- [1572] 실측치: C, 59.73, H, 6.91; N, 12.16.
- [1573] 실시예 64
- [1574] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]메탄올 푸마레이트
- [1575] 실시예 64A
- [1576] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-[5-(하이드록시메틸)-3-피리디닐]헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1577] THF(100ml) 중의 실시예 56A로부터의 생성물(3.40g, 9.23mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(1.43ml, 18.5mmol)를  $-78^{\circ}C$ 에서 펜탄 중의 3급 부틸리튬(1.7M, 15.2ml)으로 적가하여 처리한다. 첨가를 완결한 후, 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 캐놀러를 통해  $CH_3OH$ (100ml) 중의  $NaBH_4$ 의 혼합물(1.75g, 46.0mmol)로 옮긴다. 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(10ml) 및  $H_2O$ (100ml)를 가한다. 층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(100ml)로 추출한다. 합한 유기층을  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 조악한 물질은 미환원된 알데히드를 나타내며, 따라서, 혼합물을  $CH_3OH$ (100ml) 속에 용해시키고,  $NaBH_4$ (1.75g, 46.0mmol)를 가한다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 후처리한 후, 조악한 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피( $SiO_2$ , 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.10g, 6.57mmol, 71%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $NH_3$ ) m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1578] 실시예 64B
- [1579] 3급 부틸 (3aR, 6aR)-5-[6-브로모-5-(하이드록시메틸)-3-피리디닐]헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1580]  $CH_3CN$ (30ml) 중의 실시예 64A로부터의 생성물(1.11g, 3.48mmol)을  $-10^{\circ}C$ 에서  $CH_3CN$ (10ml) 중의 N-브로모석신이미드(0.606g, 3.41mmol)를 적가하여 처리한다. 혼합물을  $-10^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반한 다음,  $H_2O$ (10ml)로 급냉시킨다. 층을 분리시키고, 수성층을  $CH_2Cl_2$ (10ml)로 추출한다. 합한 유기물을  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $SiO_2$ , 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.32g, 3.31mmol, 95%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $NH_3$ ) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1581] 실시예 64C
- [1582] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]메탄올
- [1583]  $CH_2Cl_2$ (5ml) 중의 실시예 64B로부터의 생성물(0.143g, 0.359mmol)을  $0^{\circ}C$ 에서 트리플루오로아세트산(5ml)을 적가하여 처리한다. 첨가한 후, 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 2시간 동안 교반한다. 이어서, 용액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피( $SiO_2$ , 9:1:0.1  $CH_2Cl_2$ : $CH_3OH$ : $NH_4OH$ )로 정제하여 표제 화합물(0.090g, 0.302mmol, 84%의 수율)을 수득한다.
- [1584] 실시예 64D
- [1585] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]메탄올 푸마레이트
- [1586] 디에틸 에테르(10ml) 중의 20%  $CH_3OH$  중의 실시예 64C로부터의 생성물(90.0mg, 0.302mmol)을 디에틸 에테르(5ml) 중의 10%  $CH_3OH$  중의 푸마르산의 용액(35.0mg, 0.302mmol)으로 처리한다. 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 침전물을 여과하여 단리시켜 표제 화합물(91.3mg, 0.211mmol, 70%의 수율)을 수득한다.
- [1587]  $^1H$  NMR ( $CH_3OH-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.32 (m, 5H), 3.45 (m, 2H), 3.84 (dd, J=11.5, 1.2Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.33 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.1Hz, 1H); MS

(DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 299 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

- [1588] C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1589] 계산치: C, 44.46; H, 5.13; N, 9.72.
- [1590] 실측치: C, 44.39; H, 4.79; N, 9.66.
- [1591] 실시예 65
- [1592] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1593] 실시예 65A
- [1594] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1595] CH<sub>3</sub>CN(10ml) 중의 실시예 56B로부터의 생성물(0.550g, 1.74mmol)을 고형 N-브로모석신이미드(0.330g, 1.83mmol)로 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 물로 급냉시킨 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.210g, 0.533mmol, 수율 31%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1596] 실시예 65B
- [1597] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1598] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중의 실시예 65A로부터의 생성물(0.200g, 0.507mmol)을 0°C에서 트리플루오로아세트산(2ml)으로 적가하여 처리한다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(0.140g, 0.476mmol, 94%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1599] 실시예 65C
- [1600] (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1601] 에틸 아세테이트(10ml) 중의 실시예 65B로부터의 생성물(0.140g, 0.476mmol)을 1,4-디옥산(1ml) 중의 4N HCl로 처리한다. 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 조약한 물질을 CH<sub>3</sub>OH 및 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 표제 화합물(50.0mg, 0.130mmol, 27%의 수율)을 수득한다.
- [1602] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.07 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.40 (m, 7H), 3.88 (dd, J=11.9, 1.3Hz, 1H), 5.50 (dd, J=11.5, 1.0Hz, 1H), 5.87 (dd, J=17.3, 1.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=17.3, 11.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.77 (d, J=3.1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 294 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>;
- [1603] C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub> · 2HCl · H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1604] 계산치: C, 40.54; H, 5.23; N, 10.91.
- [1605] 실측치: C, 40.86; H, 5.17; N, 10.41.
- [1606] 실시예 66
- [1607] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]아세토니트릴 푸마레이트
- [1608] 실시예 66A
- [1609] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-(6-브로모-5-[(메틸설포닐)옥시]메틸)-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1610] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중의 실시예 64B로부터의 생성물(0.300g, 0.753mmol) 및 트리에틸아민(0.231ml, 1.66mmol)을 주위

온도에서 메탄설포닐 클로라이드(0.0641ml, 0.829mmol)로 처리한다. 혼합물을 20시간 동안 교반한 다음, 물(5 ml)로 급냉시킨다. 층을 분리시키고, 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.300g, 0.630mmol, 84%의 수율)을 수득한다.

- [1611] 실시예 66B
- [1612] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-[6-브로모-5-(시아노메틸)-3-피리디닐]헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1613] N,N-디메틸포름아미드(5ml) 중의 실시예 66A로부터의 생성물(0.300g, 0.630mmol)을 KCN(61mg, 0.945mmol)으로 처리한다. 혼합물을 60℃로 가온하고, 20시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.100g, 0.246mmol, 39%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1614] 실시예 66C
- [1615] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]아세토니트릴
- [1616] 실시예 66B로부터의 생성물(0.100g, 0.246mmol)을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 유리 아민(70mg, 93%의 수율)을 수득한다.
- [1617] 실시예 66D
- [1618] [5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-2-브로모-3-피리디닐]아세토니트릴 푸마레이트
- [1619] 디에틸 에테르(5ml) 중의 10% CH<sub>3</sub>OH 중의 실시예 66C로부터의 생성물(70.0mg, 0.228mmol)을 디에틸 에테르(5ml) 중의 10% CH<sub>3</sub>OH 중의 푸마르산(26.4mg, 0.228mmol)으로 처리한다. 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 침전물을 여과하여 단리시켜 표제 화합물(15mg, 0.0347mmol, 15%의 수율)을 수득한다.
- [1620] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.04 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.83 (dd, J=11.9, 1.7Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.27 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 307 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;
- [1621] C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1622] 계산치: C, 47.24; H, 4.66; N, 12.96.
- [1623] 실측치: C, 47.39; H, 4.37; N, 12.76.
- [1624] 실시예 67
- [1625] (3aR,6aR)-5-[6-브로모-5-(메톡시메틸)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1626] 실시예 67A
- [1627] 3급 부틸 (3aR,6aR)-5-[6-브로모-5-(메톡시메틸)-3-피리디닐]헥사하이드로피롤로[3,4-b]-피롤-1(2H)-카복실레이트
- [1628] N,N-디메틸포름아미드(3ml) 중의 실시예 64B로부터의 생성물(0.251g, 0.630mmol)을 0℃로 냉각시키고, NaH(38mg, 0.940mmol)로 처리한다. 빙육을 제거하고, 혼합물을 20분 동안 교반한다. 혼합물을 0℃로 재냉각시키고, CH<sub>3</sub>I(41.0μl, 0.660mmol)를 가한다. 빙육을 제거하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, 얼음/물로 급냉시킨다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 상을 분리시킨다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.200g, 0.485mmol, 77%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1629] 실시예 67B

- [1630] (3aR,6aR)-5-[6-브로모-5-(메톡시메틸)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1631] 실시예 67A로부터의 생성물(0.200g, 0.485mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.145g, 0.464mmol, 96%의 수율)을 수득한다.
- [1632] 실시예 67C
- [1633] (3aR,6aR)-5-[6-브로모-5-(메톡시메틸)-3-피리디닐]옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1634] 실시예 67B로부터의 생성물(0.145g, 0.464mmol) 및 푸마르산(54mg, 0.464mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.155g, 0.362mmol, 78%의 수율)을 수득한다.
- [1635]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.05 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.84 (dd,  $J=11.5, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.26 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  313 ( $\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) $^+$ ;
- [1636]  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:
- [1637] 계산치: C, 47.68; H, 5.18; N, 9.81.
- [1638] 실측치: C, 47.31; H, 4.93; N, 9.56.
- [1639] 실시예 68
- [1640] (1S,5R)-6-(5-에틸닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1641] 실시예 68A
- [1642] 3급 부틸 (1R,5R)-6-{5-[(트리메틸실릴)에틸닐]-3-피리디닐}-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1643] 실시예 69A로부터의 생성물(140mg, 0.40mmol)을 60 내지 70°C에서  $\text{N}_2$ 하에 N,N-디메틸포름아미드 중의 에틸닐트리메틸 실란(100mg, 1mmol), 트리에틸아민(122mg, 1.2mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.6mg, 0.008mmol) 및 CuI(7.6mg, 0.004mmol)로 처리하고, 10분 동안 교반한다. 혼합물을 물 10ml로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50ml)로 추출한다. 추출물을 합하고, 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:헥산, 50:50,  $R_f=0.50$ )로 정제하여 표제 화합물(120mg, 80%의 수율)을 수득한다.
- [1644]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  0.05 (s, 9H), 1.40 (brs, 9H), 3.16-3.35 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.48 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (m,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [1645] 실시예 68B
- [1646] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(5-에틸닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1647] 실시예 68A로부터의 생성물(120mg, 0.32mmol)을 실온에서 20분에 걸쳐서  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$  (THF 중의 1M, 2ml)로 처리한다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:헥산, 50:50,  $R_f=0.50$ )로 정제하여 표제 화합물(90mg, 94%의 수율)을 수득한다.
- [1648]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.40 (brs, 9H), 3.16 (dd,  $J=12.5, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.70 (dd,  $J=6.1, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (dd,  $J=2.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  300 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [1649] 실시예 68C
- [1650] (1S,5R)-6-(5-에틸닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1651] 실시예 68B로부터의 생성물(90mg, 0.30mmol)을 실시예 69C에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 생성물

을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1, R<sub>f</sub>=0.2)로 정제하여 표제 화합물(60mg, 99%의 수율)을 수득한다.

- [1652] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.57 (dd, J=12.6, 4.1Hz, 1H), 2.75 (dd, J=12.5, 6.4Hz, 1H), 3.10-3.30 (m, 3H), 3.60 (dd, J=7.8, 3.4Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.96 (t, J=7.8Hz, 1H) 4.70 (dd, J=6.1, 3.3Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.7, 1.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 200 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1653] 실시예 68D
- [1654] (1S,5R)-6-(5-에틸닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1655] 실시예 68C로부터의 생성물(60mg, 0.30mmol)을 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 고체(86mg, 92%의 수율)로서 수득한다.
- [1656] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.16 (dd, J=12.6, 3.4Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 3H), 4.05 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.96 (dd, J=6.4, 3.3Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.10 (dd, J=2.3, 1.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.00 (d, J=1.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 200 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1657] C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 1.20C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.8H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1658] 계산치: C, 57.17; H, 5.54; N, 11.91.
- [1659] 실측치: C, 57.69; H, 5.06; N, 11.03.
- [1660] 실시예 69
- [1661] (1S,5R)-6-(5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1662] 실시예 69A
- [1663] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1664] 실시예 71B로부터의 생성물(510mg, 2.0mmol)을 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml) 중의 디-3급 부틸 디카보네이트(660mg, 3.0mmol) 및 트리에틸아민(404mg, 4mmol)으로 처리하고, 10시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, EtOAc:헥산, 50:50, R<sub>f</sub>=0.5)로 정제하여 표제 화합물(700mg, 98%의 수율)을 수득한다.
- [1665] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.40 (brs, 9H), 3.14 (dd, J=12.9, 4.0Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.74 (dd, J=5.4, 3.7Hz, 1H), 7.07 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 356 (M+2H)<sup>+</sup>, 354 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1666] 실시예 69B
- [1667] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1668] 실시예 69A로부터의 생성물(600mg, 1.7mmol)을 톨루엔(20ml) 중의 트리부틸비닐스탄난(1.1g, 3.4mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(79mg, 0.068mmol)로 처리한다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, EtOAc:헥산, 50:50, R<sub>f</sub>=0.45)로 정제하여 표제 화합물(280mg, 55%의 수율)을 수득한다.
- [1669] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.40 (brs, 9H), 3.16 (dd, J=12.6, 3.8Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.70 (dd, J=5.8, 4.1Hz, 1H), 5.42 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.90 (d, J=17.6Hz, 1H), 6.70 (dd, J=17.7, 10.9Hz, 1H), 6.95 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.8Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 302 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1670] 실시예 69C

- [1671] (1S,5R)-6-(5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1672] 실시예 69B로부터의 생성물(140mg, 0.46mmol)을 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mℓ) 중의 트리플루오로아세트산(2mℓ)으로 처리한다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1,  $R_f=0.2$ )로 정제하여 표제 화합물(80mg, 86%의 수율)을 수득한다.
- [1673]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.57 (dd,  $J=12.8$ , 3.7Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J=12.2$ , 6.1Hz, 1H), 3.10-3.30 (m, 3H), 3.65 (dd,  $J=7.8$ , 3.4Hz, 1H), 3.95 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.40 (d,  $J=11.5$ Hz, 1H), 5.90 (d,  $J=17.6$ Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J=17.6$ , 11.2Hz, 1H), 6.95 (t,  $J=2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$  m/z 202 (M+H) $^+$ .
- [1674] 실시예 69D
- [1675] (1S,5R)-6-(5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1676] 실시예 69C로부터의 생성물(80mg, 0.40mmol)을 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 고체(62mg, 50%의 수율)로서 수득한다.
- [1677]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.20 (dd,  $J=12.6$ , 3.4Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 3H), 4.05 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J=6.1$ , 3.4Hz, 1H), 5.40 (d,  $J=10.8$ Hz, 1H), 5.90 (d,  $J=17.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.76 (dd,  $J=17.9$ , 11.2Hz, 1H), 7.10 (t,  $J=2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 202 (M+H) $^+$ .
- [1678]  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3 \cdot 1.60\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.30\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [1679] 계산치: C, 42.52; H, 4.57.
- [1680] 실측치: C, 42.16; H, 4.60.
- [1681] 실시예 70
- [1682] 5-[(1S,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1683] 실시예 70A
- [1684] 벤질 (1R,5R)-6-(5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1685] 실시예 54D로부터의 생성물(930mg, 4mmol) 및 3-브로모-5-시아노-피리딘을 실시예 1E의 과정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:헥산, 50:50,  $R_f=0.2$ )로 정제하여 표제 화합물(810mg, 61%의 수율)을 수득한다.
- [1686]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.20 (dd,  $J=12.9$ , 4.1Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.65 (dd,  $J=8.2$ , 3.4Hz, 1H), 3.96-4.10 (m, 3H), 4.74 (dd,  $J=6.1$ , 4.0Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=2.7$ , 1.7Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.96 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 335 (M+H) $^+$ .
- [1687] 실시예 70B
- [1688] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1689] 에탄올(40mℓ) 중의 실시예 70A로부터의 생성물(800mg, 2.40mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐(400mg)과 배합하고, 현탁액을 주위 온도에서 2시간 동안  $\text{H}_2$ (1기압)하에 교반한다. 혼합물을 디-3급 부틸 디카보네이트(660mg, 3mmol)로 처리하고, 추가로 6시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 95:5,  $R_f=0.6$ )로 정제하여 표제 화합물(300mg, 41%의 수율)을 수득한다.
- [1690]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.40 (brs, 9H), 3.20 (dd,  $J=12.9$ , 4.1Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.68 (m,

1H), 3.85-4.10 (m, 3H), 4.74 (dd, J=6.1, 4.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.7, 1.7Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 301 (M+H)<sup>+</sup>.

[1691] 실시예 70C

[1692] 5-[(1S,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴

[1693] 실시예 70B로부터의 생성물(300mg, 1.0mmol)을 실시예 46B의 과정에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 조약한 물질을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1, R<sub>f</sub>=0.2)로 정제하여 표제 화합물(110mg, 55%의 수율)을 수득한다.

[1694] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.58 (dd, J=12.9, 3.0Hz, 1H), 2.76 (dd, J=12.2, 6.1Hz, 1H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.65 (dd, J=8.2, 3.8Hz, 1H), 4.00 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.75 (dd, J=5.7, 3.4Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.83 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 201 (M+H)<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: 20.6° (c, 0.335, MeOH).

[1695] 실시예 70D

[1696] 5-[(1S,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 푸마레이트

[1697] 실시예 70C의 생성물(100mg, 0.50mmol)을 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 고체(140mg, 90%의 수율)로서 수득한다.

[1698] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.20 (dd, J=12.7, 3.7Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 3H), 4.10 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.00 (dd, J=6.5, 3.8Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.36 (dd, J=2.7, 1.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.4Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 201 (M+H)<sup>+</sup>.

[1699] C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> · 2.00C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 1.20H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1700] 계산치: C, 50.27; H, 4.97.

[1701] 실측치: C, 49.83; H, 4.30.

[1702] 실시예 71

[1703] (1S,5R)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄

[1704] 실시예 71A

[1705] 벤질 (1R,5R)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트

[1706] 실시예 54D의 생성물(920mg, 4mmol) 및 3,5-디브로모피리딘을 실시예 1E에 기재된 과정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, EtOAc:헥산, 50:50, R<sub>f</sub>=0.4)로 정제하여 표제 화합물(1.03g, 66%의 수율)을 수득한다.

[1707] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.20 (dd, J=12.9, 4.1Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.65 (dd, J=7.8, 3.7Hz, 1H), 3.92-4.10 (m, 3H), 4.74 (dd, J=6.1, 4.0Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.05 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.68 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 390 (M+2H)<sup>+</sup>, 388 (M+H)<sup>+</sup>.

[1708] 실시예 71B

[1709] (1S,5R)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄

[1710] 실시예 71A의 생성물(1.00g, 2.58mmol)을 실시예 46B에 기재된 과정에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 조약한 물질을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, 90:10:1, R<sub>f</sub>=0.2)로 정제하여 표제 화합물

(0.58g, 89%의 수율)을 수득한다.

- [1711]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.18 (dd,  $J=12.5, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, H), 3.75 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.68 (dd,  $J=6.1, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  256 (M+2H) $^+$ , 254 (M+H) $^+$ .
- [1712] 실시예 71C
- [1713] (1S,5R)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1714] 실시예 71B의 생성물(75mg, 0.30mmol)을 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 고체(85mg, 78%의 수율)로서 수득한다.
- [1715]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.20 (dd,  $J=12.7, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 3H), 4.05 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (dd,  $J=6.6, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  256 (M+2H) $^+$ , 254 (M+H) $^+$ .
- [1716]  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3 \cdot 2.45\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [1717] 계산치: C, 42.46; H, 4.35; N, 7.50.
- [1718] 실측치: C, 42.16; H, 4.30; N, 7.74.
- [1719] 실시예 72
- [1720] (1S,5R)-6-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1721] 실시예 72A
- [1722] 3급 부틸 (1R,5R)-6-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1723]  $-20^\circ\text{C}$ 에서 아세트니트릴(10ml) 중의 실시예 69B의 생성물(130mg, 0.43mmol)을  $-10$  내지  $-20^\circ\text{C}$ 로 예비냉각시킨 아세트니트릴 중의 N-브로모석신이미드(73mg, 0.41mmol)로 처리한다. 반응 생성물을 물(5ml)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(50ml)로 희석시킨다. 합한 유기상을 염수(2 x 10ml)로 세척하고, 농축시킨 다음, 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:헥산, 30:70,  $R_f=0.60$ )로 정제하여 표제 화합물(100mg, 61%의 수율)을 수득한다.
- [1724]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  1.40 (brs, 9H), 3.16 (dd,  $J=12.6, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.42 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (dd,  $J=17.7, 10.9\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  382 (M+2H) $^+$ , 380 (M+H) $^+$ .
- [1725] 실시예 72B
- [1726] (1S,5R)-6-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1727] 실시예 72A로부터의 생성물(100mg, 0.26mmol)을 실시예 69C에 기재된 과정에 따라 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 조약한 물질을 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1,  $R_f=0.4$ )로 정제하여 표제 화합물(70mg, 96%의 수율)을 수득한다.
- [1728]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.57 (dd,  $J=12.6, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (dd,  $J=12.5, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.10-3.30 (m, 3H), 3.70 (dd,  $J=7.8, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (dd,  $J=6.1, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (d,  $J=17.3\text{Hz}$ , 6.95 (dd,  $J=17.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  282 (M+2H) $^+$ , 280 (M+H) $^+$ .
- [1729] 실시예 72C

- [1730] (1S,5R)-6-(6-브로모-5-비닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1731] 실시예 72B로부터의 생성물(70mg, 0.25mmol)을 실시예 46C에 기재된 과정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 고체(85mg, 87%의 수율)로서 수득한다.
- [1732]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.16 (dd, J=12.6, 3.4Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 3H), 4.05 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.96 (dd, J=6.1, 3.4Hz, 1H), 5.50 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.90 (d, J=17.6Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.96 (dd, J=17.9, 10.9Hz, 1H), 7.10 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 282 (M+2H)<sup>+</sup>. 282 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1733] C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub> · 1.00C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:
- [1734] 계산치: C, 8.50; H, 4.58.
- [1735] 실측치: C, 48.15; H, 4.14.
- [1736] 실시예 73
- [1737] (3aR,6aR)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1738] 실시예 73A
- [1739] 3급 부틸 (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-페닐에틸]헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1740] 테트라하이드로푸란(50ml) 및 물(10ml) 중의 실시예 14D로부터의 생성물(3.53g, 16.3mmol)을 디-3급 부틸 디카보네이트(3.60g, 16.3mmol)로 처리한다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 디에틸 에테르(30ml)로 희석시킨다. 유기층을 물(10ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(4.70g, 14.9mmol, 91%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1741] 실시예 73B
- [1742] 3급 부틸 (3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1743] CH<sub>3</sub>OH(50ml) 중의 실시예 73A로부터의 생성물(4.70g, 14.9mmol) 및 20%의 Pd(OH)<sub>2</sub>/C(습윤성, 1.01g)를 50℃에서 H<sub>2</sub> 60psi 하에 교반한다. H<sub>2</sub> 흡수가 중지될 때, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 9:1:0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물(2.19g, 10.3mmol, 69%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1744] 실시예 73C
- [1745] 3급 부틸 (3aR,6aR)-1-(6-클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1746] 실시예 73B로부터의 생성물(0.510g, 2.40mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22mg, 0.0240mmol), BINAP(45mg, 0.0720mmol), 3-브로모-5-클로로피리딘(0.510g, 2.60mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.460g, 4.80mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.450g, 1.39mmol, 58%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1747] 실시예 73D
- [1748] (3aR,6aR)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1749] 실시예 73C로부터의 생성물(0.450g, 1.39mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.300g, 1.34mmol, 96%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1750] 실시예 73E
- [1751] (3aR,6aR)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트

- [1752] 실시예 73D로부터의 생성물(0.300g, 1.34mmol) 및 푸마르산(0.156g, 1.34mmol)을 실시예 66D에 따라 처리하여 표제 화합물(0.380g, 1.12mmol, 83%의 수율)을 수득한다.
- [1753]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.00 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.13 (dd,  $J=8.5, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  224 ( $\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) $^+$ ;
- [1754]  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:
- [1755] 계산치: C, 53.02; H, 5.34; N, 12.37.
- [1756] 실측치: C, 52.84; H, 5.43; N, 12.22.
- [1757] 실시예 74
- [1758] 5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1759] 실시예 74A
- [1760] 벤질 (1S,5S)-6-(5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1761] 톨루엔(20ml) 중의 실시예 52D로부터의 생성물(830mg, 3.58mmol)을  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71.0mg, 0.072mmol), BINAP(134mg, 0.214mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.32g, 7.16mmol) 및 3-브로모-5-시아노피리딘(0.98g, 5.37mmol)으로 처리한다. 혼합물을 100°C에서  $\text{N}_2$ 하에 10시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 에틸 아세테이트(100ml)로 희석시킨다. 갈색 용액을 물(2 x 10ml)로 세척하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:헥산, 50:50,  $R_f=0.3$ )로 정제하여 표제 화합물(770mg, 64%의 수율)을 수득한다.
- [1762]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.2 (dd,  $J=12.9, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.30-3.4 (m, 2H), 3.6(dd, 8.2, 3.0Hz, 1H), 3.96-4.10 (m, 3H), 4.74 (dd,  $J=6.1, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=2.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.96 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  335 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [1763] 실시예 74B
- [1764] 5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴
- [1765] 실시예 74A로부터의 생성물(600mg, 1.8mmol)을 65 내지 70°C에서 1.5시간 동안 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 10% NaOH를 사용하여 pH가 약 10으로 되도록 염기성화하고, 실온에서 10분 동안 교반한다. 혼합물을  $\text{CHCl}_3$ (3 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기상을 염수(2 x 10ml)로 세척하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1,  $R_f=0.2$ )로 정제하여 표제 화합물(290mg, 80%의 수율)을 수득한다.
- [1766]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.55 (dd,  $J=12.9, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 2.74 (dd,  $J=12.2, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.65 (dd,  $J=8.2, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (dd,  $J=5.4, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  201 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ·  $\alpha_{\text{D}}^{20}$ : -20.0° (c, 0.520, MeOH).
- [1767] 실시예 74C
- [1768] 5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 비스(4-메틸벤젠설포네이트)
- [1769] 실시예 74B로부터의 생성물(250mg, 1.25mmol)을 2-프로판올(10ml)과 에틸 아세테이트(10ml)와의 혼합물 중의 4-메틸벤젠설포닉산 일수화물(450mg, 2.5mmol)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 침전물을 여과하여 분리시키고, 40 내지 50°C에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(565mg, 83%의 수율)을 수득한다.

- [1770]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.40 (s, 6H), 3.20 (dd,  $J=12.6, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.72 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (dd,  $J=8.5, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (dd,  $J=6.5, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 4H), 7.68 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J=2.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  201 (M+H) $^+$ .
- [1771]  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 2.00\text{TsOH}$ 에 대한 원소분석:
- [1772] 계산치: C, 55.13; H, 5.18; N, 10.29.
- [1773] 실측치: C, 54.90; H, 5.12; N, 9.96.
- [1774] 실시예 74D
- [1775] 5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 (D)-타르타레이트
- [1776] 메탄올(5mL) 중의 실시예 74B로부터의 생성물(100mg, 0.5mmol)을 (D)-타르타르산(75mg, 0.5mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 침전물을 여과하여 분리시키고, 40 내지 50°C에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(137mg, 78%의 수율)을 수득한다. 용점: 205 내지 210°C;
- [1777]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  2.74 (dd,  $J=12.9, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.86 (dd,  $J=12.2, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.20 (m, 1H), 3.30 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 3.45 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (dd,  $J=8.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (dd,  $J=6.4, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J=2.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  201(M+H) $^+$ .
- [1778]  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:
- [1779] 계산치: C, 53.24; H, 5.84; N, 19.10.
- [1780] 실측치: C, 53.76; H, 5.80; N, 17.81.
- [1781] 실시예 75
- [1782] (3aR,6aR)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1783] 실시예 75A
- [1784] 3급 부틸 (3aR,6aR)-1-(3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1785] 실시예 73B로부터의 생성물(0.500g, 2.36mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg, 0.0236mmol), BINAP(45mg, 0.0720mmol), 3-브로모피리딘(0.250mL, 2.59mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.45g, 4.70mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.380g, 1.31mmol, 56%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  290 (M+H) $^+$ .
- [1786] 실시예 75B
- [1787] (3aR,6aR)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1788] 실시예 75A로부터의 생성물(0.380g, 1.31mmol)을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.240g, 1.28mmol, 97%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  190 (M+H) $^+$ .
- [1789] 실시예 75C
- [1790] (3aR,6aR)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1791] 실시예 75B로부터의 생성물(0.240g, 1.28mmol) 및 푸마르산(0.147g, 1.28mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.130g, 0.385mmol, 30%의 수율)을 수득한다.
- [1792]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.01 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.50 (dt,  $J=12.5, 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (dt,  $J=9.5, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.12 (ddd,  $J=8.5, 2.7, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (ddd,

J=8.5, 4.7, 0.7Hz, 1H), 7.94(m, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

- [1793] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5CH<sub>3</sub>OH · H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1794] 계산치: C, 56.44; H, 6.57; N, 12.74.
- [1795] 실측치: C, 56.71; H, 6.42; N, 12.46.
- [1796] 실시예 76
- [1797] 2-브로모-5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1798] 실시예 76A
- [1799] 벤질 (1S,5S)-6-(5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1800] 톨루엔(34ml) 중의 실시예 52D로부터의 생성물(0.800g, 3.40mmol)을 3-시아노-5-브로모피리딘(0.690g, 3.8mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.064g, 0.10mmol), BINAP(0.086g, 0.010mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.221g, 6.80mmol)로 처리하고, 반응물을 80℃에서 12시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(47%, 0.530g)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1801] 실시예 76B
- [1802] 3급 부틸 (1S,5S)-6-(5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1803] 메탄올(30ml) 중의 실시예 76A로부터의 생성물(0.312g)을 10% Pd/C(0.100g)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 1기압하에 1시간 동안 교반한다. 반응물을 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드(20ml) 속에 용해시키고, 디-3급 부틸 디카보네이트(0.387g, 1.80mmol) 및 트리에틸아민(0.152g, 1.50mmol)으로 처리한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트/헥산 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(59%, 0.265g)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 301 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1804] 실시예 76C
- [1805] 3급 부틸 (1S,5S)-6-(6-브로모-5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1806] 아세트니트릴(10ml) 중의 실시예 76B로부터의 생성물(0.263g, 0.90mmol)을 -20℃에서 N-브로모석신이미드(0.149g, 0.80mmol)로 처리한다. 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(5.0ml)로 급냉시키고, 메틸렌 클로라이드(100ml)로 추출한다. 유기상을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(29%, 0.098g)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 379 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1807] 실시예 76D
- [1808] 2-브로모-5-[(1R,5S)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-6-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1809] 디클로로메탄(5.0ml) 중의 실시예 76C로부터의 생성물(0.098g, 0.30mmol)을 트리플루오로아세트산(5.0ml)으로 처리한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1% NH<sub>4</sub>OH)로 정제하여 표제 화합물을 61% 수율의 무색 오일(0.051g)로서 수득한다. 푸마르산염을 형성하여 회백색 발포체를 수득한다.
- [1810] <sup>1</sup>H NMR (MeOH, 300MHz) δ 3.17-3.28 (dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 4.08 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 7.40 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=3.0Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 279 (M+H)<sup>+</sup>;

- [1811] C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Br에 대한 원소분석:
- [1812] 계산치: C, 44.63; H, 3.75; N, 10.96.
- [1813] 실측치: C, 44.26; H, 3.91; N, 10.68.
- [1814] 실시예 77
- [1815] (3aS,6aS)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1816] 실시예 77A
- [1817] 3급 부틸 (3aS,6aS)-1-[(1R)-1-페닐에틸]헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1818] 테트라하이드로푸란(60ml) 및 물(15ml) 중의 실시예 15A로부터의 생성물(4.33g, 20.0mmol)을 디-3급 부틸 디카보네이트(4.15g, 19.0mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 디에틸 에테르(50ml)로 희석시킨다. 유기층을 물(20ml)로 세척한다. 합한 유기층을 디에틸 에테르(30ml)로 역추출하고, 합한 디에틸 에테르 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(4.90g, 15.5mmol, 77%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1819] 실시예 77B
- [1820] 3급 부틸 (3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]-5(1H)-카복실레이트
- [1821] 실시예 77A로부터의 생성물(4.90g, 15.5mmol)을 실시예 73B에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(3.24g, 15.3mmol, 99%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1822] 실시예 77C
- [1823] 3급 부틸 (3aS,6aS)-1-(6-클로로-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1824] 실시예 77B로부터의 생성물(0.520g, 2.45mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22.4mg, 0.0245mmol), BINAP(46.0mg, 0.0735mmol), 5-브로모-2-클로로피리딘(0.520g, 2.69mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.470g, 4.90mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.390g, 1.20mmol, 49%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1825] 실시예 77D
- [1826] (3aS,6aS)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1827] 실시예 77C로부터의 생성물(0.390g, 1.20mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.260g, 1.16mmol, 97%의 수율)을 수득하고, 이를 후속 단계에서 직접 사용한다.
- [1828] 실시예 77E
- [1829] (3aS,6aS)-1-(6-클로로-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 푸마레이트
- [1830] 실시예 77D로부터의 생성물(0.260g, 1.16mmol) 및 푸마르산(0.135g, 1.16mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.310g, 0.912mmol, 79%의 수율)을 수득한다.
- [1831] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 500MHz) δ 2.00 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.50 (dt, J=12.5, 5.9Hz, 2H), 3.67 (dt, J=9.7, 6.3Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.12 (dd, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=3.1Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;
- [1832] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>C1N<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:
- [1833] 계산치: C, 53.02; H, 5.34; N, 12.37.

- [1834] 실측치: C, 52.86; H, 5.31; N, 12.30.
- [1835] 실시예 78
- [1836] (3aS,6aS)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1837] 실시예 78A
- [1838] 3급 부틸 (3aS,6aS)-1-(3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1839] 실시예 77B로부터의 생성물(0.560g, 2.64mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(24mg, 0.0262mmol), BINAP(49mg, 0.0787mmol), 3-브로모피리딘(0.28ml, 2.90mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.510g, 5.30mmol)을 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.600g, 2.07mmol, 79%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1840] 실시예 78B
- [1841] (3aS,6aS)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1842] 실시예 78A의 생성물(0.600g, 2.07mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.390g, 2.06mmol, 99%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1843] 실시예 78C
- [1844] (3aS,6aS)-1-(3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1845] 실시예 78B로부터의 생성물(0.390g, 2.06mmol)을 실시예 58D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.362g, 1.36mmol, 66%의 수율)을 수득한다.
- [1846] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.11 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.65 (dt, J=12.9, 6.1Hz, 1H), 3.77 (dt, J=10.2, 7.4Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.12 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>;
- [1847] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl · 0.25H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1848] 계산치: C, 49.54; H, 6.61; N, 15.76.
- [1849] 실측치: C, 49.46; H, 6.65; N, 15.76.
- [1850] 실시예 79
- [1851] 5-[(1R,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-3-일]니코티노니트릴 푸마레이트
- [1852] 실시예 79A
- [1853] 3급 부틸(1S,5R)-3-(5-시아노-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트
- [1854] 실시예 80A로부터의 생성물(198mg, 1.0mmol) 및 5-브로모-3-시아노피리딘을 실시예 1E의 과정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산: EtOAc, 50:50, R<sub>f</sub>=0.3)로 정제하여 표제 화합물(120mg, 40%의 수율)을 수득한다.
- [1855] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 3.00 (dd, J=11.2, 4.4Hz, 1H), 3.10 (dd, J=10.5, 6.8Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.85 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.97 (d, J=12.2Hz, m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.20 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.7Hz, 1H);
- [1856] MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 301 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1857] 실시예 79B
- [1858] 5-[(1R,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵트-3-일]니코티노니트릴 푸마레이트

- [1859] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중의 실시예 79A의 생성물(120mg, 0.40mmol)을 실온에서 트리플루오로아세트산으로 처리하여 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 5% NaOH를 사용하여 pH가 약 9로 되도록 중화시킨다. 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>(3 x 50ml)로 추출하고, 합한 유기상을 농축시킨다. 잔사를 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리하여 표제 화합물(84mg, 67%의 수율)을 수득한다.
- [1860] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.14 (dd, J=10.6, 6.2Hz, 1H), 3.24 (dd, J=12.8, 5.0Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.75 (dd, J=11.0, 5.0Hz, 1H), 3.96 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.18 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.28 (dd, J=10.9, 8.4Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 7.65 (dd, J=2.9, 1.0Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.8Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 201 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1861] C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> · 1.0C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [1862] 계산치: C, 55.38; H, 5.27; N, 17.22.
- [1863] 실측치: C, 55.00; H, 5.27; N, 17.00.
- [1864] 실시예 80
- [1865] (1R,5R)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1866] 실시예 80A
- [1867] 3급 부틸 (1S,5R)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트
- [1868] 실시예 54D로부터의 생성물(2.32g, 10mol)을 실시예 38I에 기재된 과정에 따라 디-3급 부틸 디카보네이트로 처리하고, 실시예 38J에 기재된 과정에 따라 탄소상 팔라듐으로 수소화하여 표제 화합물(1.52g, 76%의 수율)을 수득한다.
- [1869] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.47 (dd, J=12.9, 3.7Hz, 1H), 2.64 (dd, J=12.2, 5.7Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.05 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.24 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.64 (dd, J=6.1, 3.8Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 216 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 199 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1870] 실시예 80B
- [1871] 3급 부틸 (1S,5R)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트
- [1872] 실시예 80A로부터의 생성물(198mg, 1.0mmol) 및 5-브로모-2-클로로피리딘을 실시예 1E에 기재된 과정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, hexan:EtOAc, 50:50, R<sub>f</sub>=0.3)로 정제하여 표제 화합물(80mg, 25%의 수율)을 수득한다.
- [1873] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 1.48 (s, 9H), 2.90 (dd, J=10.6, 4.1Hz, 1H), 3.00 (dd, J=10.2, 6.4Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.77 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.26 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.85 (t, J=1.8Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 329 (M+2+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 327 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.
- [1874] 실시예 80C
- [1875] (1R,5R)-3-(6-클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1876] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중의 실시예 80B로부터의 생성물(80mg, 0.26mmol)을 실온에서 트리플루오로아세트산(2ml)으로 처리하고, 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 5% NaOH로 pH가 약 9로 되도록 중화시킨다. 혼합물을 CHCl<sub>3</sub>(3 x 50ml)로 추출하고, 합한 유기상을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리하여 표제 화합물(26.0mg, 31%의 수율)을 수득한다.
- [1877] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 3.05 (dd, J=10.1, 5.1Hz, 1H), 3.15 (dd, J=12.6, 5.1Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (dd, J=11.2, 3.1Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.10 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.25 (dd, J=11.2, 8.8Hz,

1H), 5.05 (dd, J=6.8, 4.8Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.9, 3.1Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.7Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 229 (M+2NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 227 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

[1878] C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>C<sub>1</sub>N<sub>3</sub> · 1.1C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> · 0.30H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:

[1879] 계산치: C, 50.46; H, 12.26; N, 19.10.

[1880] 실측치: C, 50.25; H, 4.65; N, 11.73.

[1881] 실시예 81

[1882] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴

[1883] 실시예 81A

[1884] 3급 부틸 (3aR,6aR)-1-(5-시아노-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트

[1885] 실시예 73B로부터의 생성물(0.570g, 2.69mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(25mg, 0.0269mmol), BINAP(50mg, 0.0810mmol), 3-브로모-5-시아노피리딘(0.540g, 2.95mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.520g, 5.40mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.400g, 1.27mmol, 47%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 315 (M+H)<sup>+</sup>.

[1886] 실시예 81B

[1887] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴

[1888] 실시예 81A의 생성물(0.400g, 1.27mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(97mg, 0.450mmol, 35%의 수율)을 수득하고, 이를 후속 단계에 직접 사용한다.

[1889] 실시예 81C

[1890] 5-((3aR,6aR)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴 푸마레이트

[1891] 실시예 81B로부터의 생성물(97mg, 0.450mmol) 및 푸마르산(53mg, 0.450mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(110mg, 0.301mmol, 67%의 수율)을 수득한다.

[1892] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.04 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.55 (dt, J=12.5, 5.7Hz, 2H), 3.70 (dt, J=9.8, 7.1Hz, 1H), 4.47 (ddd, J=7.8, 7.2, 2.4Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.38 (dd, J=2.7, 1.4Hz, 1H), 8.20 (m, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

[1893] C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> · 1.3C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:

[1894] 계산치: C, 56.57; H, 5.30; N, 15.34.

[1895] 실측치: C, 56.63; H, 5.32; N, 14.99.

[1896] 실시예 82

[1897] (3aS,6aS)-1-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드

[1898] 실시예 82A

[1899] 3급 부틸 (3aS,6aS)-1-[5-(벤질옥시)-3-피리디닐]하이드록시피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트

[1900] 실시예 77B로부터의 생성물(1.05g, 4.95mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(45mg, 0.0495mmol), BINAP(92mg, 0.148mmol), 3-벤질옥시-5-브로모피리딘(1.44g, 5.40mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(0.950g, 9.89mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(1.27g, 3.21mmol, 65%의 수율)을 수득한다.

[1901] 실시예 82B

[1902] 3급 부틸 (3aS,6aS)-1-(5-하이드록시-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트

[1903] 메탄올(25ml) 중의 실시예 82A로부터의 생성물(1.27g, 3.21mmol)을 암모늄 포르메이트(2.00g, 30.2mmol) 및

10% Pd/C(0.27g, 습윤성)로 처리한다. 혼합물을 환류시켜 가온하고, 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켜 조약한 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1904] 실시예 82C
- [1905] (3aS,6aS)-1-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤
- [1906] 실시예 82B로부터의 생성물(3.21mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.250g, 1.22mmol, 2단계를 거쳐서 38%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 206 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1907] 실시예 82D
- [1908] (3aS,6aS)-1-(5-하이드록시-3-피리디닐)옥타하이드로피롤로[3,4-b]피롤 디하이드로클로라이드
- [1909] 실시예 82C로부터의 생성물(0.250g, 1.22mmol)을 실시예 58D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.320g, 0.793mmol, 65%의 수율)을 수득한다.
- [1910] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.62(m, 1H), 3.72 (dt, J=9.5, 6.8Hz, 1H), 4.55 (ddd, J=7.8, 6.8, 2.4Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.3, 1.7Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 206 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>;
- [1911] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O · 2.5HCl · 2NH<sub>4</sub>Cl에 대한 원소분석:
- [1912] 계산치: C, 32.75; H, 6.37; N, 17.36.
- [1913] 실측치: C, 33.11; H, 6.71; N, 17.77.
- [1914] 실시예 83
- [1915] 5-((3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴 푸마레이트
- [1916] 실시예 83A
- [1917] 3급 부틸(3aS,6aS)-1-(5-시아노-3-피리디닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카복실레이트
- [1918] 실시예 77B로부터의 생성물(1.15g, 5.42mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(55mg, 0.0596mmol), BINAP(101mg, 0.160mmol), 3-브로모-5-시아노피리딘(1.09g, 5.96mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(1.04g, 10.8mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(1.35g, 4.29mmol, 79%의 수율)을 수득한다.
- [1919] 실시예 83B
- [1920] 5-((3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴
- [1921] 실시예 83A로부터의 생성물(1.35g, 4.29mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 조약한 표제 화합물(100% 초과)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 직접 사용한다.
- [1922] 실시예 83C
- [1923] 5-((3aS,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일)니코티노니트릴 푸마레이트
- [1924] 실시예 83B로부터의 조생성물(약 4.29mmol) 및 푸마르산(0.501g, 4.29mmol)을 실시예 66D의 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.510g, 1.54mmol, 2단계를 거쳐서 36%의 수율)을 수득한다.
- [1925] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.03 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.42 (dd, J=5.7, 4.0Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.52 (dd, J=12.5, 5.7Hz, 1H), 3.70 (dt, J=9.9, 6.8Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.38 (dd, J=3.1, 1.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.7Hz, 1H);
- [1926] MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 215 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

- [1927]  $C_{12}H_{14}N_4 \cdot C_4H_4O_4$ 에 대한 원소분석:
- [1928] 계산치: C, 58.17; H, 5.49; N, 16.96.
- [1929] 실측치: C, 58.17; H, 5.73; N, 17.32.
- [1930] 실시예 84
- [1931] (1R,5S)-6-(5-에티닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1932] 실시예 84A
- [1933] 3급 부틸 (1S,5S)-6-{5-[(트리메틸실릴)에티닐]-3-피리디닐}-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1934] 실시예 96A로부터의 생성물(120mg, 0.34mmol)을 실시예 68A에 기재된 과정에 따라 에티닐트리메틸실란으로 처리한다. 표제 화합물을 크로마토그래피( $SiO_2$ , EtOAc:헥산, 50:50,  $R_f=0.50$ )로 정제하여 표제 화합물(90mg, 71%의 수율)을 제조한다.
- [1935]  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  0.05 (s, 9H), 1.40 (brs, 9H), 3.16 (dd,  $J=12.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.48 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.67 (m,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  372 (M+H) $^+$ .
- [1936] 실시예 84B
- [1937] (1R,5S)-6-(5-에티닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1938] 실시예 84A로부터의 생성물(90mg, 0.24mmol)을 실온에서  $Bu_4N^+F^-$  용액(THF 중 1M, 2ml)으로 처리한다. 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)로 희석시키고, 물(2 x 5ml)로 세척한 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 실온에서  $CH_2Cl_2$ (2.5ml) 중의 트리플루오로아세트산(2.5ml)으로 처리한다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ :MeOH: $NH_4OH$ , 90:10:1,  $R_f=0.2$ )로 정제하여 표제 화합물(45mg, 94%의 수율)을 수득한다.
- [1939]  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.75 (dd,  $J=12.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J=12.2, 6.5$ Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.30 (d,  $J=12.6$ Hz, 1H), 3.40 (d,  $J=12.9$ Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J=7.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.96 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J=6.1, 3.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=2.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  200 (M+H) $^+$ .
- [1940] 실시예 84C
- [1941] (1R,5S)-6-(5-에티닐-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1942] 실시예 84B로부터의 생성물(45mg, 0.226mmol)을 실시예 46C의 과정에 따라 푸마르산으로 처리한다. 표제 화합물을 고체(51.0mg, 73%의 수율)로서 수득한다.
- [1943]  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  3.16 (dd,  $J=12.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 3H), 3.95 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J=6.1, 3.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J=2.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $NH_3$ )  $m/z$  200 (M+H) $^+$ .
- [1944]  $C_{12}H_{13}N_3 \cdot 1.2C_4H_6O_6 \cdot 1.00H_2O$ 에 대한 원소분석:
- [1945] 계산치: C, 56.59; H, 5.60; N, 11.78.
- [1946] 실측치: C, 56.92; H, 4.98; N, 11.18.
- [1947] 실시예 85
- [1948] (1R,5S)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트

- [1949] 실시예 85A
- [1950] 벤질 (1S,5S)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1951] 실시예 52D로부터의 생성물(451mg, 1.94mmol)을 실시예 1E에 기재된 과정에 따라 트리스(디벤질리텐아세톤)-디팔라듐[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 36mg, 0.039mmol; 알파 애서], 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸[BINAP, 82mg, 0.13mmol; 스트렘] 및 나트륨 3급 부톡사이드[360mg, 3.75mmol; 알드리히]를 사용하여 2,3-디클로로-5-요오도피리딘(805mg, 2.94mmol; 미국 특허 제7,733,912호)과 커플링하여 표제 화합물(184mg, 25%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 378, 380 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1952] 실시예 85B
- [1953] (1R,5S)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1954] 트리플루오로아세트산(10mℓ) 중의 실시예 85A로부터의 생성물(184mg, 0.49mmol)을 65°C에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 농축시키고, 잔사를 실리카 겔(10 내지 50% A-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, A=CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 75:22.5:2.5)에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일(112mg, 94%)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 244, 246 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1955] 실시예 85C
- [1956] (1R,5S)-6-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [1957] 에탄올 중의 실시예 85B로부터의 생성물(110mg, 0.45mmol)을 에탄올 중의 푸마르산 용액(52mg, 0.45mmol, 알드리히)으로 처리하고, 2시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하여 수집하여 표제 화합물을 회백색 고체(105mg, 65%의 수율)로서 수득한다.
- [1958] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.12 (dd, J=13.4Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.44 (ddd, J=14, 7, 3Hz, 1H), 3.68 (dd, J=12, 12Hz, 2H), 3.75 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 4.04 (dd, J=8, 8Hz, 1H), 4.92 (dd, J=6, 3Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.20 (d, J=3Hz, 1H), 7.62 (d, J=3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 244, 246 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1959] C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:
- [1960] 계산치: C, 46.68; H, 4.20; N, 11.67.
- [1961] 실측치: C, 46.61; H, 4.19; N, 11.59.
- [1962] 실시예 86
- [1963] (1R,5S)-6-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [1964] 실시예 86A
- [1965] 벤질 (1S,5S)-6-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1966] 실시예 52D로부터의 생성물(940mg, 4.05mmol) 및 3-브로모-5-메톡시피리딘(1.13g, 6.07mmol)을 실시예 1E에 기재된 과정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:1)로 정제하여 표제 화합물(0.50g, 37%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1967] 실시예 86B
- [1968] (1R,5S)-6-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1969] 트리플루오로아세트산(10mℓ) 중의 실시예 86A로부터의 생성물(300mg, 0.88mmol)을 60°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 농축시키고, 잔사를 실리카 겔(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1)에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(150mg, 83%)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 206 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1970] 실시예 86C
- [1971] (1R,5S)-6-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [1972] 실시예 86B로부터의 생성물(150mg, 0.73mmol)을 에탄올(4ml) 및 에틸 아세테이트(16ml) 중의 4-메틸벤젠설포산 일수화물(153mg, 0.84mmol)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 침전물을 여과하여 분리시키고, 40 내지 50℃에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(182mg, 67%의 수율)을 수득한다.
- [1973]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.20 (dd, J=12.6, 3.7Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.16 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.90 (dd, J=6.5, 3.8Hz, 1H), 6.54 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=6.0Hz, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 206 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1974] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 원소분석:
- [1975] 계산치: C, 57.28; H, 6.14; N, 11.13.
- [1976] 실측치: C, 57.16; H, 6.15; N, 11.0.
- [1977] 실시예 87
- [1978] (1R,5S)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [1979] 실시예 87A
- [1980] 벤질 (1S,5S)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [1981] 실시예 52D로부터의 생성물(1.30g, 5.60mmol) 및 5-브로모-2-클로로-3-메틸피리딘(1.73g, 8.39mmol)을 실시예 1E에 기재된 과정에 따라 처리한다. 조생성물을 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 에틸 아세테이트:헥산, 1:1)로 정제하여 표제 화합물(0.22g, 11%의 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 358, 360 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1982] 실시예 87B
- [1983] (1R,5S)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [1984] 트리플루오로아세트산(6ml) 중의 실시예 87A로부터의 생성물(220mg, 0.61mmol)을 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 농축시키고, 실리카 겔(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1)에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일(100mg, 80%의 수율)로서 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1985] 실시예 87C
- [1986] (1R,5S)-6-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [1987] 실시예 87B로부터의 생성물(100mg, 0.47mmol)을 에탄올:에틸 아세테이트(1:4, 20ml) 중의 p-톨루엔설포산 일수화물(85mg, 0.47mmol)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 침전물을 여과하여 분리시키고, 40 내지 50℃에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(133mg, 72%의 수율)을 수득한다.
- [1988]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.18 (dd, J=12.6, 3.7Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.72 (dd, J=12.6, 3.7Hz, 2H), 3.76 (d, 3.7Hz, 1H), 3.98 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.87 (dd, J=6.5, 3.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.8Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1989] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Cl · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 원소분석:
- [1990] 계산치: C, 54.61; H, 5.60; N, 10.61.
- [1991] 실측치: C, 54.47; H, 5.51; N, 10.46.

- [1992] 실시예 88
- [1993] (1S,6R)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [1994] 실시예 88A
- [1995] 3급 부틸 (1S,6R)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [1996] 실시예 61F로부터의 생성물(0.780g, 3.68mmol)을 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(34mg, 0.0368mmol), BINAP(69mg, 0.110mmol), 3-브로모-5-메톡시피리딘(1.03g, 5.50mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.60g, 11.0mmol)로 처리하여 표제 화합물(0.548g, 1.72mmol, 47%의 수율)을 수득한다.
- [1997] 실시예 88B
- [1998] (1S,6R)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [1999] 실시예 88A로부터의 생성물(0.540g, 1.70mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(0.340g, 1.55mmol, 수율 91%)을 수득한다.
- [2000] 실시예 88C
- [2001] (1S,6R)-8-(5-메톡시-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [2002] 실시예 88B로부터의 생성물(1.55g, 0.710mmol) 및 푸마르산(83mg, 0.710mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(116mg, 0.346mmol, 49%의 수율)을 수득한다.
- [2003] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.31 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (ddd, J=12.6, 8.2, 4.5Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.64 (dd, J=14.2, 1.7Hz, 1H), 3.79 (dd, J=7.8, 2.7Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.36 (dt, J=8.1, 2.7Hz, 1H), 6.62 (dd, J=2.2, 2.2Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.55 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.2Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 200 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.
- [2004] C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [2005] 계산치: C, 55.81; H, 6.44; N, 12.20.
- [2006] 실측치: C, 55.69; H, 6.10; N, 11.95.
- [2007] 실시예 89
- [2008] (1S,6R)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [2009] 실시예 89A
- [2010] 3급 부틸 (1S,6R)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2011] 실시예 61F로부터의 생성물(0.35g, 1.65mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(30mg, 0.0330mmol), BINAP(41mg, 0.0660mmol), 5-브로모-2-클로로-3-메틸피리딘(0.372g, 1.82mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.860g, 2.64mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(141mg, 0.418mmol, 25%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2012] 실시예 89B
- [2013] (1S,6R)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [2014] 실시예 89A로부터의 생성물(0.140g, 0.418mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(85mg, 0.359mmol, 86%의 수율)을 수득한다.
- [2015] 실시예 89C
- [2016] (1S,6R)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [2017] 실시예 89B로부터의 생성물(0.850g, 0.359mmol) 및 푸마르산(42mg, 0.359mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(97mg, 0.250mmol, 70%의 수율)을 수득한다.

- [2018]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.05 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (ddd,  $J=12.5$ , 8.1, 4.4Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.57 (ddd,  $J=12.5$ , 8.5, 4.1Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J=14.6$ , 2.0Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J=7.1$ , 2.3Hz, 1H), 3.83 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.34 (dt,  $J=7.8$ , 2.3Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.04 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  238 ( $\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) $^+$ .
- [2019]  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3 \cdot 1.3\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:
- [2020] 계산치: C, 53.16; H, 5.50; N, 10.81.
- [2021] 실측치: C, 52.91; H, 5.62; N, 10.86.
- [2022] 실시예 90
- [2023] (1R,6S)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트
- [2024] 실시예 90A
- [2025] 3급 부틸 (3S,4S)-3-아미노-4-(하이드록시메틸)-1-피리딘카복실레이트
- [2026] 무수 에탄올(200ml) 중의 실시예 61C로부터의 덜 이동성인 부분입체이성체(14.4g, 43.4mmol)를 탄소상 10% 팔라듐(1.50g)으로 처리하고, 50°C에서  $\text{H}_2$ (1기압) 대기하에 20시간 동안 교반한다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트로 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물(9.90g, 43.0mmol, 99%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  231 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [2027] 실시예 90B
- [2028] 3급 부틸 (1S,6S)-8-[(2-니트로페닐)설포닐]-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2029] 실시예 90A로부터의 생성물(9.90g, 43.0mmol), 트리에틸아민(17.9ml, 0.129mol) 및 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드(20.9g, 94.3mmol)를 실시예 61E에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(7.84g, 19.7mmol, 46%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  415 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .
- [2030] 실시예 90C
- [2031] 3급 부틸 (1R,6S)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2032] 실시예 90B로부터의 생성물(7.80g, 19.7mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (8.40g, 60.8mmol) 및 티오펜올(2.60ml, 25.5mmol)을 실시예 61F에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(2.80g, 13.2mmol, 67%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  213 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [2033] 실시예 90D
- [2034] 3급 부틸 (1R,6S)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2035] 실시예 90C로부터의 생성물(365mg, 1.72mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.0330mmol), BINAP(41mg, 0.0660mmol), 5-브로모-2-클로로-3-메틸피리딘(388mg, 1.89mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (897mg, 2.75mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(190mg, 0.564mmol, 33%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [2036] 실시예 90E
- [2037] (1R,6S)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [2038] 실시예 90D로부터의 생성물(0.190g, 0.564mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(133mg, 0.561mmol, 99%의 수율)을 수득한다.
- [2039] 실시예 90F
- [2040] (1R,6S)-8-(6-클로로-5-메틸-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 푸마레이트

- [2041] 실시예 90E로부터의 생성물(0.130g, 0.548mmol) 및 푸마르산(64mg, 0.548mmol)을 실시예 66D에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(77mg, 0.182mmol, 33%의 수율)을 수득한다.
- [2042]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.08 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (ddd,  $J=12.6$ , 8.2, 4.4Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.57 (ddd,  $J=12.8$ , 8.4, 4.0Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J=14.2$ , 1.7Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J=7.1$ , 2.3Hz, 1H), 3.84 (t,  $J=7.4$ Hz, 1H), 4.34 (dt,  $J=8.1$ , 2.4Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.05 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  238 ( $\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) $^+$ .
- [2043]  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3 \cdot 1.6\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:
- [2044] 계산치: C, 52.19; H, 5.33; N, 9.92.
- [2045] 실측치: C, 52.09; H, 5.22; N, 10.10.
- [2046] 실시예 91
- [2047] (1S,6R)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2048] 실시예 91A
- [2049] 3급 부틸 (1S,6R)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2050] 실시예 61F로부터의 생성물(390mg, 1.84mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34mg, 0.0368mmol), BINAP(46mg, 0.0736mmol), 3-브로모피리딘(320mg, 2.02mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(283mg, 2.94mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(360mg, 1.25mmol, 수율 68%)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  290 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [2051] 실시예 91B
- [2052] (1S,6R)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [2053] 실시예 91A로부터의 생성물(0.360g, 1.25mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(230mg, 1.22mmol, 97%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  190 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [2054] 실시예 91C
- [2055] (1S,6R)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2056] 에틸 아세테이트(10ml) 및 에탄올(2ml) 중의 실시예 91B로부터의 생성물(60.0mg, 0.317mmol)을 에틸 아세테이트(2ml) 중의 4-메틸벤젠설포닉산 일수화물(61mg, 0.317mmol)을 적가하여 처리한다. 첨가를 완결한 후, 혼합물을 16시간 동안 냉동시킨다. 생성된 침전물을 여과하여 분리시켜 표제 화합물(110mg, 0.304mmol, 96%의 수율)을 수득한다.
- [2057]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.06 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.16 (ddd,  $J=12.5$ , 8.1, 4.4Hz, 1H), 3.35 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 3.57 (ddd,  $J=12.9$ , 8.9, 4.5Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J=14.6$ , 2.4Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J=7.1$ , 2.7Hz, 1H), 3.85 (t,  $J=7.4$ Hz, 1H), 4.35 (dt,  $J=8.1$ , 2.7Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J=8.3$ , 3.1, 1.4Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.27 (ddd,  $J=8.3$ , 4.7, 0.7Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.95 (dd,  $J=3.1$ , 0.7Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J=4.7$ , 1.3Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  190 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
- [2058]  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 원소분석:
- [2059] 계산치: C, 59.81; H, 6.41; N, 11.62.
- [2060] 실측치: C, 59.68; H, 6.40; N, 11.47.
- [2061] 실시예 92
- [2062] (1R,6S)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트

- [2063] 실시예 92A
- [2064] 3급 부틸 (1R,6S)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2065] 실시예 90C로부터의 생성물(400mg, 1.89mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(35mg, 0.0378mmol), BINAP(47mg, 0.0755mmol), 3-브로모피리딘(328mg, 2.08mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(290mg, 3.02mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(325mg, 1.12mmol, 60%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2066] 실시예 92B
- [2067] (1R,6S)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [2068] 실시예 92A로부터의 생성물(0.325g, 1.12mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(188mg, 0.995mmol, 89%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2069] 실시예 92C
- [2070] (1R,6S)-8-(3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-4-메틸벤젠설포네이트
- [2071] 실시예 92B로부터의 생성물(0.120g, 0.634mmol) 및 4-메틸벤젠설포닉산 일수화물(121mg, 0.634mmol)을 실시예 91C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(200mg, 0.533mmol, 87%의 수율)을 수득한다.
- [2072] <sup>1</sup>H NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.05 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (ddd, J=12.2, 7.8, 4.1Hz, 1H), 3.32 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.56 (ddd, J=12.9, 8.8, 4.4Hz, 1H), 3.64 (dd, J=14.5, 2.0Hz, 1H), 3.79 (dd, J=7.1, 2.4Hz, 1H), 3.86 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.35 (dt, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=8.1, 3.1, 1.3Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.28 (ddd, J=8.4, 4.8, 0.7Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.93 (dd, J=3.1, 0.7Hz, 1H), 8.02 (dd, J=4.8, 1.3Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 190 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2073] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 원소분석:
- [2074] 계산치: C, 59.81; H, 6.41; N, 11.62.
- [2075] 실측치: C, 59.58; H, 6.39; N, 11.59.
- [2076] 실시예 93
- [2077] (1S,6R)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2078] 실시예 93A
- [2079] 3급 부틸 (1S,6R)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2080] 실시예 61F로부터의 생성물(392mg, 1.894mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(34mg, 0.0368mmol), BINAP(46mg, 0.0736mmol), 2,3-디클로로-5-요오도피리딘(554mg, 2.02mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(283mg, 2.94mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(80mg, 0.224mmol, 12%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 358 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2081] 실시예 93B
- [2082] (1S,6R)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [2083] 실시예 93A로부터의 생성물(80mg, 0.224mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(45mg, 0.175mmol, 78%의 수율)을 수득한다.
- [2084] 실시예 93C
- [2085] (1S,6R)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2086] 실시예 93B로부터의 생성물(45.0mg, 0.175mmol) 및 4-메틸벤젠설포닉산 일수화물(33.3mg, 0.175mmol)을 실시예 91C에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(58mg, 0.135mmol, 77%의 수율)을 수득한다.

- [2087]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.04 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.16 (ddd,  $J=12.2$ , 7.4, 4.1Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.57 (ddd,  $J=12.9$ , 8.8, 4.1Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J=14.6$ , 2.0Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J=7.5$ , 2.7Hz, 1H), 3.90 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (dt,  $J=8.1$ , 2.4Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.27 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (m, 3H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  258 (M+H) $^+$ .
- [2088]  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 원소분석:
- [2089] 계산치: C, 50.24; H, 4.92; N, 9.76.
- [2090] 실측치: C, 50.14; H, 4.88; N, 9.67.
- [2091] 실시예 94
- [2092] (1R,6S)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2093] 실시예 94A
- [2094] 3급 부틸 (1R,6S)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄-3-카복실레이트
- [2095] 실시예 90C로부터의 생성물(390mg, 1.84mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34mg, 0.0368mmol), BINAP(46mg, 0.0736mmol), 2,3-디클로로-5-요오도피리딘(554mg, 2.02mmol) 및 나트륨 3급 부톡사이드(283mg, 2.94mmol)를 실시예 56A에 기재된 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(110mg, 0.308mmol, 17%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  358 (M+H) $^+$ .
- [2096] 실시예 94B
- [2097] (1R,6S)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄
- [2098] 실시예 94A로부터의 생성물(110mg, 0.308mmol) 및 트리플루오로아세트산을 실시예 64C의 과정에 따라 처리하여 표제 화합물(74mg, 0.288mmol, 93%의 수율)을 수득한다.
- [2099] 실시예 94C
- [2100] (1R,6S)-8-(5,6-디클로로-3-피리디닐)-3,8-디아자비사이클로[4.2.0]옥탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2101] 실시예 94B로부터의 생성물(74mg, 0.288mmol) 및 4-메틸벤젠설포산 일수화물(55mg, 0.288mmol)을 실시예 91C에 기재된 과정에 따라 합하여 표제 화합물(83mg, 0.193mmol, 67%의 수율)을 수득한다.
- [2102]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 300MHz)  $\delta$  2.04 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.17 (ddd,  $J=11.8$ , 7.8, 4.0Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.56 (ddd,  $J=13.2$ , 9.1, 4.4Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J=14.6$ , 2.0Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J=7.4$ , 2.7Hz, 1H), 3.89 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (dt,  $J=8.1$ , 2.4Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.27 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (m, 2H), 7.71 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  258 (M+H) $^+$ .
- [2103]  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 원소분석:
- [2104] 계산치: C, 50.24; H, 4.92; N, 9.76.
- [2105] 실측치: C, 50.09; H, 4.94; N, 9.64.
- [2106] 실시예 95
- [2107] (1R,5S)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2108] 실시예 95A
- [2109] 벤젠 (1S,5S)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [2110] 아세트니트릴(8ml) 중의 실시예 86A로부터의 생성물(330mg, 0.99mmol)을  $-42^\circ\text{C}$ 에서 아세트니트릴(4ml) 중의 N-브로모석신이미드(176mg, 0.99mmol)로 처리한다. 20분 후, 혼합물을 주위 온도로 가온한 다음, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 에틸 아세테이트:헥산, 30:70)로 정제하여 표제 화합물(110mg, 26%의 수

을)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 218, 220 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2111] 실시예 95B
- [2112] (1R,5S)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄
- [2113] 트리플루오로아세트산(6ml) 중의 실시예 95A로부터의 생성물(110mg, 0.26mmol)을 60°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 농축시키고, 잔사를 실리카 겔(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1)에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(60mg, 83%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 284, 286 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2114] 실시예 95C
- [2115] (1R,5S)-6-(6-브로모-5-메톡시-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트
- [2116] 실시예 95B로부터의 생성물(60mg, 0.26mmol)을 에탄올(4ml) 및 에틸 아세테이트(16ml) 중의 4-메틸벤젠설포산 일수화물(40mg, 0.26mmol)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 침전물을 여과하여 분리시키고, 40 내지 50°C에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(61mg, 52%의 수율)을 수득한다.
- [2117] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 300MHz) δ 2.37 (s, 3H), 3.20 (dd, J=12.6, 3.7Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.95 (dd, J=6.5, 3.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.27 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=6.0Hz, 2H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 284, 286 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2118] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · 1.33C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S · 0.33H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석:
- [2119] 계산치: C, 46.99; H, 4.91; N, 8.09.
- [2120] 실측치: C, 46.93; H, 4.88; N, 8.07.
- [2121] 실시예 96
- [2122] (1R,5S)-6-(5-아지도-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [2123] 실시예 96A
- [2124] 3급 부틸 (1S,5S)-6-(5-브로모-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [2125] 디클로로메탄(10ml) 중의 실시예 53B로부터의 생성물(360mg, 1.42mmol)을 디-3급 부틸 디카보네이트(463mg, 2.13mmol; 알드리히)로 처리한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10 내지 50%의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(475mg, 94%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 354, 356 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2126] 실시예 96B
- [2127] 3급 부틸(1S,5S)-6-(5-아지도-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트
- [2128] 무수 테트라하이드로푸란(10ml) 중의 실시예 96A로부터의 생성물(475mg, 1.34mol)을 -78°C에서 질소 대기하에 10분에 걸쳐서 n-부틸리튬(헥산 속에서 1.6M, 0.900ml, 1.44mmol; 알드리히)을 적가하여 처리한다. 진한 적자색 용액을 -78°C에서 15분 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란(5ml) 중의 트리실 아지드 용액[673mg, 2.18mmol; 문헌(참조: Org. Synth. coll. vol. V, 179)에 따라 제조함]을 5분에 걸쳐서 캐놀라를 통해 가한다. 색이 연한 오렌지색으로 급속히 희미해진다. 추가로 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 아세트산(0.4ml)을 가하여 급냉시키고, 실온으로 서서히 가온한다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 10 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(275mg, 65%의 수율)을 수득한다. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2129] 실시예 96C

- [2130] (1R,5S)-6-(5-아지도-3-피리디닐)-3,6-디아자비사이클로[3.2.0]헵탄 푸마레이트
- [2131] 0°C에서 무수 디클로로메탄(2ml) 중의 실시예 96B로부터의 생성물(134mg, 0.42mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산(1ml)으로 처리한다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 진공하에 농축시킨 다음, 실리카 겔(10 내지 50% A/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, A=CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 75:22.5:2.5)에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물의 유리 염기(77mg, 0.36mmol, 84%의 수율)를 수득한다. 에탄올(1ml) 중의 유리 염기를 에탄올/에틸 아세테이트(4ml) 중의 푸마르산(40mg, 0.34mmol; 알드리히) 용액으로 처리하고, 12시간 동안 교반한다. 침전물을 여과하여 수집하여 표제 화합물(60mg, 51%의 수율)을 황갈색 고체로서 수득한다.
- [2132] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 3.15 (dd, J=13, 3Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (ddd, J=14, 7, 3Hz, 1H), 3.71 (dd, J=13, 12Hz, 2H), 3.78 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 4.05 (t, J=8Hz, 1H), 4.94 (dd, J=6, 4Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.66 (d, J=3Hz, 1H), 7.72 (d, J=2Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2133] C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub> · 1.08C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 원소분석:
- [2134] 계산치: C, 50.35; H, 4.82; N, 24.60.
- [2135] 실측치: C, 50.75; H, 4.96; N, 24.23.
- [2136] 앞의 기재는 단지 설명하고자 하는 것이며, 본 발명을 기재된 화합물로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 유기 및/또는 의약 화학 분야의 숙련가에게 명백한 변경 및 수정은 첨부된 청구범위에 정의된 본 발명의 범위 및 특성내에 포함된다.