



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0048550
 (43) 공개일자 2008년06월02일

(51) Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7009574

(22) 출원일자 2008년04월22일

심사청구일자 **없음**

번역문제출일자 2008년04월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/037142

국제출원일자 2006년09월22일

(87) 국제공개번호 WO 2007/038367

국제공개일자 2007년04월05일

(30) 우선권주장

60/719,552 2005년09월23일 미국(US)

(71) 출원인

메모리 파마슈티칼스 코포레이션

미국 07645 뉴저지주 몬트베일 필립스 파크웨이
100

(72) 발명자

슈마허, 리차드

미국 10950 뉴욕주 먼로 도로시 드라이브 16
단카, 미하엘라 다이애나미국 07945 뉴저지주 멘담 코리 레인 48
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 인다졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤즈이속사졸, 피라졸로피리딘, 이소티아졸로피리딘, 및 이들의 제법
및 용도

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nACh 수용체)에 대한 리간드, nACh 수용체의 활성화, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체, 특히 뇌의 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 결핍 또는 기능부전과 관련된 질환 증상의 치료 분야에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 α_7 nACh 수용체 서브타입에 대한 리간드로 작용하는 신규 화합물 (예를 들면, 인다졸 및 벤조티아졸), 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

마, 장규

미국 01760 매사추세츠주 나틱 미들 스트리트 7

허버트, 브라이언

미국 07460 뉴저지주 스톡홀름 그랜드뷰 애비뉴 3

옹웬, 트루크 민

미국 10029 뉴욕주 뉴욕 아파트먼트 5이 이스트

101번 스트리트 3

셰, 원거

미국 07430 뉴저지주 마와 웨브로크 코트 2347

테힘, 아쇽

미국 07450 뉴저지주 리지우드 엔. 월넛 스트리트

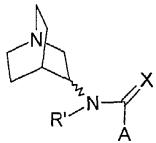
26

특허청구의 범위

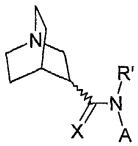
청구항 1

하기 화학식 I, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

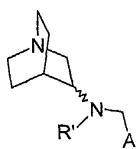
<화학식 I>



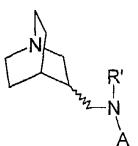
<화학식 II>



<화학식 III>

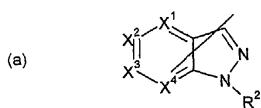


<화학식 IV>

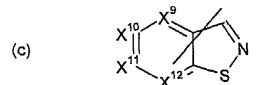
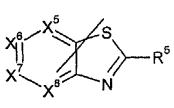


상기 식에서,

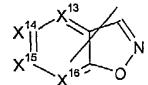
A는



(b)



또는



이고;

X는 O 또는 S이고;

X^1 내지 X^4 는 각각 독립적으로 N, CH, CR¹ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^5 내지 X^8 은 각각 독립적으로 N, CH, CR³ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^9 내지 X^{12} 는 각각 독립적으로 N, CH, CR⁴ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조

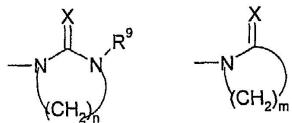
의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X¹³ 내지 X¹⁶은 각각 독립적으로 N, CH, CR 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR²R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR²R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

단 R은 NH₂가 아니거나; 또는



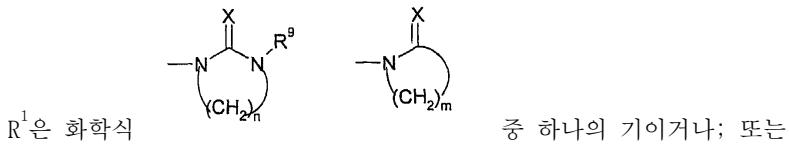
R은 화학식
또는

(여기서, n은 2 내지 4이고; m은 3 내지 5임) 중 하나의 기이거나;

2개의 R은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R¹은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR²R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-C₁₋₆-알킬, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR²R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

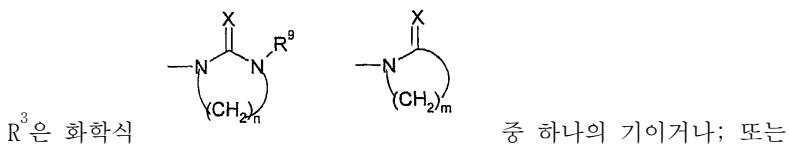
자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



2개의 R¹은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R²는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO- 또는 Het-NH-CO-이거나;

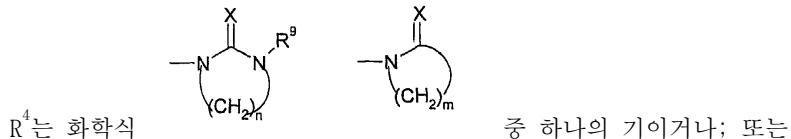
R³은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



2개의 R³은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R⁴는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬,

$\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^{6,7}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CONR}^{6,7}$, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^{6,7}$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO- , $\text{C}_{1-6}-\text{알콕시}$, NR^2R^7 , $\text{CO-NR}^2\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}-\text{알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O, $\text{Ar-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{O-}$, $\text{Het-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{O-}$, Het-CO-Het- , $\text{Het-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2-$ 또는 $\text{Ar-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Het-O-이거나; 또는}$



2개의 R^4 는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^5 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , 카르복시, $\text{CONR}^{6,7}$, NR^2COR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr 또는 OHet이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기이고;

R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

R^9 는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기이고, 이는 비치환되거나 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 할로겐, 디알킬아미노 (여기서, 알킬 부분은 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 아미노, 시아노, 히드록실, 니트로, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 8개의 C 원자를 갖는 히드록시알콕시, 3 내지 8개의 C 원자를 갖는 알케닐옥시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬슬포닐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 시클로알킬아미노 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 아릴옥시 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 아릴티오 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 아실옥시, 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 혜테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를

갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^{11} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 할로겐화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이며,

이 때 상기 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

상기 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있고,

R , R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 기 중 하나 이상이 Het 또는 OHet이고, 여기서 Het 기는 각각의 경우에 치환되거나 비치환된, 아자바이시클로옥틸, 옥사-아자바이시클로헵틸, 디아자바이시클로헵틸, 디아자바이시클로노닐, 디아자바이시클로옥틸, 피라졸릴, 디히드로이미다졸릴, 1,4-디아제파닐, 헥사히드로피롤로피라지닐 및 옥타히드로피롤로피리디닐로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R , R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 기 중 하나 이상이 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시, 2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵틸, 디아자바이시클로헵틸 (예를 들면, 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 트리플루오로에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일, 피라졸릴, 디히드로이미다졸릴, 1,4-디아제판-1-일, 4-메틸-1,4-디아제판-1-일, 헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일 또는 1-(시클로프로필카르보닐)-옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

Het가 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 혜테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내

지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^2 가 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C_{1-4} -알킬-CO-, C_{3-7} -시클로알킬-CO-, C_{1-4} -알킬-NH-CO-, C_{3-7} -시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -알킬-, Ar- C_{1-4} -알킬-CO-, Ar- C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{1-4} -알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$) 또는 Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO-이고;

R , R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 기 중 하나 이상이 치환되거나 비치환된, 디아자바이시클로헵틸 또는 옥사아자바이시클로헵틸인 화합물.

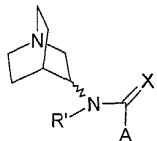
청구항 4

제3항에 있어서, R , R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 기 중 하나 이상이 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 트리플루오로에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일 또는 2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일인 화합물.

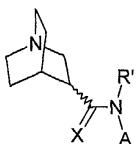
청구항 5

하기 화학식 I, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

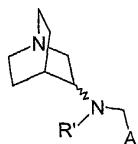
<화학식 I>



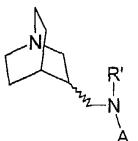
<화학식 II>



<화학식 III>

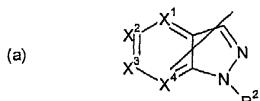


<화학식 IV>

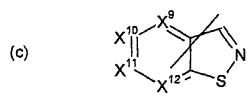


상기 식에서,

A는



또는



이고;

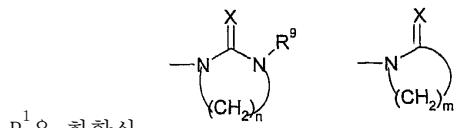
X는 O 또는 S이고;

X^1 내지 X^4 는 각각 독립적으로 N, CH, CR¹ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^9 내지 X^{12} 는 각각 독립적으로 N, CH, CR⁴ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

R¹은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



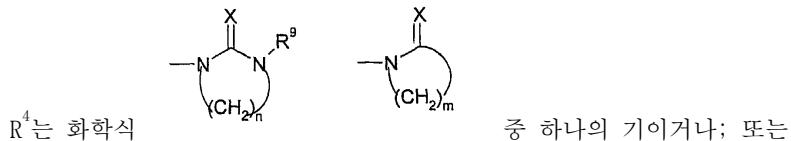
중 하나의 기이거나; 또는

R¹은 화학식

2개의 R¹은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R²는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO- 또는 Het-NH-CO-이고;

R^4 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CNR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 $HCO-$, $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$, $-CO-R^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O, Ar- $C_{1-6}-알킬-O-$, Het- $C_{1-6}-알킬-O-$, Het-CO-Het-, Het- $C_{1-6}-알킬-NR^2-$ 또는 Ar- $C_{1-6}-알킬-Het-O-$ 이거나;



2개의 R^4 는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기이고;

R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

R^9 는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), $NR^{6,7}$, NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기이고, 이는 비치환되거나 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 할로겐, 디알킬아미노 (여기서, 알킬 부분은 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 아미노, 시아노, 히드록실, 니트로, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 8개의 C 원자를 갖는 히드록시알콕시, 3 내지 8개의 C 원자를 갖는 알케닐옥시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬술피닐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬술포닐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 시클로알킬아미노 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 아릴옥시 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 아릴티오 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^{11} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 할로겐화된 알킬, 알케닐

또는 알킬 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노(여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이며;

이 때 상기 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

상기 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있고,

단, A는 화학식 (a)의 기이고, 하나 이상의 R¹ 치환기를 가지며, 여기서 R¹은 티아졸릴을 제외한 Het이고, R²는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- 또는 Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO-이거나;

A는 화학식 (c)의 기이고, 하나 이상의 R⁴ 치환기를 가지며, 여기서 R⁴는 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, C₁₋₈알킬-피라졸릴, 옥사-아자바이시클로헵틸, 디아자바이시클로헵틸, C₁₋₈알킬-디아자바이시클로헵틸, 할로겐화된 C₁₋₈알킬-디아자바이시클로헵틸, 피페리디닐(아미노, C₁₋₈알킬-NH- 또는 (C₁₋₈알킬)₂N-에 의해 치환됨) 또는 피롤리디닐(히드록시, 할로겐화된 알콕시, 시클로알킬알콕시, 아미노, 모노알킬아미노(C₁₋₈알킬-NH-), 디알킬아미노((C₁₋₈알킬)₂N-), 알콕시알킬 또는 알킬(플루오르화된 알킬)아미노에 의해 치환됨)이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

Het가 5 내지 10개의 고리 원자(여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴(여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노(여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐(여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬술포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노(여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노(여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노(여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO₂R¹¹, -CXR¹¹, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R²가 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, CH₂CH₂-O-CH₃) 또는 Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO-인 화합물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 화학식 I을 갖는 화합물.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물.

청구항 9

제5항 또는 제6항에 있어서, 화학식 III을 갖는 화합물.

청구항 10

제5항 또는 제6항에 있어서, 화학식 IV를 갖는 화합물.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A가 부분 화학식 (a)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

청구항 12

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A가 부분 화학식 (c)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, A가 부분 화학식 (a)의 기이고, 3 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

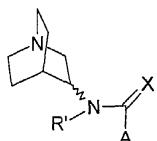
청구항 14

제12항에 있어서, A가 부분 화학식 (c)의 기이고, 3 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

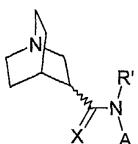
청구항 15

하기 화학식 I, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

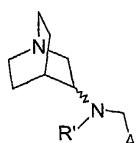
<화학식 I>



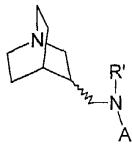
<화학식 II>



<화학식 III>

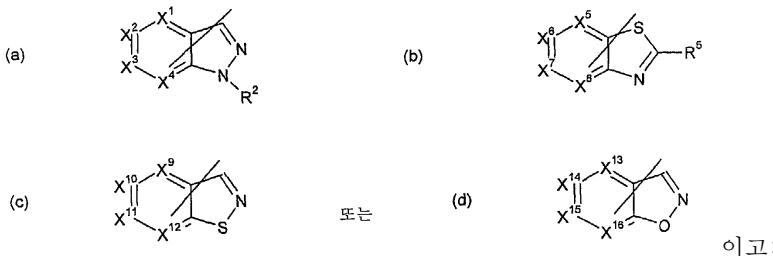


<화학식 IV>



상기 식에서,

A는



X는 O 또는 S이고;

X^1 내지 X^4 는 각각 독립적으로 N, CH, CR¹ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^5 내지 X^8 은 각각 독립적으로 N, CH, CR³ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^9 내지 X^{12} 는 각각 독립적으로 N, CH, CR⁴ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

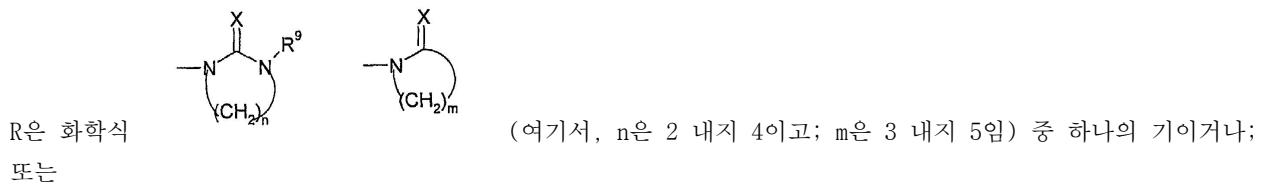
X^{13} 내지 X^{16} 은 각각 독립적으로 N, CH, CR 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr,

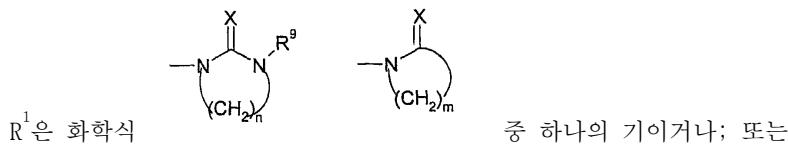
OHet, 카르보-O, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

단 R은 NH₂가 아니거나; 또는



2개의 R은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R¹은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는

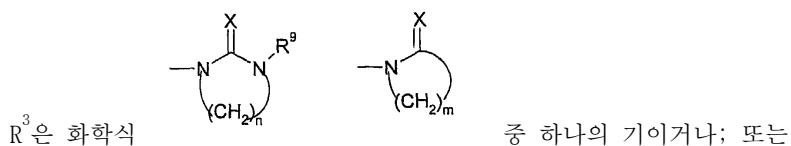


2개의 R¹은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R²는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO- 또는 Het-NH-CO-o]고;

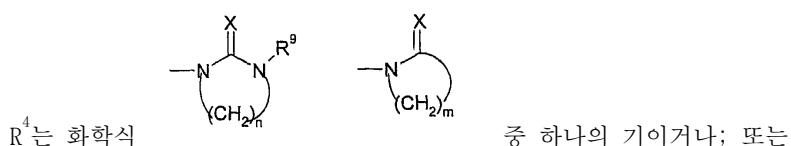
R³은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²)

R^2), $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$, $-CO-R^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-0, $Ar-C_{1-6}-알킬-0-$, $Het-C_{1-6}-알킬-0-$, $Het-CO-Het-$, $Het-C_{1-6}-알킬-NR^2-$ 또는 $Ar-C_{1-6}-알킬-Het-0-$ 이거나; 또는



2개의 R^3 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^4 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, NR^6R^7 , 카르복시, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}C_{1-6}-알킬-$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CNR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$, $-CO-R^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-0, $Ar-C_{1-6}-알킬-0-$, $Het-C_{1-6}-알킬-0-$, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 $Ar-C_{1-6}-알킬-Het-0-$ 이거나; 또는



2개의 R⁴는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^5 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , 카르복시, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr 또는 OHet이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기이고;

R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

R^9 는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기이고, 이는 비치환되거나 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 할로겐, 디알킬아미노 (여기서, 알킬 부분은 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 아미노, 시아노, 히드록실, 니트로, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 8개의 C 원자를 갖는 히드록시알콕시, 3 내지 8개의 C 원자를 갖는 알케닐옥시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬슬포닐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 시클로알킬아미노 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 아릴옥시 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의

탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 페녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 아릴티오 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 페녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 페녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^{11} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 할로겐화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이며;

이 때 상기 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

상기 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있고,

상기 화합물은 하나 이상의 Het 기를 보유하며, 여기서 Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알

킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노이다.

청구항 16

제15항에 있어서, Het 기를 하나 이상 보유하며, 여기서 상기 Het기는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상이 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노인 화합물.

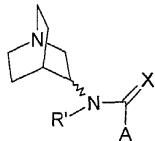
청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, R²가 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- 또는 Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO-인 화합물.

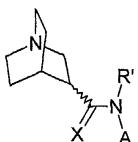
청구항 18

하기 화학식 I, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

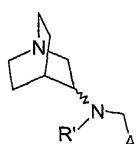
<화학식 I>



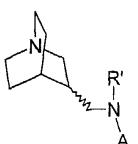
<화학식 II>



<화학식 III>

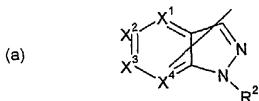


<화학식 IV>

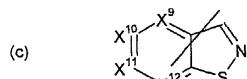
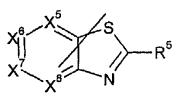


상기 식에서,

A는

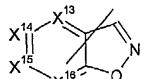


(b)



또는

(d)



이고;

X는 O 또는 S이고;

X¹ 내지 X⁴는 각각 독립적으로 N, CH, CR¹ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X⁵ 내지 X⁸은 각각 독립적으로 N, CH, CR³ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

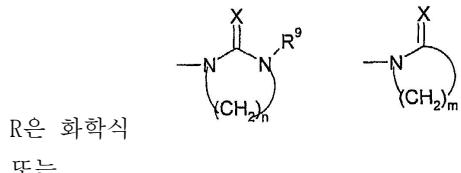
X⁹ 내지 X¹²는 각각 독립적으로 N, CH, CR⁴ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X¹³ 내지 X¹⁶은 각각 독립적으로 N, CH, CR 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR²-C₁₋₆-알킬-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알케닐, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

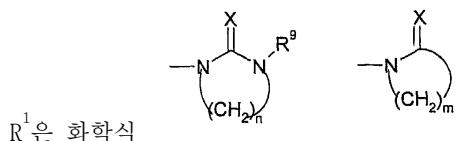
단 R은 NH₂가 아니거나; 또는



(여기서, n 은 2 내지 4이고; m 은 3 내지 5임) 중 하나의 기이거나;

2개의 R^1 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^1 은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$, $-CO-R^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²⁻ 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



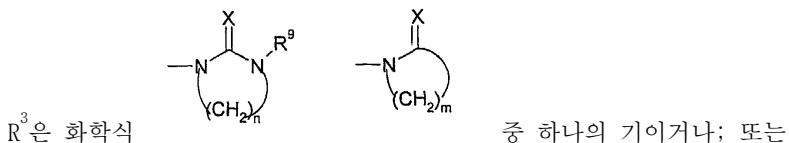
(여기서, n 은 2 내지 4이고; m 은 3 내지 5임) 중 하나의 기이거나; 또는

2개의 R^1 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^2 는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 $C_{1-4}-알킬-CO^-$, $C_{3-7}-시클로알킬-CO^-$, $C_{1-4}-알킬-NH-CO^-$, $C_{3-7}-시클로알킬-NH-CO^-$, Het, $Ar-C_{1-4}-알킬-$, $Ar-C_{1-4}-알킬-CO^-$, $Ar-C_{1-4}-알킬-SO_2^-$, $C_{1-4}-알킬-O-C_{1-4}-알킬-$ (예를 들면, $CH_2CH_2-O-CH_3$), $Ar-C_{1-4}-알킬-NH-CO^-$ 또는 $Het-NH-CO-O^-$ 이고;

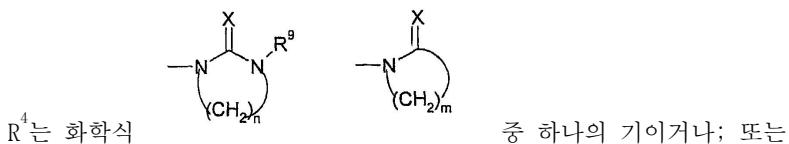
R^3 은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서,

상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $\text{C}_{1-6}\text{-알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



2개의 R^3 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^4 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $\text{C}_{1-6}\text{-알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



2개의 R^4 는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^5 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $\text{C}_{1-6}\text{-알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는

키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr 또는 OHet이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기이고;

R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

R^9 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су�피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 혜데로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су�피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 시클로알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^{11} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 할로겐화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이며;

이 때 상기 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

상기 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있고,

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이거나; X^5 , X^6 , X^7 및 X^8 중 하나 이상이 N이거나; X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 중 하나 이상이 N이거나; X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N이다.

청구항 19

제18항에 있어서,

Het가 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 혜데로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는

알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^2 가 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C_{1-4} -알킬-CO-, C_{3-7} -시클로알킬-CO-, C_{1-4} -알킬-NH-CO-, C_{3-7} -시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} -알킬-, Ar- C_{1-4} -알킬-CO-, Ar- C_{1-4} -알킬-SO₂-, C_{1-4} -알킬-O- C_{1-4} -알킬- (예를 들면, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$) 또는 Ar- C_{1-4} -알킬-NH-CO-인 화합물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서,

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^1 내지 X^4 중 하나 또는 둘이 CR¹이거나;

X^5 , X^6 , X^7 및 X^8 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^5 내지 X^8 중 하나 또는 둘이 CR³이거나;

X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^9 내지 X^{12} 중 하나 또는 둘이 CR⁴이거나; 또는

X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^{13} 내지 X^{16} 중 하나 또는 둘이 CR인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 부분 화학식 (a)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착되거나,

A가 부분 화학식 (b)의 기이고, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착되거나,

A가 부분 화학식 (c)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착되거나, 또는

A가 부분 화학식 (d)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 화학식 I을 갖는 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, 화학식 III을 갖는 화합물.

청구항 25

제21항에 있어서, 화학식 IV를 갖는 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A가 부분 화학식 (a)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A가 부분 화학식 (c)의 기이고, 3, 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, A가 부분 화학식 (a)의 기이고, 3 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

청구항 29

제27항에 있어서, A가 부분 화학식 (c)의 기이고, 3 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

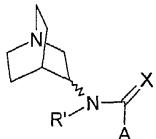
청구항 30

제21항에 있어서, A가 부분 화학식 (a), (c) 또는 (d)의 기이고, 3 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된 것인 화합물.

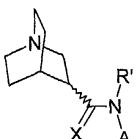
청구항 31

하기 화학식 I, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 (4급 암모늄 염 포함) 또는 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

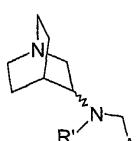
<화학식 I>



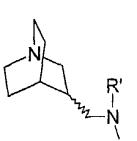
<화학식 II>



<화학식 III>

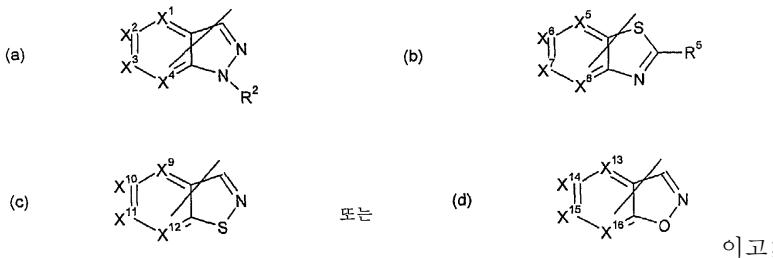


<화학식 IV>



상기 식에서,

A는



X는 O 또는 S이고;

X^1 내지 X^4 는 각각 독립적으로 N, CH, CR¹ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^5 내지 X^8 은 각각 독립적으로 N, CH, CR³ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

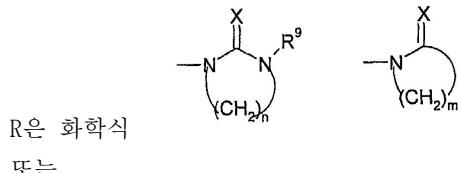
X^9 내지 X^{12} 는 각각 독립적으로 N, CH, CR⁴ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

X^{13} 내지 X^{16} 은 각각 독립적으로 N, CH, CR 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고;

R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR²-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐, -CO-R¹⁰ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

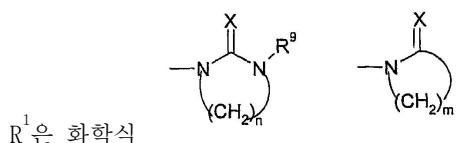
단 R은 NH₂가 아니거나; 또는



(여기서, n은 2 내지 4이고; m은 3 내지 5임) 중 하나의 기이거나;

2개의 R은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^1 은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CNR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$, $-CO-R^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²⁻ 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는

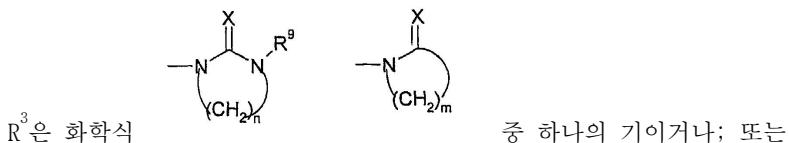


2개의 R은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^2 는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, CH₂CH₂-O-CH₃), Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO- 또는 Het-NH-CO-이거나;

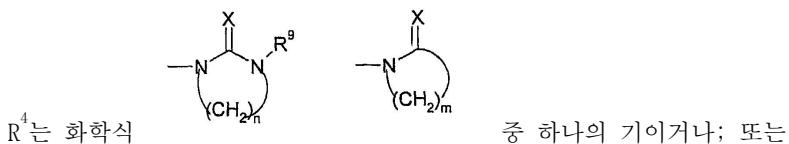
R^3 은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CNR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서,

상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $\text{C}_{1-6}\text{-알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



2개의 R^3 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^4 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $\text{C}_{1-6}\text{-알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



2개의 R^4 는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

R^5 는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $\text{C}_{1-6}\text{-알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}\text{-알콕시카르보닐}$, $-\text{CO-R}^{10}$ 또는 이들의 조합에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는

키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr 또는 OHet이고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기이고;

R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

R^9 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су�피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 C 원자를 가지며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

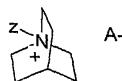
Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 혜데로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (여기서, 상기 아릴은 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 히드록시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐 (여기서, 알콕시기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су�피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬су포닐, 폐녹시, 아실옥시 또는 이들의 조합에 의해 임의로 치환됨), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시알킬, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

R^{11} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (여기서, 상기 알킬, 할로겐화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이며;

이 때 상기 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

상기 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있고,



단 1-아자바이시클로기는 부분 화학식

의 4급 암모늄의 형태이고, 여기서 Z는 1 내지 4개의 탄소

원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 또는 7 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬이고, 음이온 A는 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 트리플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트이다.

<청구항 31>

제30항에 있어서, A기가 화학식 (a) 또는 (c)의 기인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, X^1 내지 X^{12} 가 각각 CH 또는 CR¹이거나, 또는 X^9 내지 X^{12} 가 각각 CH 또는 CR⁴인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, X가 0인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R'가 H, 시클로프로필메틸 또는 CH₃인 화합물.

청구항 35

- 1) (3S)-3-({[6-(시클로프로필메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일]카르보닐}아미노)-1-(시클로프로필메틸)-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 또는 포르메이트,
- 2) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 3) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 4) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 5) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-이소프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 6) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 7) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 8) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸파롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 9) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 10) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 11) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,7-디브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 12) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 13) (3S)-3-{{(5-히드록시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)카르보닐}아미노}-1-메틸-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 요오다이드 또는 포르메이트,
- 14) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-푸릴메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 15) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(2-옥소파롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 16) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

- 17) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 18) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-메틸-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 19) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 20) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 21)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 22) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 23) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐]아미노]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 24) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐]아미노]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 25) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 26) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 27) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1-(3-티에닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 28)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 29)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 30)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 31) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(시클로프로필메틸)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 32) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 33) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 34) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 35) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 36)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 37)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 38) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-[(시클로프로필카르보닐]아미노]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

- 39) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 40) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 41) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4S)-4-히드록시-2-옥소페릴리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 42) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 43) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 44) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 45) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 46) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 47) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 48) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 49) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페릴리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 50) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 51) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 52) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 53) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 54) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 55) N-[(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 56) 6-메톡시-N-[(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 57) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-플루오로-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 58) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페릴리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 59) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-페라졸로[4,3-c]페리딘-3-카르복스아미드,
- 60) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-페라졸로[3,4-c]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 61) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페릴리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카

르복스아미드 히드로포르메이트,

- 62) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 63) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 64) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 65) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 66) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-피롤-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 67) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-에틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 68) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 69) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 70) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 71) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 72) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 73) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 74) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 75) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 76) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 77) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 78) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 79) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 80) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-이미다졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 81)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 82) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 83) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

스아미드,

- 84) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 85) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 86) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 87) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-에톡시피롤리딘-1-일)-7-플루오로-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 88) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복스아미드,
- 89) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 90) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복스아미드,
- 91) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복스아미드,
- 92) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 93) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 94) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 95) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 96) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 97) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 98) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 99) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 100) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 101) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 102) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 103) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 104) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 105) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

아졸-3-카르복스아미드,

- 106) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 107) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 108) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 109) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 110) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 111) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 112) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 113) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 114) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 115) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 116) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 117) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 118) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 119) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 120) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 121) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 122) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 123)
N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{ 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]파롤리딘-1-일 }-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 124)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{ 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]파롤리딘-1-일 }-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 125) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-

카르복스아미드,

- 126) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 127) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 128) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 129) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 130) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 131) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 132) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- 133) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- 134) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 135) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 136) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- 137) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- 138) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 139) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 140) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 141) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 142) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 143) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사하이드로페롤로[1,2-a]페라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 144) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사하이드로페롤로[1,2-a]페라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 145) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 146) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- 147) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 148) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 149) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 150) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 151) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 152) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 153) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 154) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 155) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 156) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 157) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 158) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 159) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 160) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 161) N,N'-디-(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일-1H-인다졸-1,3-디카르복스아미드,
- 162) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 163) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 164) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 165) (3S)-1-(클로로메틸)-3-[(1H-인다졸-3-일카르보닐)아미노]-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 클로라이드,
- 166) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- 167) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]피리딘-3-카르복스아미드,
- 168) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- 169) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 170) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 171) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 172) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 173) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 174) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 175) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 176) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 177) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 178) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 179) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 180) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 181) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 182) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 183) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3,4-디메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 184) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-시아노-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 185) 3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1H-인다졸-6-카르복실산 히드로클로라이드,
- 186) N(3)-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N(6),N(6)-디메틸-1H-인다졸-3,6-디카르복스아미드,
- 187) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4-메틸페페라진-1-일)카르보닐]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 188) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]카르보닐-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 189) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드, 및
- 190) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드

로부터 선택되며,

여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,
 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
 유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태의
 상기 나열된 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,
 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일
 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서,

- 2) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 3) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 4) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 5) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-օ-소프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 6) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 7) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 8) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 9) N-[^(3S)-1-օ-자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 10) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 11) N-[^(3S)-1-օ-자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,7-디브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 12) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 13) (^(3S)-3-{[(5-히드록시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)카르보닐]아미노}-1-메틸-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 요오다이드 또는 포르메이트,
- 14) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-푸릴메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 15) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(2-옥소피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 16) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 17) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 18) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-메틸-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-

카르복스아미드 히드로포르메이트,

- 19) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 20) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 21)
- N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 22) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 23) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 24) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 25) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 26) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 27) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1-(3-티에닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 28)
- N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 29)
- N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 30)
- N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 31) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(시클로프로필메틸)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 32) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 33) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 34) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 35) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 36)
- N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 37)
- N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 38) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 39) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

- 40) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 41) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4S)-4-히드록시-2-옥소페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 42) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 43) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 44) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 45) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 46) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 47) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 48) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 49) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 50) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 51) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 52) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 53) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 54) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 55) N-[(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 및
- 56) 6-메톡시-N-[(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드로부터 선택되며,

여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 37

제35항에 있어서,

- 2) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 3) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 4) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 5) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-이소프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 6) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 7) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 8) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 9) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 10) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 11) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,7-디브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 12) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 13) (3S)-3-{[(5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)카르보닐]아미노}-1-메틸-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 요오다이드 또는 포르메이트,
- 14) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-푸릴메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 15) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(2-옥소피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 16) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 17) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 18) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-메틸-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 19) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 20) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 21) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 22) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카

르복스아미드,

- 23) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 24) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 25) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 26) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 27) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1-(3-티에닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 28) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 29) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 30) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 31) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(시클로프로필메틸)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 32) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 33) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 34) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 35) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 36) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 37) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 38) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{(시클로프로필카르보닐)아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 39) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 40) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 41) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4S)-4-히드록시-2-옥소페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 42) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 43) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

- 44) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 45) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 46) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 47) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 48) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 49) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, 및
- 50) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드로부터 선택되며,

여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,
 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
 유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,
 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 38

제35항에 있어서,

- 57) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 58) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 59) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-카르복스아미드,
- 60) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 61) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 62) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 63) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 64) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 65) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- 66) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-페롤-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 67) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-에틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 68) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 69) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 70) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 71) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 72) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 73) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 74) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- 75) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 76) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 77) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 78) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-히드록시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 79) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디플루오로메톡시)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 80) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-이미다졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 81)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-페라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 82) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-1H-페라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 83) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-1H-페라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 84) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 85) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 86) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 87) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-에톡시페롤리딘-1-일)-7-플루오로-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- 88) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페닐-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복스아미드,
- 89) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4,5-디하드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 90) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복스아미드,
- 91) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복스아미드,
- 92) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 93) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 94) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-하드록시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 95) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-하드록시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 96) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 97) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 98) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-하드록시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 99) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-하드록시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 100) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 101) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-하드록시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 102) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-하드록시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 103) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 104) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 105) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 106) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 107) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 108) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- 109) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카

르복스아미드,

- 110) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 111) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 112) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 113) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- 114) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 115) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 116) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 117) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 118) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 119) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 120) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 121) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 122) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 123)
N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{ 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노] 피롤리딘-1-일 }-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 124)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{ 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노] 피롤리딘-1-일 }-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 125) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 126) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 127) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 128) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 129) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-

3-카르복스아미드, 및

130) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드

로부터 선택되며,

여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 39

제35항에 있어서,

131) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,

여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 40

제35항에 있어서,

1) (^(3S)-3-([6-(시클로프로필메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일]카르보닐}아미노)-1-(시클로프로필메틸)-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 또는 포르메이트,

132) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[^(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,

133) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[^(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,

134) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

135) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

136) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,

137) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,

- 138) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 139) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 140) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 141) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 142) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 143) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사하이드로페롤로[1,2-a]페라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 144) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사하이드로페롤로[1,2-a]페라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 145) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 146) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 147) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 148) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 149) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 150) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 151) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 152) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 153) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 154) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 155) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 156) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 157) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 158) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 159) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소

티아졸-3-카르복스아미드,

- 160) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 161) N,N'-디-(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일-1H-인다졸-1,3-디카르복스아미드,
- 162) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-օ]미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 163) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-օ]미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 164) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 165) (3S)-1-(클로로메틸)-3-[(1H-인다졸-3-일카르보닐)아미노]-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 클로라이드,
- 166) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- 167) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드,
- 168) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 169) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 170) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 171) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 172) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 173) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 174) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 175) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 176) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 177) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 178) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 179) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 180) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 181) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- 182) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 183) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- 184) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-시아노-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 185) 3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1H-인다졸-6-카르복실산 히드로클로라이드,
- 186) N(3)-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N(6),N(6)-디메틸-1H-인다졸-3,6-디카르복스아미드,
- 187) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 188) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]카르보닐-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- 189) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시이소티아졸로[5,4-b]피리딘-3-카르복스아미드, 및
- 190) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드

로부터 선택되며,

여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 용매화물의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,

유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태의 상기 나열된 화합물은 또한 다형체 형태일 수 있고,

화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 다른 α -7 효능제, PDE4 억제제, 칼슘 채널 차단제, 무스카린성 m1 조절제, 무스카린성 m2 조절제, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨, NMDA-R 조절제, mGluR 조절제, 도파민 조절제, 세로토닌 조절제, 카나비노이드 조절제 및 콜린에스테라제 억제제로부터 선택된 1종 이상의 추가의 제약 제제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 43

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, α -7 니코틴성 수용체의 선택적인 활성화/자극이 치료 효과를 나타내는 환자에서 α -7 니코틴성 수용체를 선택적으로 활성화/자극시키는 방법.

청구항 44

정신 질환, 콜린작용계의 기능이상과 관련된 신경퇴행성 질환 및/또는 기억 및/또는 인지 순상을 앓고 있는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 환자가 정신분열증, 불안증, 조증, 우울증, 조울증, 투렛 증후군(Tourette's syndrome), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 루이 소체(Lewy Body) 치매, 근위축성 측삭 경화증, 기억 손상, 기억 상실, 인지 결핍, 주의력 결핍 및/또는 주의력 결핍 과잉행동 장애를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 46

치매 및/또는 다른 기억 상실 관련 증상을 앓고 있는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 47

노화로 인한 경미한 인지 손상에 의한 기억 손상, 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 픽병(Pick's disease), 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 우울증, 노화, 두부 외상, 뇌출중, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 다발성 경색 치매, HIV 및/또는 심혈관 질환을 앓고 있는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 48

알츠하이머 환자에게 치료상 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하여 아밀로이드 베타 웨비드와 nACh 수용체의 결합을 억제하는 것을 포함하는, 알츠하이머 환자에서 치매를 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 49

알코올 금단 증상을 나타내는 환자 또는 해독 치료를 받는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 50

발작 및 허혈과 관련된 손상 및 글루타메이트-유도된 흥분 독성에 대한 신경보호를 제공하기 위한 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 51

니코틴 중독, 통증, 시차로 인한 피로, 비만 및/또는 당뇨병을 앓고 있는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 52

환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 금연을 유도하는 방법.

청구항 53

경미한 인지 손상 (MCI), 혈관 치매 (VaD), 나이-관련 인지 감퇴 (AACD), 심장절개술, 심장마비 또는 전신마취와 관련된 건망증, 마취제에 대한 노출로 인한 기억 결핍, 수면 부족-유도된 인지 손상, 만성 피로 증후군, 기면증, AIDS-관련 치매, 간질-관련 인지 손상, 다운 증후군, 알코올 중독 관련 치매, 약물/물질-유도된 기억 손상, 권투선수 치매 (권투선수 증후군) 또는 동물 치매를 앓고 있는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 54

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기억 상실의 치료 방법.

청구항 55

기억 손상을 앓고 있는 환자에게 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는,

상기 환자의 치료 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 기억 손상이 감소된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성에 의한 것인 방법.

청구항 57

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달의 기능이상으로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 58

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 결핍 또는 기능부전으로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 59

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 저해된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 60

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 콜린작용성 시냅스의 손실로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 61

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 α_7nACh 수용체의 활성화에 의해 유도된 신경독성으로부터 뉴런을 보호하는 방법.

청구항 62

유효량의 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 α_7nACh 수용체에 대한 $A\beta$ 펩티드의 결합을 억제하여 신경퇴행성 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 63

염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 염증성 질환이 류마티스성 관절염, 당뇨병 또는 패혈증인 방법.

청구항 65

제40항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 인간인 방법.

명세서

<1>

본 출원은 미국 가출원 제60/791,881호 (2006년 4월 14일 출원) 및 미국 가출원 제60/719,552호 (2005년 9월 23일) (이들의 전체 개시문은 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)의 이점을 주장한다.

<2>

본 출원은 또한 미국 특허 출원 제11/089,533호 (2005년 3월 25일 출원) (미국 가출원 제60/555,951호 (2004년 3월 25일 출원) 및 미국 가출원 제60/616,033호 (2004년 10월 6일 출원)의 이점을 주장함) 및 미국 특허 출원 제10/669,645호 (2003년 9월 25일 출원) (미국 가출원 제60/413,151호 (2002년 9월 25일 출원) 및 미국 가출원 제60/448,469호 (2003년 2월 21일 출원)의 이점을 주장함) (이들의 전체 개시문은 각각 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)와 관련되어 있다.

기술 분야

<3> 본 발명은 일반적으로 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR)에 대한 리간드, nAChR의 활성화, 및 니코틴성 아세틸콜린 수용체, 특히 뇌의 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 결핍 또는 기능부전과 관련된 질환 증상의 치료 분야에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대한 리간드로 작용하는 신규 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<4> 신경전달물질 아세틸콜린에 대한 수용체는 각각 무스카린 및 니코틴 작용에 대한 선택성에 기초하여 무스카린성 수용체 및 니코틴성 수용체의 2 가지 유형이 존재한다. 무스카린성 수용체는 G-단백질 커플링된 수용체이다. 니코틴성 수용체는 리간드-개폐 이온 채널 부류의 구성원이다. 활성화시, 니코틴성 이온 채널을 통한 이온 전도성이 증가한다.

<5> 니코틴성 $\alpha 7$ 수용체 단백질은 시험관내에서 다양한 양이온 (예를 들면, Ca^{++})에 대해 고도로 투과성인 동종-5량체 채널을 형성한다. 니코틴성 $\alpha 7$ 수용체는 각각 M1, M2, M3 및 M4로 지칭되는 4개의 막횡단 도메인을 갖는다. M2 도메인은 채널이 일렬로 서 있는 벽을 형성하는 것으로 제안되었다. 서열 정렬은 니코틴성 $\alpha 7$ 이 진화 동안 고도로 보존되어 있음을 보여준다. 채널이 일렬로 서 있는 M2 도메인은 닭부터 인간까지 단백질 서열이 동일하다. $\alpha 7$ 수용체에 대한 논의는, 예를 들면 문헌 [Revah et al. (1991), Nature, 353, 846-849]; [Galzi et al. (1992), Nature 359, 500-505]; [Fucile et al. (2000), PNAS 97(7), 3643-3648]; [Briggs et al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3), 301-308] 및 [Gopalakrishnan et al. (1995), Eur. J. Pharmacol. 290(3), 237-246]을 참조한다.

<6> 니코틴성 $\alpha 7$ 수용체 채널은 다양한 뇌 영역에서 발현되고, 학습 및 기억을 비롯한 중추신경계 (CNS)에서의 다수의 중요한 생물학적 과정에 관여하는 것으로 여겨진다. 니코틴성 $\alpha 7$ 수용체는 시냅스 전후의 말단에 위치하며, 시냅스 전달을 조절하는데 관여하는 것으로 제안되었다. 이에 따라, 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 결핍 또는 기능부전과 관련된 질환 증상의 치료를 위한 $\alpha 7$ nACh 수용체 서브타입에 대한 리간드로 작용하는 신규 화합물의 개발에 관심을 갖게 되었다.

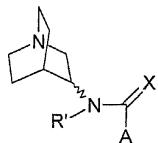
<7> <발명의 요약>

<8> 본 발명은 $\alpha 7$ nACh 수용체 서브타입에 대한 리간드로 작용하는 신규 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

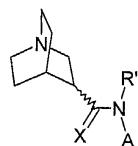
<9> 본 발명은 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 (예를 들면, 수화물) 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함한다.

화학식 I



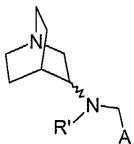
<10>

화학식 II

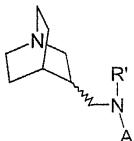


<11>

화학식 III

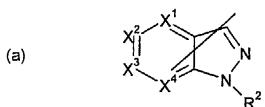


화학식 IV

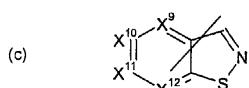
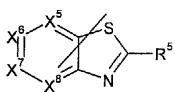


<14> 상기 식에서,

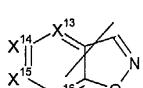
<15> A는



(b)



또는



이고;

<16>

<17> X는 O 또는 S이고;

<18>

X^1 내지 X^4 는 각각 독립적으로 N, CH, CR¹ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 CH 또는 CR¹이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 CH 또는 CR¹이고, X^4 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^1 , X^3 및 X^4 는 각각 CH 또는 CR¹이고, X^2 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^1 , X^3 및 X^4 는 각각 CH 또는 CR¹이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착됨);

<19>

X^5 내지 X^8 은 각각 독립적으로 N, CH, CR³ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^5 , X^6 및 X^8 은 각각 CH 또는 CR³이고, X^7 은 C-이고, 여기서 A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 5-위치에서 부착되거나, 또는 X^5 , X^7 및 X^8 은 각각 CH 또는 CR³이고, X^6 은 C-이고, 여기서 A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 6-위치에서 부착됨);

<20>

X^9 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 N, CH, CR⁴ 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 CH 또는 CR⁴이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^9 , X^{10} 및 X^{11} 은 각각 CH 또는 CR⁴이고, X^{12} 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^9 , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 CH 또는 CR⁴이고, X^9 은 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^9 , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 CH 또는 CR⁴이고, X^{10} 은 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구

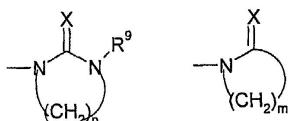
조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착됨);

<21> X^{13} 내지 X^{16} 은 각각 독립적으로 N, CH, CR 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 은 각각 CH 또는 CR이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^{13} , X^{14} 및 X^{15} 는 각각 CH 또는 CR이고, X^{16} 은 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^{13} , X^{14} 및 X^{16} 은 각각 CH 또는 CR이고, X^{15} 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^{13} , X^{15} 및 X^{16} 은 각각 CH 또는 CR이고, X^{14} 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착됨);

<22> R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

<23> R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}R'$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , NR^2CONRR^9 , $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, NR^2CONRR^7 , $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}-C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$ 또는 $-CO-R^{10}$ 에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , $OCHF_2$), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

<24> 단 R은 NH_2 가 아니거나; 또는

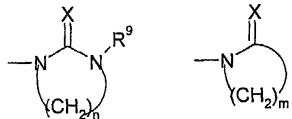


<25> R은 화학식
(여기서, n은 2 내지 4이고; m은 3 내지 5임) 중 하나의 기이거나;
또는

<26> 2개의 R은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<27> R¹은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}R'$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , NR^2CONRR^9 , $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, NR^2CONRR^7 , $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}-C_{1-6}-알킬$,

$\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 $\text{HCO}-$, $\text{C}_{1-6}-\text{알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}-\text{알콕시카르보닐}$ 또는 $-\text{CO-R}^{10}$ 에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, $\text{Ar-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{O}-$, $\text{Het-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{O}-$, Het-CO-Het- , $\text{Het-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$ - 또는 $\text{Ar-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Het}-\text{O}-$ 이거나; 또는



<28> R^1 은 화학식

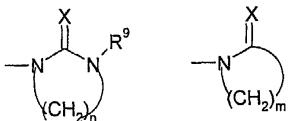
중 하나의 기이거나; 또는

<29> 2개의 R^1 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<30> R^2 는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, Het, $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-$, $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{SO}_2-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{O-C}_{1-4}-\text{알킬}-$ (예를 들면, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O-CH}_3$), $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$ 또는 $\text{Het-NH}-\text{CO}-$ (예를 들면, (1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-NH-CO-)이고;

<31> R^3 은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, NR^6R^7 , 카르복시, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O-(C}_{1-6}-\text{알킬)-O}_{1-2}\text{-C}_{1-6}-\text{알킬}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 $\text{HCO}-$, $\text{C}_{1-6}-\text{알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}-\text{알콕시카르보닐}$ 또는 $-\text{CO-R}^{10}$ 에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예

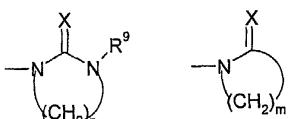
를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



<32> R³은 화학식 중 하나의 기이거나; 또는

<33> 2개의 R³은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<34> R⁴는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF₃), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 C₆H₅-C=C-), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐 또는 -CO-R¹⁰에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH₃), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH₃), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF₃, OCHF₂), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



<35> R⁴는 화학식 중 하나의 기이거나; 또는

<36> 2개의 R⁴는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<37> R⁵는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF₃), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄

소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , $OCHF_2$), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr 또는 OHet이고;

<38> R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기 (예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐)이고;

<39> R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

<40> R^9 는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

<41> R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

<42> Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기이고, 이는 비치환되거나 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 디알킬아미노 (여기서, 알킬 부분은 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 아미노, 시아노, 히드록실, 니트로, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐옥시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 시클로알킬아미노 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 임의로 치환됨), 아릴옥시 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 (예를 들면, 페닐, 나프틸, 바이페닐), 임의로 치환됨), 아릴티오 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 (예를 들면, 페닐, 나프틸, 바이페닐), 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도

(예를 들면, 아세트아미도), 아실옥시 (예를 들면, 아세톡시) 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

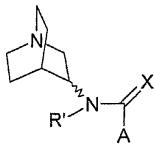
<43> Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 폐닐, 나프틸, 바이페닐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐; 예를 들면 메틸(트리플루오로메틸)아미노), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬 (예를 들면, 플루오르화된 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸), 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-CXR^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

<44> 카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합 (예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로나프테닐 등)에 의해 1회 이상 치환되고;

<45> R^{11} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 프로페닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 할로겐화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이다.

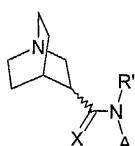
<46> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화합물은 하기 화학식 I, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 (예를 들면, 수화물) 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용매화물, 또는 이들의 N-옥시드의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된다.

<47> <화학식 I>



<48>

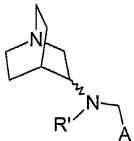
<화학식 II>



<50>

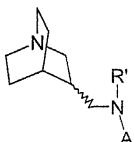
<51>

<화학식 III>



<52>

<화학식 IV>

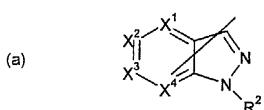


<54>

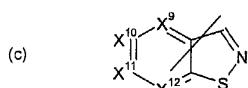
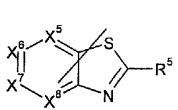
상기 식에서,

<56>

A는

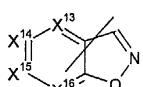


(b)



또는

(d)



이고;

<57>

X는 O 또는 S이고;

<59>

X^1 내지 X^4 는 각각 독립적으로 N, CH, CR^1 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 CH 또는 CR^1 이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 CH 또는 CR^1 이고, X^4 는 N이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 CH 또는 CR^1 이고, X^4 는 N이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^1 , X^3 및 X^4 는 각각 CH 또는 CR^1 이고, X^2 는 N이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착됨);

<60>

X^5 내지 X^8 은 각각 독립적으로 N, CH, CR^3 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^5 , X^6 및 X^8 은 각각 CH 또는 CR^3 이고, X^7 은 C-이고, 여기서 A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 5-위치에서 부착되거나, 또는 X^5 , X^7 및 X^8 은 각각 CH 또는 CR^3 이고, X^6 은 C-이고, 여기서 A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 6-위치에서 부착됨);

<61>

X^9 내지 X^{12} 는 각각 독립적으로 N, CH, CR^4 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 CH 또는 CR^4 이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^9 , X^{10} 및 X^{11} 은 각각 CH 또는 CR^4 이고, X^{12} 는 N이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^9 , X^{10} 및 X^{12} 는 각각 CH 또는 CR^4 이고, X^{11} 은 N이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^9 , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 CH 또는 CR^4 이고, X^{10} 은 N이고, A 기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구

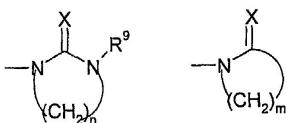
조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착됨);

<62> X^{13} 내지 X^{16} 은 각각 독립적으로 N, CH, CR 또는 C-이고, 여기서 C-는 A 기가 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 부착된 지점을 나타내고 (예를 들면, X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 은 각각 CH 또는 CR이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^{13} , X^{14} 및 X^{15} 는 각각 CH 또는 CR이고, X^{16} 은 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, X^{13} , X^{14} 및 X^{16} 은 각각 CH 또는 CR이고, X^{15} 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착되거나, 또는 X^{13} , X^{15} 및 X^{16} 은 각각 CH 또는 CR이고, X^{14} 는 N이고, A기는 화학식 I, II, III 또는 IV의 구조의 나머지 부분에 3-위치에서 부착됨);

<63> R'는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이고;

<64> R은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}R'$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , NR^2CONRR^9 , $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, NR^2CONRR^7 , $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}-C_{1-6}-알킬$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}-알킬-Ar$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-CO-O-R^2$, $NR^2-C_{1-6}-알킬-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}-알킬-NR^2$, $-O-C_{1-6}-알킬-NR^6R^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO^- , $C_{1-6}-알콕시$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}-알콕시카르보닐$ 또는 $-CO-R^{10}$ 에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , $OCHF_2$), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이고,

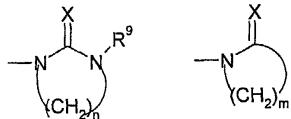
<65> 단 R은 NH_2 가 아니거나; 또는

<66> R은 화학식  (여기서, n은 2 내지 4이고; m은 3 내지 5임) 중 하나의 기이거나; 또는

<67> 2개의 R은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<68> R¹은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, $NR^{6,7}$, 카르복시, $CONR^{6,7}R'$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , NR^2CONRR^9 , $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, NR^2CONRR^7 , $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}-알킬-O)_{1-2}-C_{1-6}-알킬$,

$\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 $\text{HCO}-$, $\text{C}_{1-6}-\text{알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}-\text{알콕시카르보닐}$ 또는 $-\text{CO-R}^{10}$ 에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, $\text{Ar-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{O}-$, $\text{Het-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{O}-$, Het-CO-Het- , $\text{Het-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$ - 또는 $\text{Ar-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Het}-\text{O}-$ 이거나; 또는



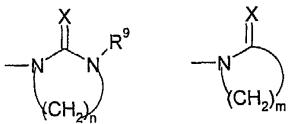
<69> R^1 은 화학식 중 하나의 기이거나; 또는

<70> 2개의 R^1 은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<71> R^2 는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, Het, $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-$, $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{SO}_2-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{O-C}_{1-4}-\text{알킬}-$ (예를 들면, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O-CH}_3$), $\text{Ar-C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$ 또는 $\text{Het-NH}-\text{CO}-$ (예를 들면, (1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-NH-CO-)이고;

<72> R^3 은 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH_2 , COH, NR^6R^7 , 카르복시, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O-(C}_{1-6}-\text{알킬)-O}_{1-2}\text{-C}_{1-6}-\text{알킬}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{CO-O-R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2(\text{CO-O-R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^2$, $-\text{O-C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{C}-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 $\text{HCO}-$, $\text{C}_{1-6}-\text{알콕시}$, NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2-6}-\text{알콕시카르보닐}$ 또는 $-\text{CO-R}^{10}$ 에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예

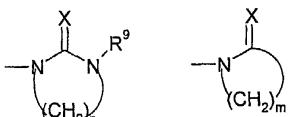
를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



<73> R³은 화학식 중 하나의 기이거나; 또는

<74> 2개의 R³은 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<75> R⁴는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, COH, NR⁶R⁷, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆-알킬-O)₁₋₂-C₁₋₆-알킬, NR²-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆-알킬-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆-알킬-Ar, NR²-C₁₋₆-알킬-CO-O-R², NR²-C₁₋₆-알킬-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆-알킬-NR², -O-C₁₋₆-알킬-NR⁶R⁷, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF₃), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 펜테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 C₆H₅-C=C-), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐 (여기서, 상기 시클로알케닐은 비치환되거나 또는 HCO-, C₁₋₆-알콕시, NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆-알콕시카르보닐 또는 -CO-R¹⁰에 의해 치환됨), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH₃), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH₃), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF₃, OCHF₂), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr, OHet, 카르보-O-, Ar-C₁₋₆-알킬-O-, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het-, Het-C₁₋₆-알킬-NR²- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-이거나; 또는



<76> R⁴는 화학식 중 하나의 기이거나; 또는

<77> 2개의 R⁴는 함께 하나 이상의 N 원자를 함유하는 융합된 5-원 고리 구조를 형성할 수 있고;

<78> R⁵는 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, 니트로, NH₂, 카르복시, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²CSR⁸, NR²CONR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF₃), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 2 내지 6개의 탄

소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 (예를 들면, SCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , $OCHF_2$), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬 (예를 들면, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록실-1-(트리플루오로메틸)에틸), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐, Ar, Het, OAr 또는 OHet이고;

<79> R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 함께 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유하며 N 원자와 함께 고리를 형성하는 알킬렌기 (예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐)이고;

<80> R^8 은 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), Ar 또는 Het이고;

<81> R^9 는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, Ar, Ar-알킬 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Het이고;

<82> R^{10} 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬 (예를 들면, CF_3), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 프로피닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 페닐아세틸렌 $C_6H_5-C=C-$), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐), NR^6R^7 , NR^2R^8 , Ar 또는 Het이고;

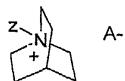
<83> Ar은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아릴기이고, 이는 비치환되거나 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 디알킬아미노 (여기서, 알킬 부분은 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 아미노, 시아노, 히드록실, 니트로, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐옥시, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬피닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬슬포닐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 시클로알킬아미노 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 임의로 치환됨), 아릴옥시 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 (예를 들면, 페닐, 나프틸, 바이페닐), 임의로 치환됨), 아릴티오 (여기서, 아릴 부분은 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 (예를 들면, 페닐, 나프틸, 바이페닐), 임의로 치환됨), 시클로알킬옥시 (여기서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 임의로 치환됨), 술포, 술포닐아미노, 아실아미도

(예를 들면, 아세트아미도), 아실옥시 (예를 들면, 아세톡시) 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

<84> Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐 (F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl), 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 아릴 (예를 들면, 폐닐, 나프틸, 바이페닐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCHF₂), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH₃OCH₂), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐; 예를 들면 메틸(트리플루오로메틸)아미노), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬 (예를 들면, 플루오르화된 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸), 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), SO₂R¹¹, -CXR¹¹, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되고;

<85> 카르보는 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합 (예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로나프테닐 등)에 의해 1회 이상 치환되고;

<86> R¹¹은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬 (예를 들면, CF₃), 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 (예를 들면, 프로페닐, 웬테닐) (여기서, 상기 알킬, 플루오르화된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 각각의 경우에 비치환되거나 또는 Ar 또는 Het에 의해 치환됨; 예를 들면 폐닐아세틸렌 C₆H₅-C=C-), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 6 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 또는 Ar이며;



<87> 단, 1-아자바이시클로기는 부분 화학식 의 4급 암모늄 염의 형태이고,

<88> 여기서 Z는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬 (예를 들면, 클로로메틸, 클로로에틸), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸) 또는 7 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (예를 들면, 벤질)이고, 음이온 A는 예를 들면 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 트리플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트이다.

<89> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화합물은

<90> R²가 존재하는 경우에 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 C₁₋₄-알킬-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-CO-, C₁₋₄-알킬-NH-CO-, C₃₋₇-시클로알킬-NH-CO-, Het, Ar-C₁₋₄-알킬-, Ar-C₁₋₄-알킬-CO-, Ar-C₁₋₄-알킬-SO₂-, C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬- (예를 들면, CH₂CH₂-O-CH₃) 또는 Ar-C₁₋₄-알킬-NH-CO-이고;

<91> Het가 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 비치환되거나 또는 할로겐, 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 아릴, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시, 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬

기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노, 시아노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 니트로, 옥소, OH, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알록시카르보닐알킬, 아미노, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노, 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), SO_2R^{11} , $-\text{CXR}^{11}$, 피페리디닐에틸 또는 이들의 조합에 의해 1회 이상 치환되는 것인 화학식 I 내지 화학식 IV의 화합물로부터 선택된다.

<92> 화학식 I 내지 IV에서, A 기, 예를 들면 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸로[4,3-c]피리디닐 또는 이소티아졸로[5,4-b]피리디닐 기는 임의의 적합한 부착 지점을 통해 구조의 나머지 부분에 부착될 수 있다.

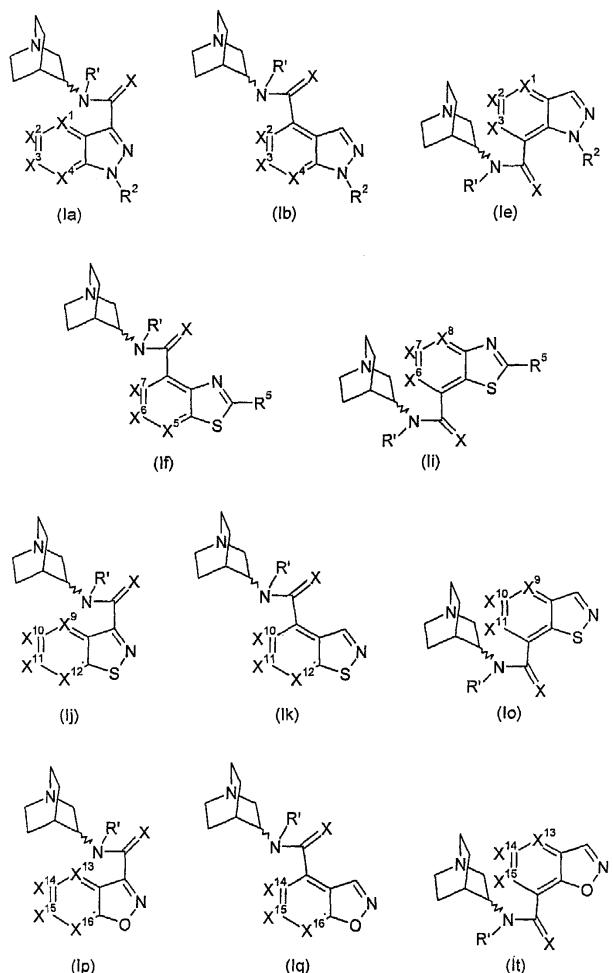
<93> 화학식 I에서, A가 부분 화학식 (a)의 기, 예를 들어 인다졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (b)의 기, 예를 들어 벤조티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (c)의 기, 예를 들어 벤조이소티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (d)의 기, 예를 들어 벤즈이속사졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다.

<94> 이와 마찬가지로, 화학식 II에서, A가 부분 화학식 (a)의 기, 예를 들어 인다졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (b)의 기, 예를 들어 벤조티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (c)의 기, 예를 들어 벤조이소티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (d)의 기, 예를 들어 벤즈이속사졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다.

<95> 또한, 화학식 III에서, A가 부분 화학식 (a)의 기, 예를 들어 인다졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (b)의 기, 예를 들어 벤조티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (c)의 기, 예를 들어 벤조이소티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (d)의 기, 예를 들어 벤즈이속사졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다.

<96> 또한, 화학식 IV에서, A가 부분 화학식 (a)의 기, 예를 들어 인다졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (b)의 기, 예를 들어 벤조티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 4 또는 7 위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (c)의 기, 예를 들어 벤조이소티아졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다. A가 부분 화학식 (d)의 기, 예를 들어 벤즈이속사졸릴 기인 경우, 이는 바람직하게는 3, 4 또는 7 위치, 특히 3-위치를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착된다.

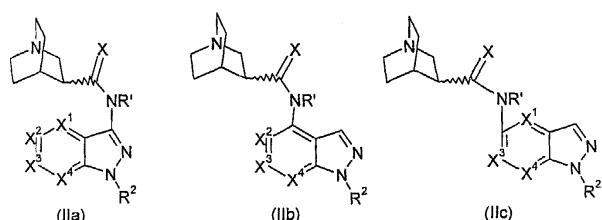
<97> 하기 부분 화학식은 A 기, 예를 들면 인다졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤즈이속사졸, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리딘, 피라졸로[4,3-c]피리디닐 및 이소티아졸로[5,4-b]피리디닐과, 화학식 I에 대한 구조의 나머지 부분 사이의 바람직한 부착 중 일부를 보여준다. 하기 각각의 부분 화학식에서, R, R^1 , R^3 및/또는 R^4 치환기는 일반적으로 1, 2 또는 3회, 바람직하게는 1 또는 2회, 보다 바람직하게는 1회 존재한다.



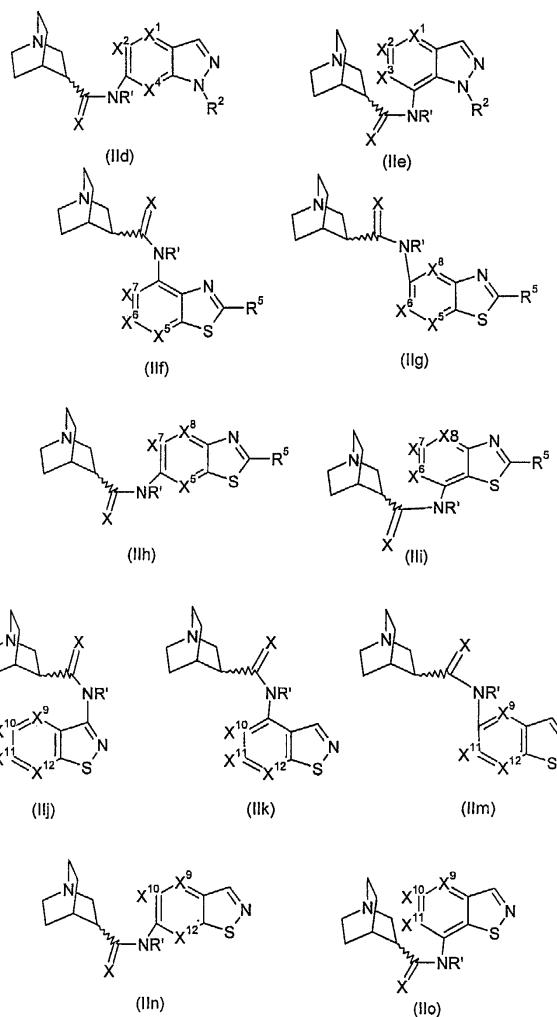
<98>

<99>

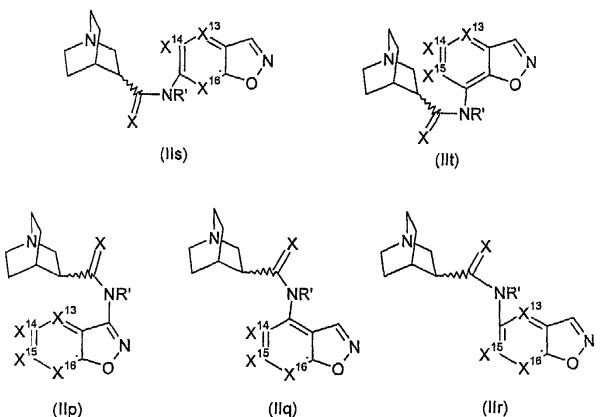
하기 부분 화학식은 또한 A 기], 예를 들면 인다졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤즈이속사졸, 피라졸로[3,4-b]페리디닐, 피라졸로[3,4-c]페리딘, 피라졸로[4,3-c]페리디닐 및 이소티아졸로[5,4-b]페리디닐 기와, 화학식 II에 대한 구조의 나머지 부분 사이의 바람직한 부착 중 일부를 보여준다. 하기 각각의 부분 화학식에서, R¹, R³ 및/또는 R⁴ 치환기는 일반적으로 1, 2 또는 3회, 바람직하게는 1 또는 2회, 보다 바람직하게는 1회 존재한다.



<100>

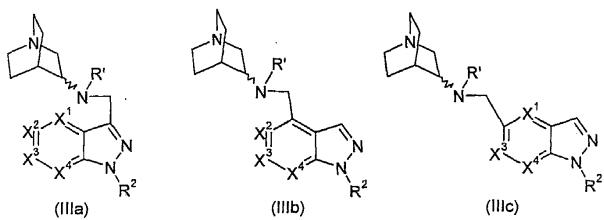


<101>

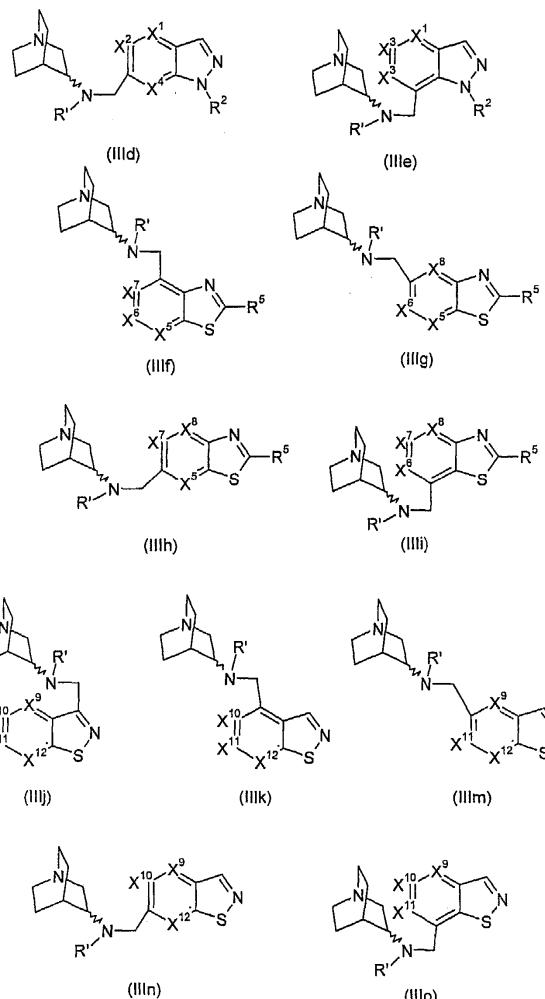


<102>

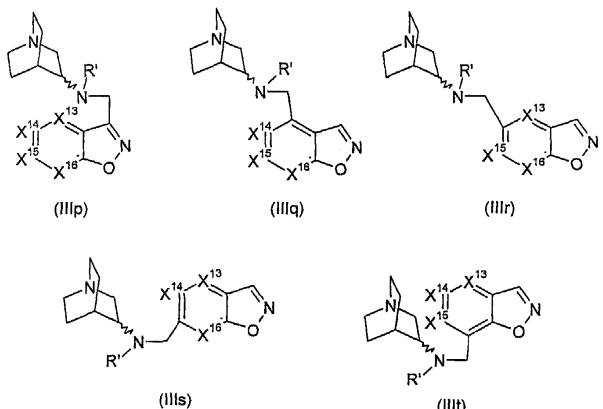
<103> 하기 부분 화학식은 또한 A 가], 예를 들면 인다졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤즈이속사졸, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리딘, 피라졸로[4,3-c]피리디닐 및 이소티아졸로[5,4-b]피리디닐과, 화학식 III에 대한 구조의 나머지 부분 사이의 바람직한 부착 중 일부를 보여준다. 하기 각각의 부분 화학식에서, R, R¹, R³ 및/또는 R⁴ 치환기는 일반적으로 1, 2 또는 3회, 바람직하게는 1 또는 2회, 보다 바람직하게는 1회 존재한다.



<104>



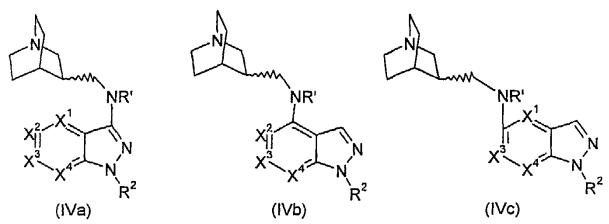
<105>



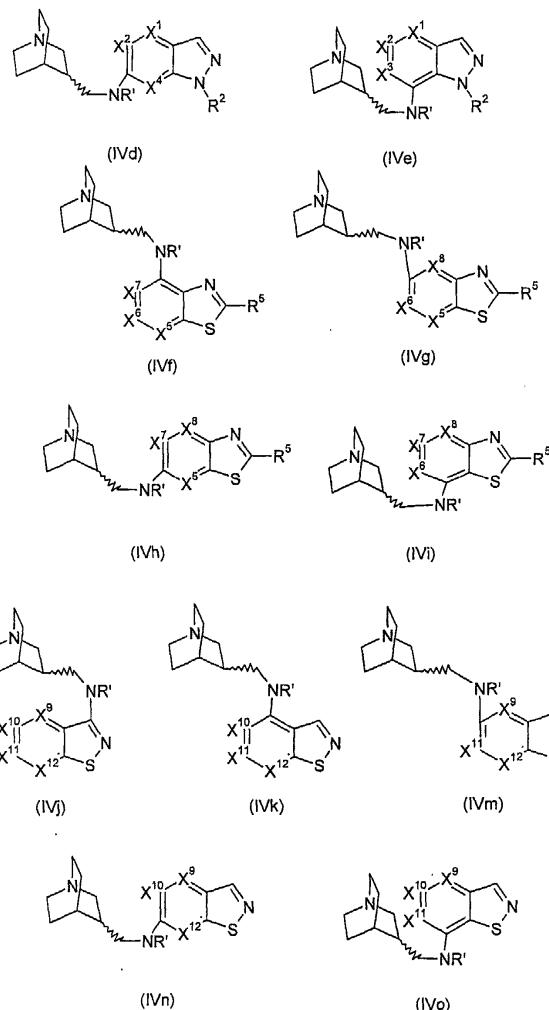
<106>

<107> 하기 부분 화학식은 또한 A 기, 예를 들면 인다졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤즈이속사졸, 피라졸로[3,4-b]페리디닐, 피라졸로[3,4-c]페리딘, 피라졸로[4,3-c]페리디닐 및 이소티아졸로[5,4-b]페리디닐과, 화학식 IV에

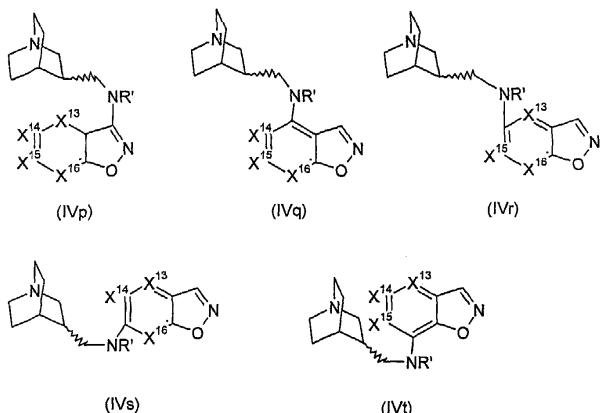
대한 구조의 나머지 부분 사이의 바람직한 부착 중 일부를 보여준다. 하기 각각의 부분 화학식에서, R, R¹, R³ 및/또는 R⁴ 치환기는 일반적으로 1, 2 또는 3회, 바람직하게는 1 또는 2회, 보다 바람직하게는 1회 존재한다.



<108>



<109>



<110>

모든 경우에, X는 바람직하게는 0이다.

<112>

알킬은 모두 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 적합한 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 및 tert-부틸이 있으나 이들로 합성되지는 않는다.

≤114≥

알케닐은 모두 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 의미 한다. 적합한 알케닐기로는 에테닐, 프로페닐, 부테닐 및 펜테닐이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<115>

알키닐은 모두 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 의미 한다. 적합한 알키닐기로는 에틴 (에티닐), 프로핀 (프로피닐), 부틴 (부티닐) 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<116>

알콕시는 알킬-0-기를 의미하고, 여기서 알킬 부분은 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 적합한 알콕시 기로는 메톡시, 에톡시, 프로록시, 이소프로록시, 이소부톡시 및 sec-부톡시가 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<117>

알콕시알킬은 알킬-0-알킬- 기를 의미하고, 여기서 알킬 부분은 각각 독립적으로 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 적합한 알콕시알킬 기로는 메톡시메틸, 에톡시메틸 및 메톡시에틸이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<118>

알킬티오는 알킬-S- 기를 의미하고, 여기서 알킬 부분은 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 적합한 알킬티오 기로는 메틸티오 및 에틸티오가 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<119>

시클로알킬은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 적합한 시클로알킬기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 다른 적합한 시클로알킬 기로는 스피로펜틸, 바이시클로[2.1.0]펜틸 및 바이시클로[3.1.0]헥실이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<120>

시클로알콕시는 시클로알킬-0-기를 의미하며, 여기서 시클로알킬 부분은 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 포화 탄화수소 라디칼이다.

<121>

시클로알킬알킬기는 4 내지 7개의 탄소 원자를 함유한다. 적합한 시클로알킬알킬기로는, 예를 들면 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸 및 시클로펜틸메틸이 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

<122>

시클로알킬알콕시기는 4 내지 7개의 탄소 원자를 함유한다. 적합한 시클로알킬알콕시기로는, 예를 들면 시클로프로필메틸옥시, 시클로프로필에틸옥시, 시클로부틸메틸옥시 및 시클로펜틸메틸옥시가 있으나 이들로 한정되지 않는 않는다.

<123>

시클로알킬 및 시클로알킬알킬 구조는, 예를 들면 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 히드록실, 아미노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노 및/또는 디알킬아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 가짐)에 의해 치환될 수 있다.

- <124> 기 또는 치환기 자체, 또는 기 또는 치환기의 일부로서의 아릴 (예를 들면, Ar, OAr, Ar-C₁₋₆-알킬-O- 또는 Ar-C₁₋₆-알킬-Het-O-)은 달리 지시되지 않은 한 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 카르보시클릭 라디칼을 나타낸다. 적합한 아릴기로는 폐닐, 나프틸 및 바이페닐이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 치환된 아릴기는 할로겐, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 폐녹시 및/또는 아실옥시 (예를 들면, 아세톡시)에 의해 1회 이상 치환된 상기 기재된 아릴기를 포함한다.
- <125> 혜테로시클릭 기 (예를 들면, Het, OHet, Het-C₁₋₆-알킬-O-, Het-CO-Het- 및 Het-C₁₋₆-알킬-NR²의 Het 부분)는 1, 2 또는 3개의 고리 및 총 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자는 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 포화된, 부분적으로 포화된 및 완전히 불포화된 혜테로시클릭기를 나타낸다. 바람직하게는, 혜테로시클릭기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 혜테로-고리 원자를 함유한다. 적합한 포화된 및 부분적으로 포화된 혜테로시클릭기로는 디히드로페라닐, 테트라히드로페라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 폐페라지닐, 모르폴리닐, 이속사졸리닐 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 적합한 혜테로아릴 기로는 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 적합한 혜테로시클릭기의 다른 예는 2-푸릴, 3-푸릴, 2-퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥실, 2-티에닐, 3-티에닐, 1,3-티아졸릴-2-일, 1,3-옥사졸-2-일, 피롤리딘-1-일, 6-피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 6-피페라진-1-일, 모르풀린-4-일, 2-벤조푸라닐, 2-벤조티오페닐, 3-티에닐, 2,3-디히드로-5-벤조푸라닐, 4-인돌릴, 4-피리딜, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐, 1,4-벤조디옥산-6-일, 3-인돌릴, 2-피롤릴, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 3,6-디히드로-2H-피란-4-일, 5-인돌릴, 1,5-벤즈옥세핀-8-일, 3-피리딜, 6-쿠마리닐, 5-벤조푸라닐, 2-이소이미다졸-4-일, 3-피라졸릴, 3-카르바졸릴, 핵사히드로페롤로[1,2-a]페라진-2(1H)-일, 옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일 및 1,4-디아제판-1-일이다.
- <126> 혜테로시클릭기는 또한 치환된 및 비치환된 아자바이시클로 및 옥사아자바이시클로 기, 예를 들면 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 트리플루오로에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일, 5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일 및 5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일을 포함한다.
- <127> 치환된 혜테로시클릭기는, 예를 들면 할로겐, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노 및/또는 디알킬아미노에 의해 하나 이상의 위치에서 치환된 상기 기재된 혜테로시클릭기를 나타낸다. 적합한 치환된 혜테로시클릭기로는 2-메틸페페라진-1-일, 3-메틸페페라진-1-일, 4-메틸페페라진-1-일, 3,4-디메틸페페라진-1-일, 4-메틸-1,4-디아제판-1-일, 3-메톡시피롤리딘-1-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일, 3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일, 6-클로로이소티아졸로[5,4-b]피리딜, 4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일 및 1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일이 있다.
- <128> 치환된 라디칼은 각각의 경우에 1회 이상 치환되고, 바람직하게는 예시된 치환기들 중 1 내지 3개의 치환기, 특히 1 또는 2개의 치환기를 갖는다. 이를 치환기는 각각의 경우에 독립적으로 선택된다. 따라서, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 할로겐화된 라디칼, 예컨대 할로겐화된 알킬은 바람직하게는 플루오르화되고, 폐할로 라디칼, 예컨대 트리플루오로메틸 등을 포함한다.
- <129> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, R은 NH₂ 또는 NHCH₃이 아니다. 본 발명의 다른 측면에 따라, R은 NH₂, NHCH₃ 또는 N(CH₃)₂가 아니다. 본 발명의 다른 측면에 따라, R은 NH₂, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노가 아니다.
- <130> 본 발명의 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, R²는 Het-NH-CO-이다. 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, R²가 Het-NH-CO-인 경우, Het기는 바람직하게는 아자바이시클로기, 예를 들면 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일이다.
- <131> 본 발명의 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, Het는 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸)에 의해 치환된다. 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, Het가 시클로알

킬알킬에 의해 치환되는 경우, 시클로알킬 부분은 바람직하게는 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖고 (예를 들면, 시클로프로필), 알킬 부분은 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다. 또한, Het기는 바람직하게는 아자바이시클로기, 예를 들면 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일이다.

본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법에 따라, Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기를 중 하나 이상은 할로겐화된 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_2), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노이다.

본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화합물은 R, R¹, R³, R⁴ 및 R⁵ 기 중 하나 이상이 Het 또는 OHet이고, 여기서 Het기는 각각의 경우에 치환되거나 비치환된, 아자바이시클로옥틸(예를 들면, 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일), 옥사-아자바이시클로헵틸(예를 들면, 2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵틸), 디아자바이시클로헵틸(예를 들면, 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 트리플루오로에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일), 디아자바이시클로노닐(예를 들면, 1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일), 디아자바이시클로옥틸(예를 들면, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일 및 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일), 피라졸릴, 디히드로이미다졸릴, 1,4-디아제파닐(예를 들면, 1,4-디아제판-1-일 및 4-메틸-1,4-디아제판-1-일), 헥사히드로피롤로피라진(예를 들면, 헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일) 및 옥타히드로피롤로피리디닐(예를 들면, 1-(시클로프로필카르보닐)-옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되는 것인 화학식 I 내지 IV의 화합물로부터 선택된다.

본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이고/거나; X^5 , X^6 , X^7 및 X^8 중 하나 이상이 N이고/거나; X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 중 하나 이상이 N이고/거나; X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N이다. 본 발명의 상기 측면의 다른 실시양태에 따라, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^1 내지 X^4 중 하나 또는 둘이 CR¹이다. 본 발명의 상기 측면의 다른 실시양태에 따라, X^5 , X^6 , X^7 및 X^8 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^5 내지 X^8 중 하나 또는 둘이 CR²이다. 본 발명의 상기 측면의 다른 실시양태에 따라, X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^9 내지 X^{12} 중 하나 또는 둘이 CR³이다. 본 발명의 상기 측면의 다른 실시양태에 따라, X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^{13} 내지 X^{16} 중 하나 또는 둘이 CR⁴이다. 본 발명의 상기 측면의 다른 실시양태에 따라, X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^{13} 내지 X^{16} 중 하나 또는 둘이 CR⁵이다.

본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, X^4 는 N이고, X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 CH 또는 CR¹이다. 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, X^3 은 N이고, X^1 , X^2 및 X^4 는 각각 CH 또는 CR¹이다.

본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, X^{12} 는 N이고, X^9 , X^{10} 및 X^{11} 은 각각 CH 또는 CR^4 이다.

본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤테로시클릭이 고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐).

짐) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노이다.

<138> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, Het는 완전히 포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 C 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬) 아미노이다.

<139> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, Het는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤�테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시) 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2) 또는 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐)이다.

<140> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, Het는 완전히 포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2) 또는 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐)이다.

<141> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (a)의 기이고, 하나 이상의 R^1 치환기를 가지며, 여기서 R^1 은 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤�테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노이다.

<142> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (a)의 기이고, 하나 이상의 R^1 치환기를 가지며, 여기서 상기 R^1 은 완전히 포화된 헤�테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2) 또는 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐)이다.

<143> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (c)의 기이고, 하나 이상의 R^4 치환기를 가지며, 여기서 상기 R^4 는 5 내지 10개의 고리 원자 (여기서, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자임)를 갖는 완전히 포화된, 부분적으로 포화된 또는 완전히 불포화된 헤�테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2F), 3 내지 7개의 탄소 원자를

갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노이다.

<144> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (c)의 기이고, 하나 이상의 R^4 치환기를 가지며, 여기서 R^4 는 완전히 포화된 헤테로시클릭기이고, 이는 치환되며, 이 때 치환기들 중 하나 이상은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCHF_2), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸 및 트리플루오로프로필), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_3OCH_2) 또는 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐)이다.

<145> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (d)의 기이고, 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 OH , $0-(\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0)_{1-2}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$, $-0-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, OAr , OHet , 카르보-0, $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0-$, $\text{Het}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0-$ 또는 $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Het}-0-$ 이다.

<146> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (d)의 기이고, 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 OH , $0-(\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0)_{1-2}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시 또는 플루오르화된 히드록시알콕시이다.

<147> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (d)의 기이고, 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 OH , 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시 또는 플루오르화된 히드록시알콕시이다.

<148> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (a)의 기이고, 하나 이상의 R^1 치환기를 가지며, 여기서 R^1 은 디히드로이미다졸릴이다.

<149> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (a)의 기이고, 하나 이상의 R^1 치환기를 가지며, 여기서 R^1 은 Het (티아졸릴 제외)이고, 이 때 R^2 는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, Het, $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-$, $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{SO}_2-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-$ (예를 들면, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$) 또는 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$ 이다.

<150> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, A는 화학식 (c)의 기이고, 하나 이상의 R^4 치환기를 가지며, 여기서 R^4 는 이미다졸릴 (예를 들면, 이미다졸-1-일), 피롤릴, 피라졸릴, $\text{C}_{1-8}\text{알킬-피라졸릴}$ (예를 들면, 3-메틸-1H-피라졸-1-일, 5-메틸-1H-피라졸-1-일), 옥사-아자바이시클로헵틸 (예를 들면, 2-옥사-5-아자바이시클로

[2.2.1] 헵틸), 디아자바이시클로헵틸 (예를 들면, 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일), C₁₋₈알킬-디아자바이시클로헵틸 (예를 들면, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일), 할로겐화된 C₁₋₈알킬-디아자바이시클로헵틸 (예를 들면, 트리플루오로에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, 아미노에 의해 치환된 피페리디닐, 모노알킬아미노 (C₁₋₈알킬-NH-) 또는 디알킬아미노 ((C₁₋₈알킬)₂N-) (예를 들면, (4-디메틸아미노)피페리딘-1-일) 또는 히드록시에 의해 치환된 피롤리디닐, 할로겐화된 알콕시, 시클로알킬알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 (C₁₋₈알킬-NH-), 디알킬아미노 ((C₁₋₈알킬)₂N-), 알콕시알킬 또는 알킬 (플루오르화된 알킬)아미노 (예를 들면, 3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일, 3-(히드록시)피롤리딘-1-일 (예컨대, 3-(3R)-히드록시피롤리딘-1-일, 3-(3S)-히드록시피롤리딘-1-일), 3-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1-일), 3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일 (예컨대, 3-(3S)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, 3-(3R)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일), 3-메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일, 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피롤리딘-1-일)이다.

<151> 본 발명의 다른 측면에 따라, 화합물은 화학식 I 내지 IV의 화합물이나, 1-아자바이시클로 기는 부분 화학식



(식 중, Z는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬 (예를 들면, 클로로메틸, 클로로에틸), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸) 또는 7 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (예를 들면, 벤질)이고, 음이온 A는, 예를 들면 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 트리플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트임)의 4급 암모늄 염의 형태이다. 상기 실시양태에서, A 기는 바람직하게는 부분 화학식 (a) 또는 (c)의 기이다. 또한, X¹ 내지 X⁴는 각각 바람직하게는 CH 또는 CR¹이고, X⁹ 내지 X¹²는 각각 바람직하게는 CH 또는 CR⁴이다.

<152> 본 발명의 다른 측면에 따라, 화합물은 하기 하위부류에 따른 화학식 I_p의 화합물로부터 선택된다:

<153> (i) X¹³ 내지 X¹⁶이 독립적으로 CH 또는 CR이고, 여기서 X¹³ 내지 X¹⁶ 중 하나 이상이 CH가 아니고;

<154> X가 0이고;

<155> R'이 H, 알킬 (예를 들면, CH₃ 또는 C₂H₅, 특히 CH₃) 또는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 또는 시클로프로필에틸, 특히 시클로프로필메틸)이고;

<156> 하나 이상의 R이 알콕시 (예를 들면, OCH₃) 또는 Het (예를 들면, 3-메톡시-피롤리딘-1-일 [예컨대, (3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일, (3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]인 화합물.

<157> 본 발명의 다른 측면에 따라, 화합물은 하기 하위부류에 따른 화학식 I_a 또는 I_j의 화합물로부터 선택된다:

<158> (i) X가 0이고;

<159> X¹ 내지 X⁴ 중 하나가 N이거나, X⁹ 내지 X¹² 중 하나가 N이고, 나머지 X¹ 내지 X⁴ 또는 X⁹ 내지 X¹²가 CH, CR¹ 또는 CR⁴이고;

<160> R'가 H, 알킬 (예를 들면, CH₃ 또는 C₂H₅, 특히 CH₃) 또는 시클로알킬알킬 (예를 들면, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 또는 시클로프로필에틸, 특히 시클로프로필메틸)이고;

<161> R²가 H이고;

<162> R¹ 및 R⁴가 독립적으로 H, 할로겐 (예를 들면, Cl or F), Ar (예를 들면, 폐닐) 또는 Het (예를 들면, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일)로부터 선택되는 화합물.

<163> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화합물은 하기 하위부류에 따른 화합물로부터 선택된다:

<164> (a) X¹, X², X³ 및 X⁴ 중 하나 이상이 N인 화학식 I에 따른 화합물;

- <165> (b) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N인 화학식 Ia에 따른 화합물;
- <166> (c) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N인 화학식 Ij에 따른 화합물;
- <167> (d) X^5, X^6, X^7 및 X^8 중 하나 이상이 N인 화학식 I에 따른 화합물;
- <168> (e) X^9, X^{10}, X^{11} 및 X^{12} 중 하나 이상이 N인 화학식 I에 따른 화합물;
- <169> (f) X^{13}, X^{14}, X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N인 화학식 I에 따른 화합물;
- <170> (g) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^1 내지 X^4 중 하나 또는 둘이 CR¹인 화학식 I에 따른 화합물;
- <171> (h) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^1 내지 X^4 중 하나 또는 둘이 CR¹인 화학식 Ia에 따른 화합물;
- <172> (i) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^1 내지 X^4 중 하나 또는 둘이 CR¹인 화학식 Ij에 따른 화합물;
- <173> (j) X^5, X^6, X^7 및 X^8 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^5 내지 X^8 중 하나 또는 둘이 CR³인 화학식 I에 따른 화합물;
- <174> (k) X^9, X^{10}, X^{11} 및 X^{12} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^9 내지 X^{12} 중 하나 또는 둘이 CR⁴인 화학식 I에 따른 화합물;
- <175> (l) X^{13}, X^{14}, X^{15} 및 X^{16} 중 하나 이상이 N이고, 나머지 X^{13} 내지 X^{16} 중 하나 또는 둘이 CR인 화학식 I에 따른 화합물;
- <176> (m) X^4 가 N이고, X^1, X^2 및 X^3 이 각각 CH 또는 CR¹인 화학식 I에 따른 화합물;
- <177> (n) X^4 가 N이고, X^1, X^2 및 X^3 이 각각 CH 또는 CR¹인 화학식 Ia에 따른 화합물;
- <178> (o) X^{12} 가 N이고, X^9, X^{10} 및 X^{11} 이 각각 CH 또는 CR⁴인 화학식 Ij에 따른 화합물;
- <179> (p) X^3 이 N이고, X^1, X^2 및 X^4 가 각각 CH 또는 CR¹인 화학식 Ia에 따른 화합물;
- <180> (q) 하나 이상의 R¹ 또는 R⁴를 가지며, 여기서 상기 R¹ 또는 R⁴는 치환된 Het이고, 이 때 하나 이상의 Het 치환기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCHF₂), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH₂OCH₃), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 C 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노인 화학식 Ia 또는 Ij에 따른 화합물;
- <181> (r) 하나 이상의 R¹ 또는 R⁴를 가지며, 여기서 상기 R¹ 또는 R⁴는 치환된 Het이고, 이 때 하나 이상의 Het 치환기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCHF₂), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH₂OCH₃) 또는 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐)인 화학식 Ia 또는 Ij에 따른 화합물;
- <182> (s) 하나 이상의 R¹ 또는 R⁴를 가지며, 여기서 상기 R¹ 또는 R⁴는 완전히 포화된 치환된 Het 기 (예를 들면,

피롤리디닐 또는 피페리디닐)이고, 이 때 하나 이상의 Het 치환기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_2OCH_3), 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐), 디(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐) 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 (할로겐화된 알킬)아미노인 화학식 Ia 또는 Ij에 따른 화합물;

<183> (t) 하나 이상의 R^1 또는 R^4 를 가지며, 여기서 상기 R^1 또는 R^4 는 완전히 포화된 치환된 Het 기 (예를 들면, 피롤리디닐)이고, 이 때 하나 이상의 Het 치환기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알콕시 (예를 들면, OCH_2), 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메틸옥시), 할로겐화된 알킬 (트리플루오로메틸 제외) (예를 들면, 2 내지 8개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화된 알킬, 예컨대 트리플루오로에틸), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 (예를 들면, CH_2OCH_3) 또는 알킬(할로겐화된 알킬)아미노 (여기서, 알킬기는 각각 1 내지 8개의 탄소 원자를 가짐)인 화학식 Ia 또는 Ij에 따른 화합물;

<184> (u) 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 OH, $0-(\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0)_{1-2}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$, $-0-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알킬, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 히드록시알콕시, OAr, OHet, 카르보-0-, Ar- $\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0-$, Het- $\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0-$ 또는 Ar- $\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-\text{Het}-0-$ 인 화학식 Ip에 따른 화합물;

<185> (v) 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 OH, $0-(\text{C}_{1-6}-\text{알킬}-0)_{1-2}-\text{C}_{1-6}-\text{알킬}$, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알콕시, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알콕시 (예를 들면, 시클로프로필메톡시), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시 또는 플루오르화된 히드록시알콕시인 화학식 Ip에 따른 화합물;

<186> (w) 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 OH, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 (예를 들면, OCH_3), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알콕시 (예를 들면, OCF_3 , OCHF_2), 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알콕시 또는 플루오르화된 히드록시알콕시인 화학식 Ip에 따른 화합물;

<187> (x) 하나 이상의 R 치환기를 가지며, 여기서 상기 R은 디히드로이미다졸릴인 화학식 Ia에 따른 화합물;

<188> (y) 하나 이상의 R^1 치환기를 가지며, 여기서 상기 R^1 은 Het (티아졸릴 제외)이고, 이 때 R^2 는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 플루오르화된 알킬, 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬, 플루오르화된 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{CO}-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, $\text{C}_{3-7}-\text{시클로알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$, Het, Ar- $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-$, Ar- $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{CO}-$, Ar- $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{SO}_2-$, $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-$ (예를 들면, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$) 또는 Ar- $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}-\text{NH}-\text{CO}-$ 인 화학식 Ia에 따른 화합물;

<189> (z) 하나 이상의 R^4 치환기를 가지며, 여기서 상기 R^4 는 이미다졸릴 (예를 들면, 이미다졸-1-일), 피롤릴, 피라졸릴, $\text{C}_{1-8}\text{알킬}-\text{피라졸릴}$ (예를 들면, 3-메틸-1H-피라졸-1-일, 5-메틸-1H-피라졸-1-일), 옥소-아자바이시클로헵틸 (예를 들면, 2-옥소-5-아자바이시클로[2.2.1]헵틸), 2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, $\text{C}_{1-8}\text{알킬}-\text{디아자바이시클로헵틸}$ (예를 들면, 5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일), 할로겐화된 $\text{C}_{1-8}\text{알킬}-\text{디아자바이시클로헵틸}$ (예를 들면, 트리플루오로에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일), 아미노에 의해 치환된 피페리디닐, 모노알킬아미노 ($\text{C}_{1-8}\text{알킬}-\text{NH}-$) 또는 디알킬아미노 (($\text{C}_{1-8}\text{알킬}$)₂N-) (예를 들면, (4-디메틸아미노)피페

리딘-1-일) 또는 히드록시에 의해 치환된 피롤리디닐, 할로겐화된 알콕시, 시클로알킬알콕시, 아미노, 모노알킬아미노(C_{1-8} 알킬-NH-), 디알킬아미노 ($((C_{1-8}\text{알킬})_2\text{N}-)$), 알콕시알킬 또는 알킬 (플루오르화된 알킬)아미노 (예를 들면, 3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일, 3-(히드록시)피롤리딘-1-일 (예컨대, 3-(3R)-히드록시피롤리딘-1-일, 3-(3S)-히드록시피롤리딘-1-일), 3-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1-일), 3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일 (예컨대, 3-(3S)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일, 3-(3R)-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일), 3-메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일, 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피롤리딘-1-일)인 화학식 Ij에 따른 화합물;

<190> (aa) X가 0인 상기 하위부류 (a) 내지 (z) 중 어느 하나에 따른 하위부류의 화합물; 및

<191> (ab) R'가 H 또는 알킬, 특히 H인 상기 하위부류 (a) 내지 (aa) 중 어느 하나에 따른 하위부류의 화합물.

<192> 본 발명의 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화학식 I 내지 IV의 화합물을

<193> 1) (3S)-3-({[6-(시클로프로필메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일]카르보닐}아미노)-1-(시클로프로필메틸)-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 또는 포르메이트,

<194> 2) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<195> 3) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<196> 4) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

<197> 5) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-아소프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

<198> 6) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<199> 7) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<200> 8) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<201> 9) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<202> 10) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<203> 11) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,7-디브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<204> 12) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<205> 13) (3S)-3-{[(5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)카르보닐]아미노}-1-메틸-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 요오다이드 또는 포르메이트,

<206> 14) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-푸릴메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<207> 15) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(2-옥소피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<208> 16) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

- <209> 17) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <210> 18) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-메틸-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <211> 19) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <212> 20) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <213> 21) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <214> 22) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <215> 23) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <216> 24) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <217> 25) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <218> 26) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <219> 27) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1-(3-티에닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <220> 28) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <221> 29) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <222> 30) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <223> 31) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(시클로프로필메틸)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <224> 32) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <225> 33) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <226> 34) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <227> 35) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <228> 36) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <229> 37) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <230> 38) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

- <231> 39) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <232> 40) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <233> 41) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{(4S)-4-히드록시-2-옥소페릴리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <234> 42) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <235> 43) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <236> 44) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <237> 45) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <238> 46) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <239> 47) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <240> 48) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <241> 49) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페릴리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- <242> 50) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <243> 51) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- <244> 52) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- <245> 53) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- <246> 54) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,
- <247> 55) N-[(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, 및
- <248> 56) 6-메톡시-N-[(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드로부터 선택되고,
- <249> 여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
- <250> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <251> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
- <252> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태임)은 또한 다형체 형태일 수 있고,

- <253> 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 (예컨대, 라세미체) 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.
- <254> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화학식 I 내지 IV의 화합물은
- <255> 1) (3S)-3-({[6-(시클로프로필메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일]카르보닐}아미노)-1-(시클로프로필메틸)-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 또는 포르메이트,
- <256> 2) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <257> 3) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <258> 4) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <259> 5) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-소프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <260> 6) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <261> 7) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <262> 8) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <263> 9) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <264> 10) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <265> 11) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,7-디브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <266> 12) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <267> 13) (3S)-3-{{(5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)카르보닐}아미노}-1-메틸-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 요오다이드 또는 포르메이트,
- <268> 14) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-푸릴메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <269> 15) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(2-옥소피롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <270> 16) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <271> 17) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <272> 18) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-메틸-6-{{(프로필아미노)카르보닐}아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <273> 19) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <274> 20) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

- <275> 21) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <276> 22) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <277> 23) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <278> 24) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <279> 25) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <280> 26) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <281> 27) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1-(3-티에닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <282> 28) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <283> 29) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <284> 30) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <285> 31) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(시클로프로필메틸)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <286> 32) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <287> 33) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <288> 34) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <289> 35) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <290> 36) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <291> 37) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <292> 38) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <293> 39) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <294> 40) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <295> 41) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <296> 42) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르

메이트,

- <297> 43) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <298> 44) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <299> 45) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <300> 46) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <301> 47) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <302> 48) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <303> 49) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, 및
- <304> 50) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드로부터 선택되고,
- <305> 여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
- <306> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <307> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태임)은 또한 다형체 형태일 수 있고,
- <308> 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 (예컨대, 라세미체) 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.
- <309> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화학식 I 내지 IV의 화합물을
- <310> 57) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-플루오로-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <311> 58) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <312> 59) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-페라졸로[4,3-c]페리딘-3-카르복스아미드,
- <313> 60) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-페라졸로[3,4-c]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <314> 61) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <315> 62) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <316> 63) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <317> 64) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <318> 65) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-2-옥소페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-

3-카르복스아미드,

<319> 66) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-피롤-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<320> 67) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-에틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<321> 68) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<322> 69) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,

<323> 70) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<324> 71) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,

<325> 72) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<326> 73) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<327> 74) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,

<328> 75) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<329> 76) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<330> 77) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

<331> 78) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<332> 79) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<333> 80) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-이미다졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<334> 81)

N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<335> 82) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<336> 83) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<337> 84) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<338> 85) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<339> 86) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,

<340> 87) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-7-플루오로-1,2-벤즈이소티아

졸-3-카르복스아미드,

<341> 88) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드,

<342> 89) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

<343> 90) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드,

<344> 91) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드,

<345> 92) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<346> 93) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<347> 94) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<348> 95) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<349> 96) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<350> 97) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<351> 98) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<352> 99) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<353> 100) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<354> 101) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<355> 102) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<356> 103) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<357> 104) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<358> 105) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<359> 106) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<360> 107) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

<361> 108) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,

- <362> 109) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드,
- <363> 110) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <364> 111) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <365> 112) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <366> 113) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
- <367> 114) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <368> 115) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <369> 116) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <370> 117) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <371> 118) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <372> 119) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <373> 120) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <374> 121) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <375> 122) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <376> 123)
N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{ 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]페롤리딘-1-일 }-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <377> 124)
N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{ 3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]페롤리딘-1-일 }-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <378> 125) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <379> 126) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <380> 127) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <381> 128) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- <382> 129) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, 및
- <383> 130) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드로부터 선택되고,
- <384> 여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
- <385> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <386> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
- <387> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태임)은 또한 다형체 형태일 수 있고,
- <388> 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 (예컨대, 라세미체) 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.
- <389> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화학식 I 내지 IV의 화합물은
- <390> 131) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되고,
- <391> 여기서 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <392> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
- <393> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태임)은 또한 다형체 형태일 수 있다.
- <394> 본 발명의 다른 화합물 및/또는 방법 측면에 따라, 화학식 I 내지 IV의 화합물은
- <395> 132) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[^(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- <396> 133) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[^(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- <397> 134) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <398> 135) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <399> 136) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- <400> 137) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,
- <401> 138) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <402> 139) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <403> 140) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <404> 141) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

- <405> 142) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <406> 143) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사히드로페롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <407> 144) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사히드로페롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <408> 145) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <409> 146) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <410> 147) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <411> 148) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <412> 149) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <413> 150) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <414> 151) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <415> 152) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <416> 153) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <417> 154) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <418> 155) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <419> 156) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <420> 157) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^{(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시}]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <421> 158) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^{(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시}]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <422> 159) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <423> 160) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
- <424> 161) N,N'-디-(^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일-1H-인다졸-1,3-디카르복스아미드),
- <425> 162) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <426> 163) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-

카르복스아미드,

<427> 164) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

<428> 165) (3S)-1-(클로로메틸)-3-[(1H-인다졸-3-일카르보닐)아미노]-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 클로라이드,

<429> 166) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트,

<430> 167) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드,

<431> 168) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<432> 169) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<433> 170) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<434> 171) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<435> 172) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<436> 173) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<437> 174) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<438> 175) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<439> 176) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<440> 177) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<441> 178) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<442> 179) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<443> 180) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<444> 181) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<445> 182) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<446> 183) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3,4-디메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<447> 184) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-시아노-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

<448> 185) 3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1H-인다졸-6-카르복실산 히드로클로라이드,

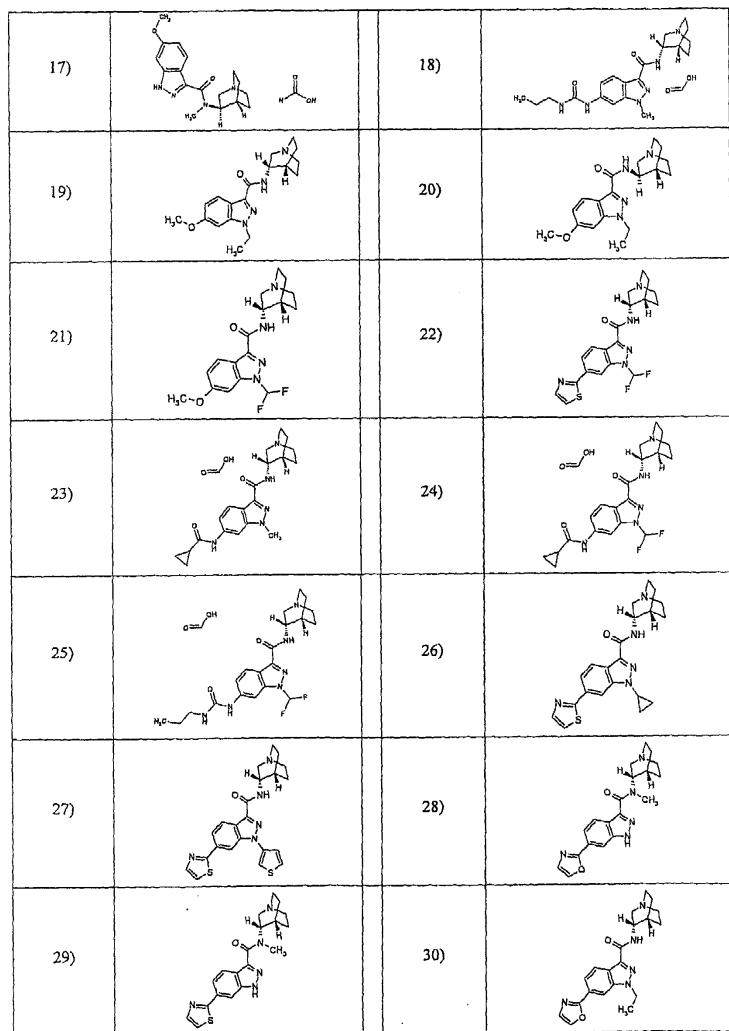
<449> 186) N(3)-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N(6),N(6)-디메틸-1H-인다졸-3,6-디카르복스아미드,

- <450> 187) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[⁽⁴⁻메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <451> 188) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]카르보닐-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- <452> 189) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드,
- <453> 190) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드로부터 선택되고,
- <454> 여기서 상기 나열된 염은 또한 유리 염기 형태 또는 다른 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고, 상기 나열된 유리 염기 형태는 또한 제약상 허용되는 염의 형태일 수 있고,
- <455> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 용매화물 (예컨대, 수화물)의 형태일 수 있고,
- <456> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태임)은 또한 N-옥시드의 형태일 수 있고,
- <457> 상기 나열된 화합물 (유리 염기 형태 또는 이들의 용매화물 또는 N-옥시드, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 형태임)은 또한 다형체 형태일 수 있고,
- <458> 화합물이 키랄 특성을 나타내는 경우에는 거울상이성질체의 혼합물 (예컨대, 라세미체) 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있거나 또는 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.
- <459> 하기 표는 본 발명에 따라 선택된 화학식 I 내지 IV의 화합물에 대한 구조를 나타낸다:

화합물	구조	화합물	구조
1)		2)	

<460>

3)		4)	
5)		6)	
7)		8)	
9)		10)	
11)		12)	
13)		14)	
15)		16)	

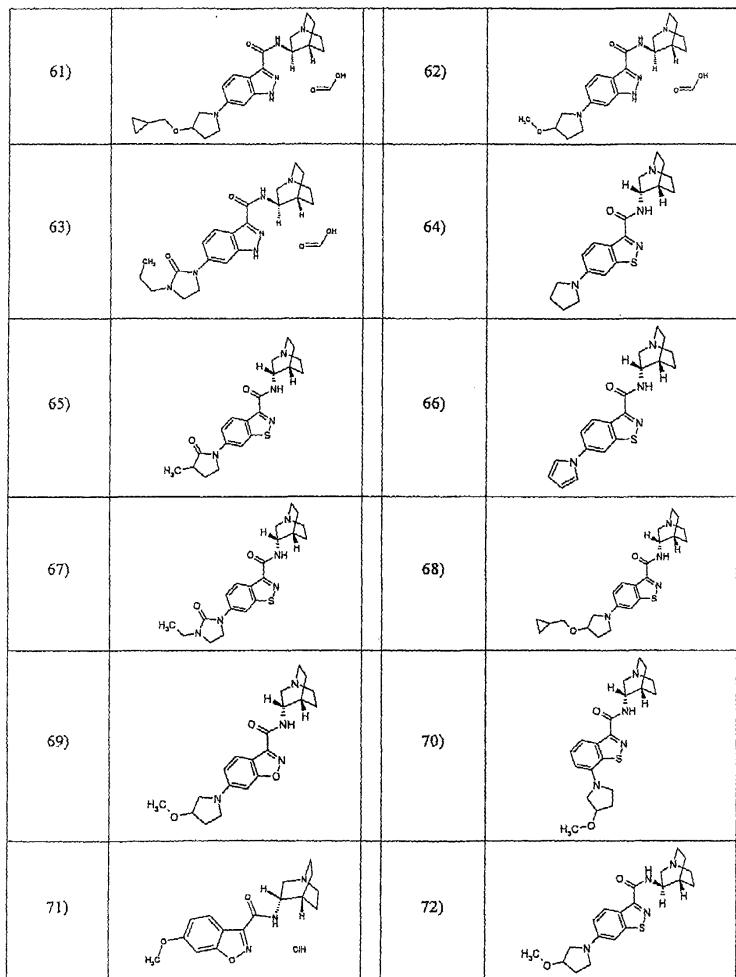


31)		32)	
33)		34)	
35)		36)	
37)		38)	
39)		40)	
41)		42)	
43)		44)	

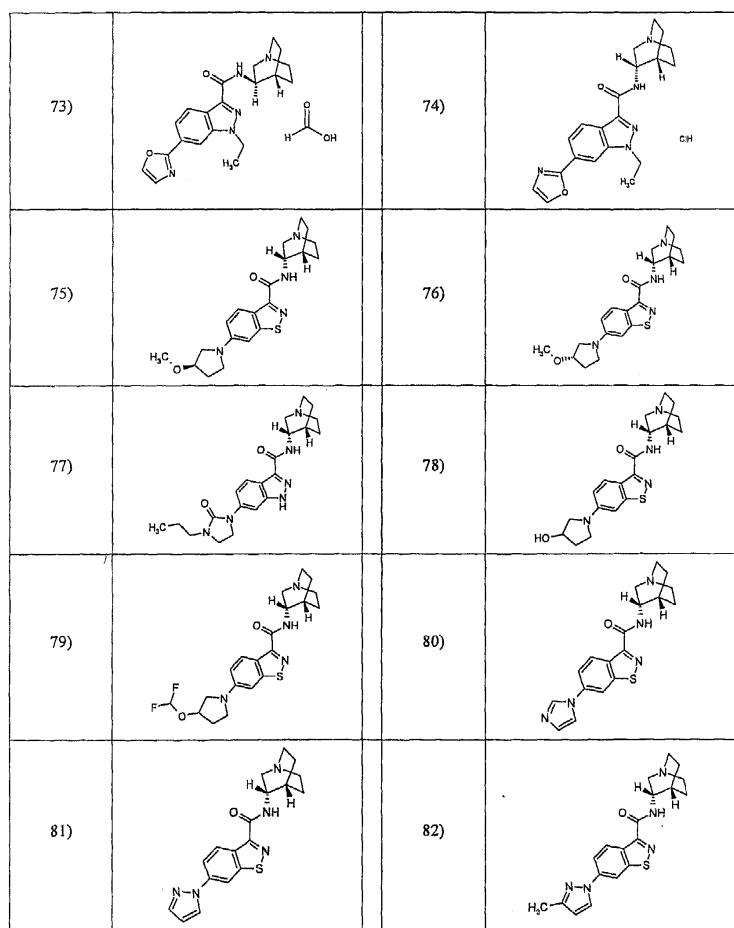
<463>

45)		46)	
47)		48)	
49)		50)	
51)		52)	
53)		54)	
55)		56)	
57)		58)	
59)		60)	

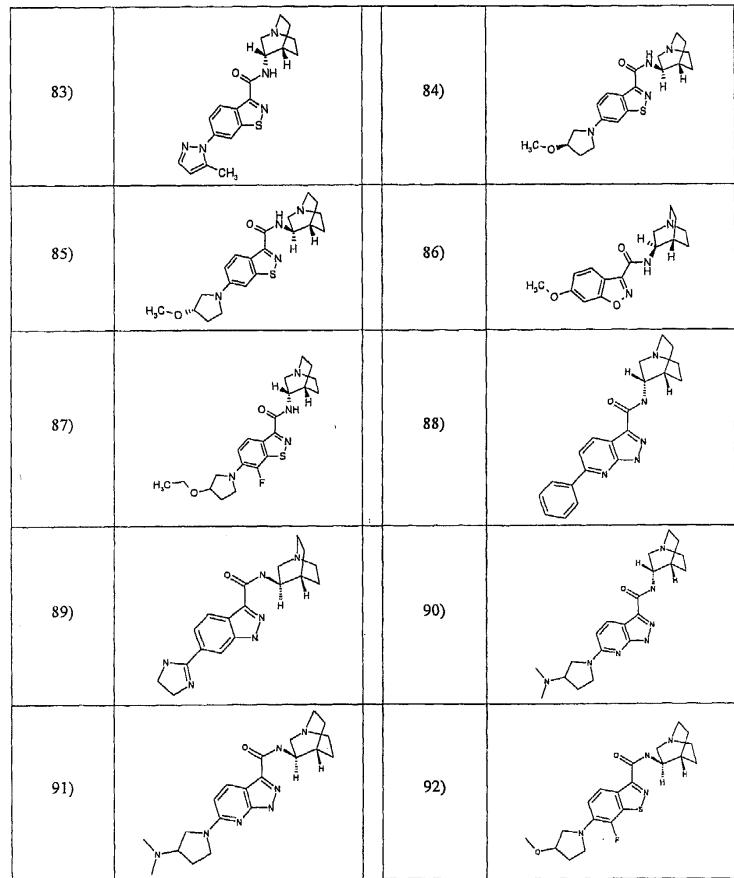
<464>



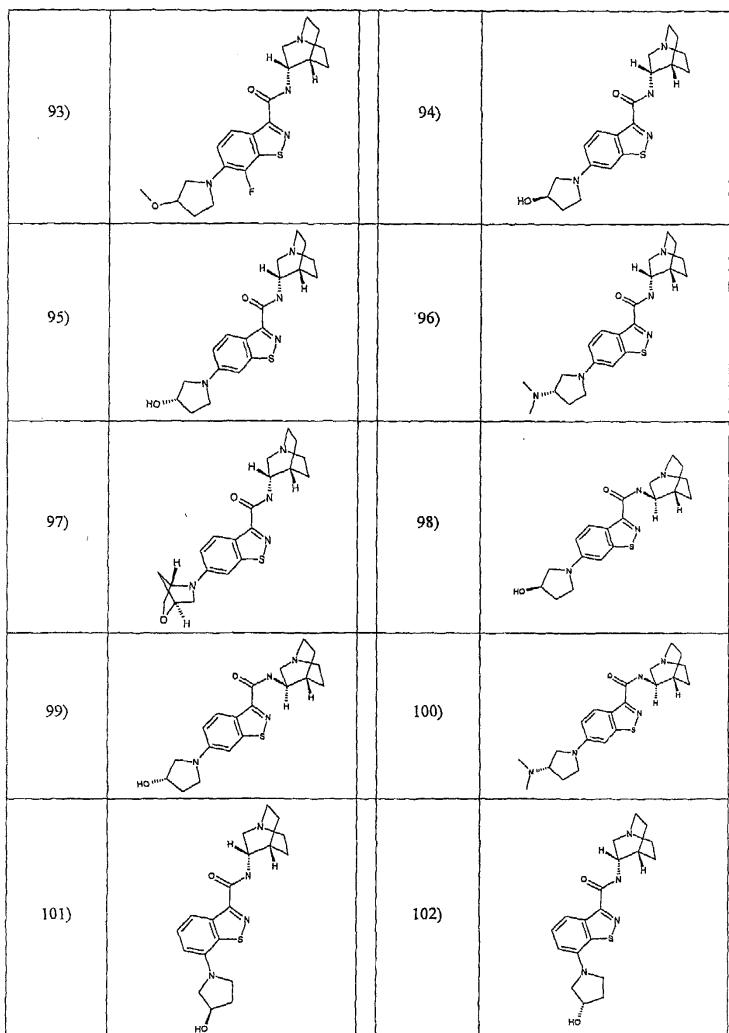
<465>

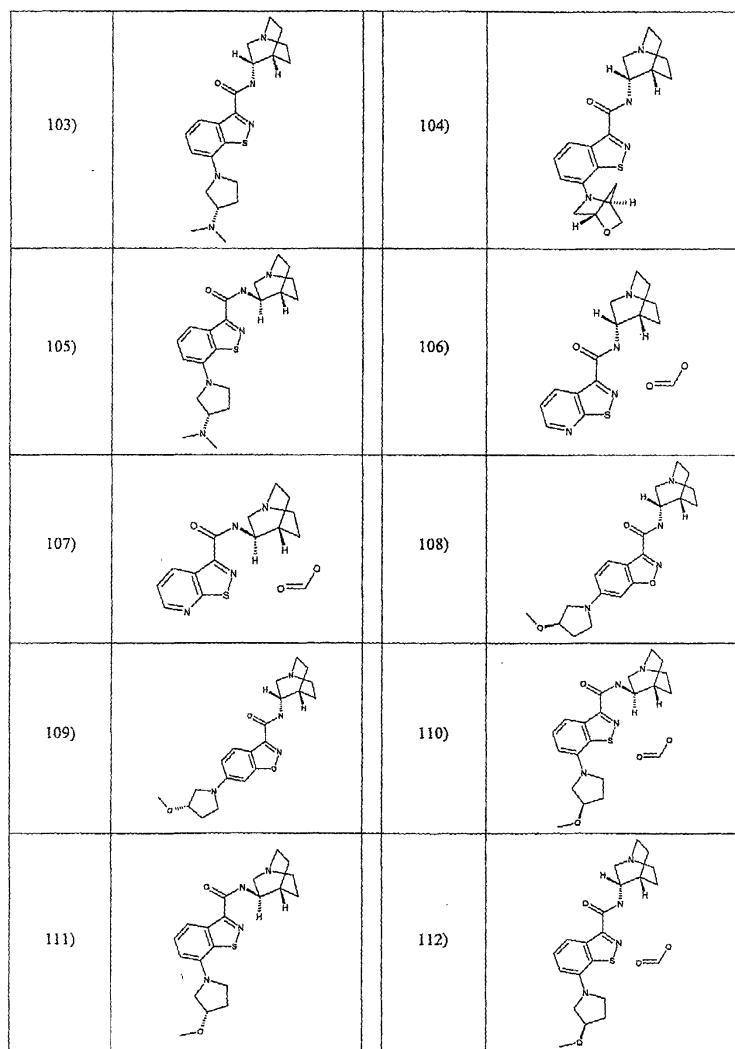


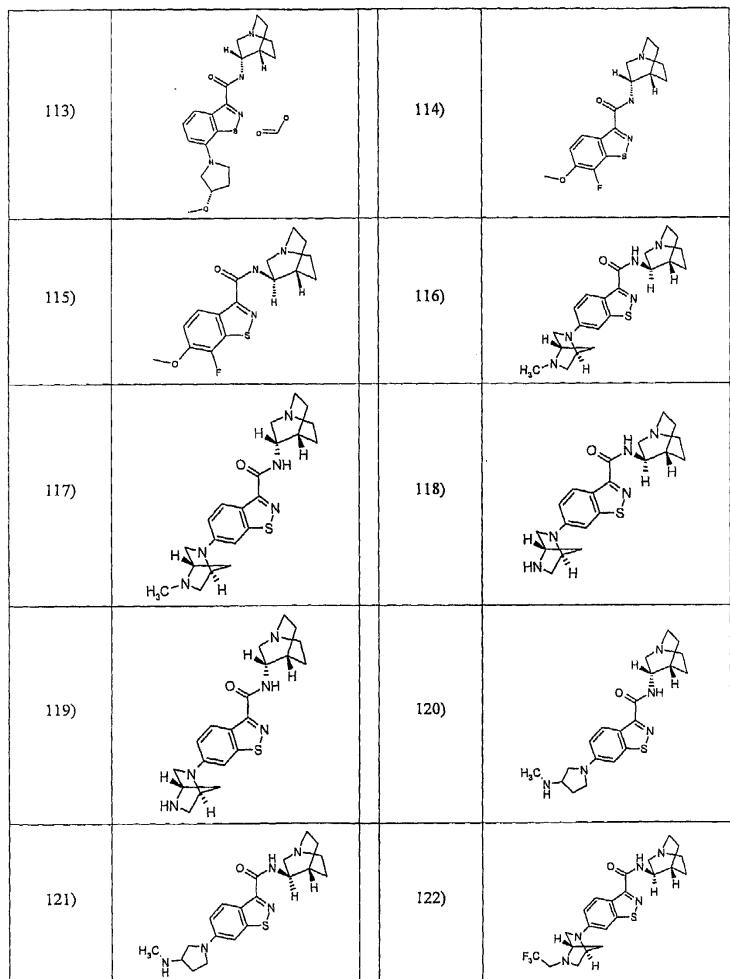
<466>

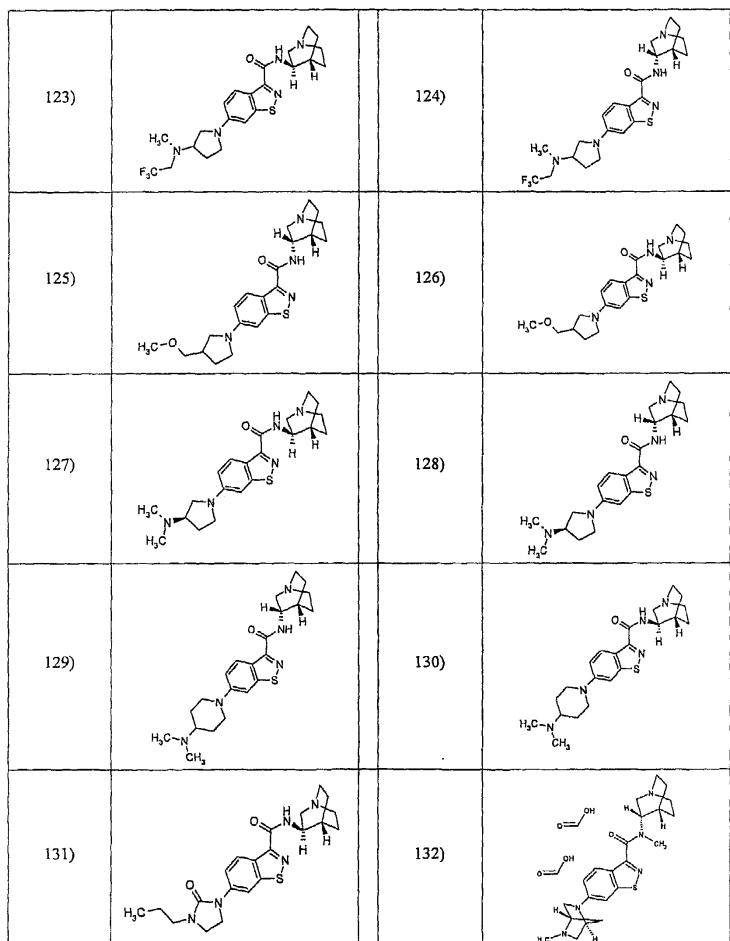


<467>

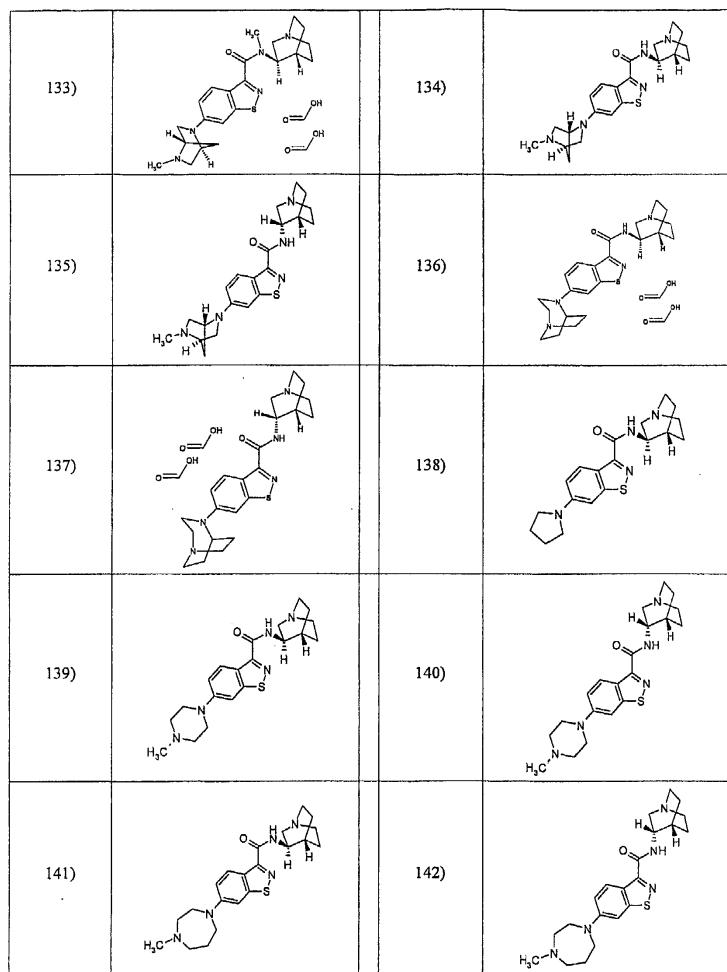




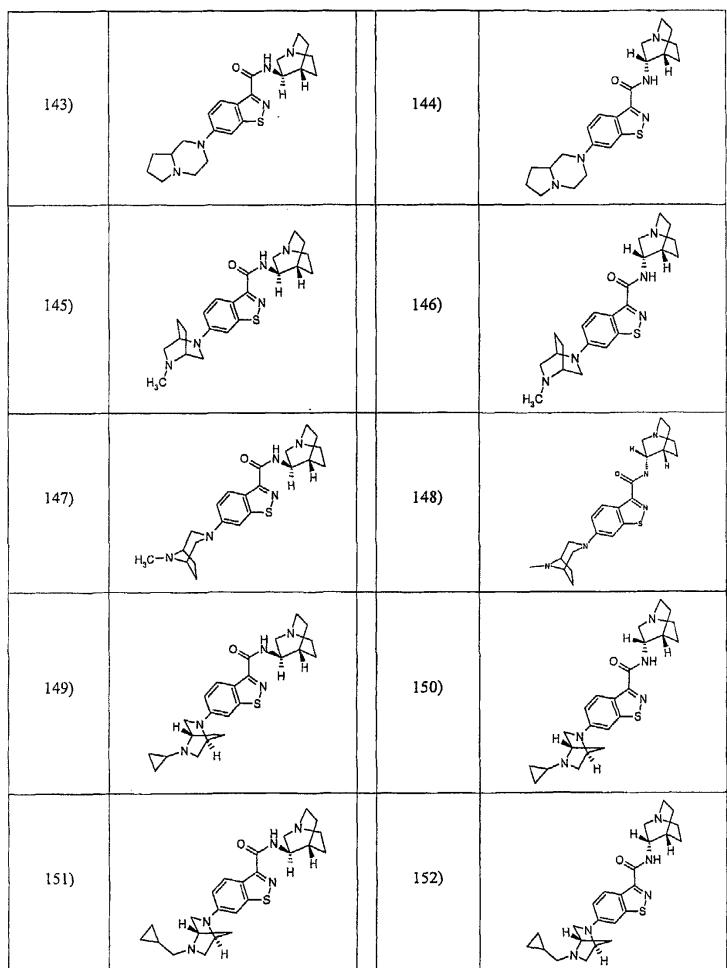




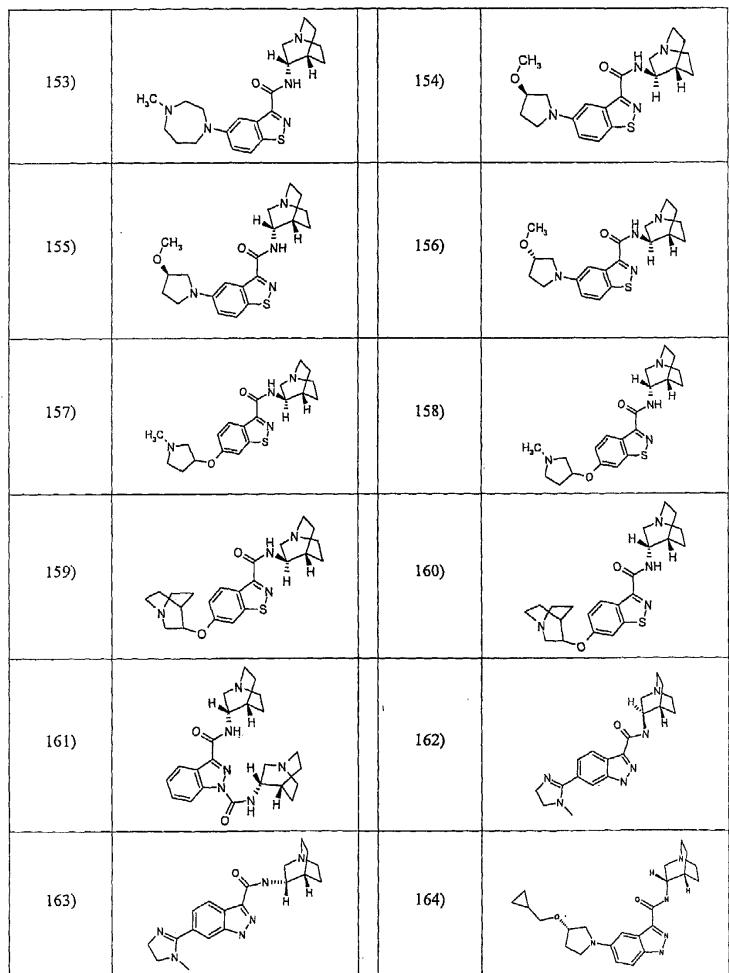
<471>



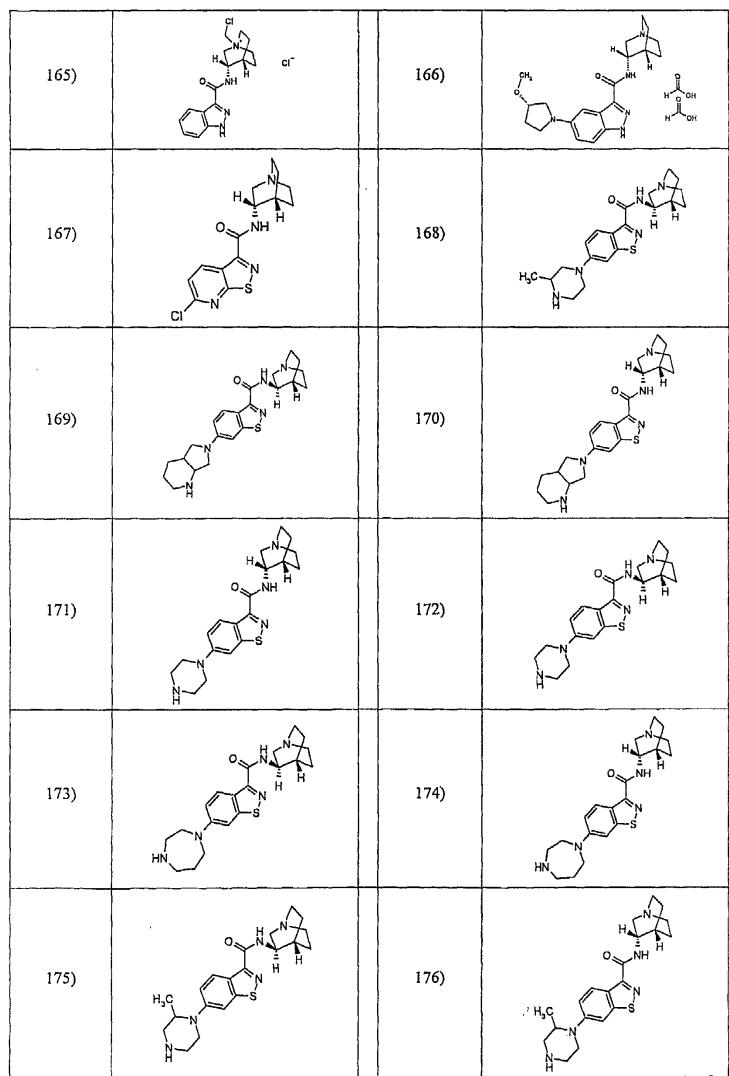
<472>

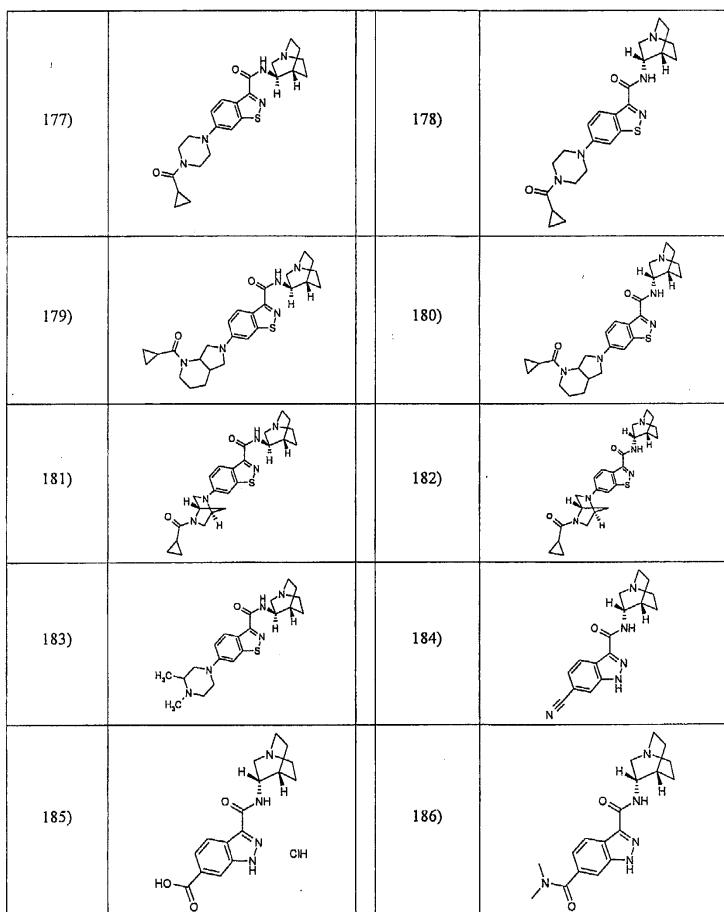


<473>

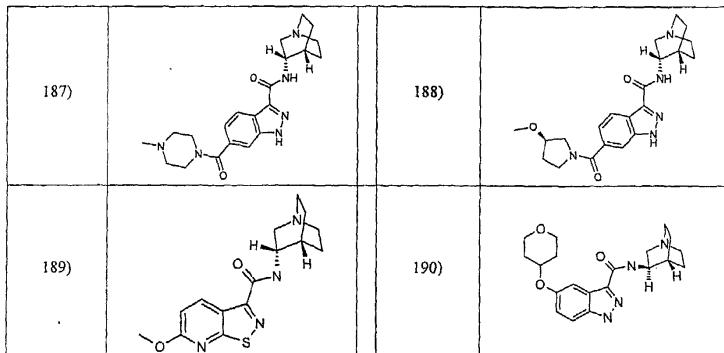


<474>





<476>



<477>

<478> 추가의 측면은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 임의로는 하기 논의되는 다른 활성 제제를 포함하는 제약 조성물; α-7 니코틴성 수용체 억제의 자극 또는 활성화 방법 (예를 들면, 시험관내 또는 생체내에서 (동물에서, 예를 들면 동물 모델에서, 또는 포유동물 또는 인간에서) 통상적인 분석 또는 본원에 기재된 분석에 의해 결정됨); 신경 증후군, 예를 들면 기억 상실, 특히 장기 기억 상실, 인지 손상 또는 감퇴, 기억 손상 등의 치료 방법; 포유동물, 예를 들면 인간에서 니코틴성 α-7 활성에 의해 조절되는 질환 상태, 예를 들면 본원에 언급된 상태의 치료 방법을 포함한다.

<479>

본 발명의 화합물은 통상적으로 제조할 수 있다. 사용될 수 있는 공지된 과정들 중 일부가 아래 기재되어 있다. 모든 출발 물질은 공지되어 있거나, 또는 당업자에 의해 공지된 출발 물질로부터 통상적으로 제조될 수 있다.

<480>

바이시클로염기 아미드의 제조에 사용되는 산은 상업적으로 입수가능하거나 또는 문헌에 기재된 공지된 절차에 의해 또는 아래 기재된 바와 같이 제조된다. 예를 들면, 인디졸-3-카르복실산은 상업적으로 입수가능하다. 다양한 단순 치환된 인디졸-3-산, 예컨대 브로모인디졸 산은 염기성 가수분해, 디아조화 및 환원에 의해 상응하는 이사틴으로부터 제조된다 (문헌 [Snyder, H.R. et al., J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009]).

<481> 몇몇 치환된 인다졸-3-산은 기존의 인다졸 산 또는 에스테르를 개질시켜 제조한다. 예를 들면, N(1)- 및 N(2)-보호된 인다졸 산은 에스테로부터 메톡시에톡시메틸 클로라이드 (MEM-C1) 또는 트리메틸실릴에톡시메틸 클로라이드 (SEM-C1) 및 수소화나트륨 또는 디-이소프로필에틸아민과의 반응을 통해 제조된다. N(1)-알킬화된 인다졸-3-카르복실산은 상응하는 인다졸 에스테르로부터 표준 알킬화 또는 미쓰노부(Mitsunobu) 절차에 의해 제조된다. N(1)-아릴화된 인다졸-3-카르복실산은 상응하는 인다졸 에스테르로부터 보론산과의 구리-매개성 교차 커플링에 의해 제조된다. 비-방향족 헤테로시클릭 유도체는 상응하는 브로마이드로부터 금속-할로겐 교환, 케톤으로의 인다졸 아릴리튬의 포획에 이어 환원 또는 산 매개성 제거에 의해 제조된다. 방향족 치환된 인다졸-3-산은 상응하는 브로마이드로부터 보론산 또는 아릴 아연 시약과의 팔라듐-매개성 교차-커플링을 통해 제조된다 (문헌 [Reeder, M.R.; et. al. Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696]). 아미노 인다졸산은 2급 아민과의 팔라듐-매개성 교차-커플링 반응을 이용하여 제조한다. 폐놀 유도체는 상응하는 메톡시산으로부터 보론 트리브로마이드를 이용하여 제조한다. 6-아미노- 및 6-페닐-7-아자인다졸-3-카르복실산은 시판되는 6-플루오로 물질로부터 2급 아민과의 반응 또는 아릴 그리냑(Grignard) 시약과의 니켈-매개성 교차-커플링에 의해 제조된다.

<482> 몇몇 치환된 인다졸-3-산은 벤젠 유도체로부터 제조된다. 예를 들면, 5-디플루오로메톡시인다졸-3-산은 3-브로모-4-니트로페놀로부터 에틸 디플루오로아세테이트와의 반응, 디에틸 말로네이트와의 반응, 탈카르복실화 비누화, 에스테르화, 니트로기의 환원 및 디아조화에 의해 제조된다. 6-디플루오로메톡시인다졸-3-산은 2-브로모-5-디플루오로메톡시니트로벤젠으로부터 유사한 방식으로 제조된다. 2-브로모-5-디플루오로메톡시니트로벤젠은 4-니트로페놀로부터 에테르 형성, 아미드로의 보호를 수반하는 니트로 환원, 니트로화, 아미드 가수분해, 및 브롬화구리(I)와의 샌드마이어(Sandmeyer) 반응에 의해 제조된다. 6-벤질옥시인다졸-3-카르복실산 및 에스테르는 4-메톡시니트로벤젠으로부터 아미드로의 보호를 수반하는 니트로 환원, 니트로화, 아미드 가수분해, 브롬화구리(I)와의 샌드마이어 반응 및 탈메틸화에 의해 제조된다. 폐놀은 벤질 브로마이드로 알킬화되고, 아릴브로마이드는 디에틸 말로네이트와 반응하고, 탈카르복실화 비누화되고, 에스테르화되고, 니트로기로 환원되고, 디아조화된다. 5-벤질옥시 유사체는 4-벤질옥시-2-브로모니트로벤젠으로부터 유사한 방식으로 제조된다 (문헌 [Parker, K.A.; Mindt, T.L. Org. Lett. 2002, 4, 4265]). 벤질기는 수소화분해에 의해 제거되고, 생성된 폐놀은 알킬화 또는 미쓰노부 반응 조건을 통해 에테르 유도체로 변형된다. 4-메톡시인다졸산은 4-메톡시아닐린으로부터 아미드 형성, 니트로화, 아미드 가수분해, 브롬화구리(I)와의 샌드마이어 반응, 니트로 환원, 이사틴 형성 및 인다졸로의 재배열에 이어 브롬의 수소화분해 제거에 의해 제조된다. 5-아자인다졸-3-산은 4-클로로페리딘으로부터 금속화 및 디에틸옥살레이트로의 포획, 히드라진과의 고리화 및 비누화에 의해 제조된다. 6-아자인다졸-3-산은 4-클로로-3-니트로페리딘으로부터 말로네이트 음이온과의 반응, 탈카르복실화, 니트로 환원, 디아조화 및 비누화에 의해 제조된다.

<483> 벤즈이속사졸 에스테르는 간단한 벤젠 유도체로부터 유사한 기술을 이용하여 제조한다. 예를 들면, 에틸 6-브로모벤즈이속사졸-3-카르복실레이트는 2-니트로-1,4-디브로모벤젠으로부터 디메틸말로네이트와의 반응, 연속적 비누화/탈카르복실화, 에스테르화 및 염기성 조건하에서의 아질산 이소아밀과의 반응에 의해 제조된다. 6-메톡시벤즈이속사졸 에스테르 화합물은 유사하게 2,4-디니트로클로로벤젠으로부터 제조된다. 생성된 6-니트로기의 환원 및 이후의 디아조화 및 산화로부터 6-히드록시 화합물이 제공된다. 에테르는 간단한 알킬화에 의해 얻는다.

<484> 벤즈이소티아졸 카르복실산은 또한 인다졸 산에 대해 개략된 전략과 유사한 전략을 이용하여 제조한다. 예를 들면, 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실산은 3-메톡시오페놀로부터 옥살릴 클로라이드 및 알루미늄 클로라이드와의 반응에 이어 히드록실아민, 과산화수소 및 수산화나트륨으로의 처리에 의해 제조된다. 아미노 치환된 벤즈이소티아졸 산은 필수 브로마이드로부터 2급 아민 또는 벤조페논 이민과의 팔라듐-매개성 교차-커플링 반응에 의해 제조된다. 이러한 방식으로 생성된 1급 및 2급 아민은 다른 리단드에 대한 중간체로 사용된다. 예를 들면, 아민은 당업자에 의해 시행되는 표준 환원 아미노화 및 아실화 반응을 이용하여 3급 아민 및 아미드로 변형된다. 7-아자벤즈이소티아졸-3-카르복실산은 2-클로로니코티노일 클로라이드로부터 디에틸말로네이트 음이온과의 반응 및 탈카르복실화에 이어 케톤과 황, 수산화암모늄 및 암모니아와의 반응에 의해 7-아자-3-메틸벤즈이소티아졸 코어를 생성하여 제조된다. 산은 N-브로모숙신아미드와의 벤질성 산화 및 가수분해에 이어 알코올의 염기성 과망간산염 산화를 이용하여 위치시킨다. 7-아자-6-클로로벤즈이소티아졸-3-산은 7-아자-3-메틸벤즈이소티아졸 코어로부터 피리딘 고리 질소의 산화에 이어 트리포스텐에 의해 매개되는 재정렬 반응에 의해 염소 원자를 6-위치에 위치시켜 합성된다. 합성은 비치환된 아자벤즈이소티아졸산과 유사한 방식으로 벤질 산화에 의해 완성된다.

<485> 바이시클로염기 아미드의 제조에 사용되는 바이시클로아민, 3-아미노퀴누클리딘 및 이들의 R- 및 S-거울상이성

질체는 상업적으로 입수가능하다. N-알킬화된 퀴누클리딘은 3-아미노퀴누클리딘의 아실화에 이어 아미드 환원에 의해 제조된다.

<486> 바이시클로염기 아미드는 산 및 바이시클로아민으로부터 표준 웨티드 커플링제, 예컨대 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼합물로포스페이트 (HBTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼합물로포스페이트 (HATU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 히드록시벤즈트리아졸 (HOBr) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디아미드 (EDCI), 카르보닐 디이미다졸 (CDI) 및 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 혼합물로포스페이트 (CIP)를 이용하거나, 또는 산을 상응하는 산 클로라이드로 전환시킨 후에 바이시클로아민과 반응시켜 제조한다 (문헌 [Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; and J.E. Macor et al., "The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321]). 커플링은 일반적으로 실온에서 18 내지 24 시간 동안 수행한다. 생성된 부가물을 단리하고, 크로마토그래피와 재결정화와 같은 당업자에 의해 시행되는 표준 기술로 정제한다.

<487> 니코틴성 리간드는 다르게는 다른 니코틴성 리간드를 개질시켜 제조한다. 예를 들면, 시클릭 우레아 리간드는 상응하는 브로마이드 리간드로부터 팔라듐-촉매성 교차-커플링 반응에 의해 제조된다. 아미노-치환된 리간드는 2급 아민 또는 벤조페논 이민과의 유사한 팔라듐-매개성 커플링 반응에 의해 제조된다. 상기 방식에 의해 생성된 1급 및 2급 아민은 당업자가 이해하는 바와 같이 다른 리간드에 대한 중간체로 사용된다. 5-알콕시벤즈이소티아졸 리간드는 파나콜보란 이량체와의 팔라듐-매개성 교차 커플링에 이어 산화 및 알킬화에 의해 제조된다. 몇몇 경우에, 인다졸 퀴누클리딘 카르복스아미드는 미즈노부 조건하에서 또는 보론산과의 구리-매개성 커플링을 통해 인다졸 질소에서 유도체화된다. 4급 퀴누클리딘 염은 최종 생성물을 알킬화제와 반응시켜 제조한다. N-옥시드는 최종 생성물을 산화제와 반응시켜 제조한다.

<488> 당업자는 화학식 I 내지 IV의 화합물이 상이한 호변이성질체 및 기하이성질체 형태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 상기 화합물 (시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 라세미체, 거울상이성질체의 비-라세미체 혼합물, 실질적으로 순수한 및 순수한 거울상이성질체 포함)은 모두 본 발명의 범위에 포함된다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체는 5 중량/중량% 이하, 바람직하게는 2% 이하, 가장 바람직하게는 1% 이하의 상응하는 반대 거울상이성질체를 함유한다.

<489> 광학 이성질체는 통상적인 과정에 따라 라세미체 혼합물을 분할하여 수득할 수 있으며, 예를 들면 광학적으로 활성인 산 또는 염기를 사용하여 부분입체이성질체 염을 형성하거나 또는 공유결합 부분입체이성질체를 형성하여 수득할 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르술폰산이다. 부분입체이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 이들의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여 이들의 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 이어서, 광학적으로 활성인 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리시킨다. 광학 이성질체의 분리를 위한 여러 과정은 통상적인 유도체화를 수반하거나 수반하지 않고 거울상이성질체의 분리를 최대화시키기 위해 가장 적합하게 선택된 키랄 크로마토그래피 (예를 들면, 키랄 HPLC 컬럼)의 사용을 포함한다. 적합한 키랄 HPLC 컬럼은 다수의 다른 것들 중에서 디아셀(Diacel), 예를 들면 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀 OJ로 제작되고, 이들은 모두 일반적으로 선택 가능하다. 유도체화를 수반하거나 수반하지 않는 효소에 의한 분리도 또한 유용하다. 화학식 I 내지 IV의 광학적으로 활성인 화합물은 이와 마찬가지로 라세미체화를 발생시키지 않는 반응 조건하의 키랄 합성 과정에서 광학적으로 활성인 출발 물질을 사용하여 수득할 수 있다.

<490> 또한, 당업자는 화합물이 상이한 동위원소-풍부 형태, 예를 들면 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및/또는 ^{14}C 의 함량의 풍부한 형태로 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 한 특정 실시양태에서, 화합물은 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 동 제6,334,997호에 기재된 절차에 의해 제조할 수 있다. 미국 특허 제5,846,514호 및 동 제6,334,997호에 기재된 바와 같이, 중수소화는 효능을 개선시키고, 약물의 작용 지속 기간을 증가시킬 수 있다.

<491> 중수소 치환된 화합물은 문헌 [Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS]; [Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21),

6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS] 및 [Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS]에 기재된 바와 같은 다양한 방법을 이용하여 합성할 수 있다.

<492> 적용가능한 경우, 본 발명은 또한 염 또는 전구약물이 제조될 수 있는 본 발명의 모든 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 유리 염기 형태를 비롯하여 본원에 개시된 화합물의 유용한 형태에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염은 염기로 기능하는 주요 화합물과 무기산 또는 유기산과 반응시켜 염(예를 들면, 염산, 황산, 인산, 메탄 술폰산, 카포르 술폰산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산 및 탄산의 염)을 형성하여 수득한 것을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 또한 주요 화합물이 산으로 기능하고, 적절한 염기와 반응하여, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 콜린 염을 형성하는 것을 포함한다. 당업자는 또한 청구된 화합물의 산 부가염이 화합물을 임의의 다수의 공지된 방법을 통해 적절한 무기산 또는 유기산과 반응시켜 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 다르게는, 알칼리 및 알칼리 토금속 염은 본 발명의 화합물을 다양한 공지된 방법을 통해 적절한 염기와 반응시켜 제조할 수 있다.

<493> 무기산 또는 유기산과 반응시켜 수득할 수 있는 산 염의 추가의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젤헬포네이트, 비슬페이트, 부티레이트, 카포레이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로페오네이트, 도데실슬레이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로페오네이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트가 있다.

<494> 예를 들면, 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로포르메이트 또는 말레이트일 수 있다.

<495> 본 발명의 염은 또한 친핵체로 기능하는 주요 화합물을 핵배척 이탈기(nucleofugal group)를 보유하는 제제와 반응시켜 수득한 4급 암모늄 염을 포함한다. 이러한 제제의 예로는 메틸 요오다이드, 메틸 브로마이드, 메틸 클로라이드, 메틸 트리플레이트, 메틸 토실레이트, 메틸 메실레이트, 에틸 요오다이드, 에틸 브로마이드, 에틸 클로라이드, 에틸 트리플레이트, 에틸 토실레이트, 에틸 메실레이트, 프로필 요오다이드, 프로필 브로마이드, 프로필 클로라이드, 시클로프로필메틸 브로마이드, 벤질 브로마이드, 메틸렌 클로라이드 및 디클로로에탄이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 당업자는 제시된 예시 제제의 목록이 비-제한적이며, 타당하게 확장될 수 있음을 인식할 것이다.

<496> 예를 들면, 4급 암모늄 염은 하기 화학식에 나타낸 아자바이시클로 구조의 N 원자에서 형성될 수 있다.



<497>

<498> 상기 식에서,

<499> Z는, 예를 들면 메틸, 클로로메틸, 에틸, 클로로에틸, 프로필, 시클로프로필메틸 또는 벤질이고, 상응하는 음이온 A는, 예를 들면 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 트리플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트이다. 예를 들면, 화합물 1, 13 및 165를 참조한다.

<500> 바람직하게는, 형성된 염은 포유동물에게 투여하는 경우에 제약상 허용된다. 그러나, 화합물의 제약상 허용되지 않는 염은, 예를 들면 화합물을 염으로 단리한 후에 상기 염을 알칼리 시약으로 처리하여 다시 유리 염기 화합물로 전환시키는데 사용되는 중간체로서 적합하다. 예를 들면, 알킬 할라이드 부가염(예를 들면, 메틸 요오다이드와의 반응의 의해 형성된 염)이 관찰될 수 있다. 이어서, 유리 염기는 바람직한 경우 제약상 허용되는 산 부가염으로 전환시킬 수 있다.

<501> 당업자는 또한 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물 중 일부가 상이한 다형체 형태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 당업계에 공지된 바와 같이, 다형성은 화합물이 하나를 초과하는 별개의 결정 또는 "다형성" 종으로 결정화되는 능력이다. 다형체는 둘 이상의 상이한 정렬 또는 고체 상태의 화합물 분자의 다형체 형태를 갖는 화

합물의 고상 결정질체이다. 임의의 주어진 화합물의 다형체 형태는 동일한 화학식 또는 조성물에 의해 정의되고, 2 가지 상이한 화학적 화합물의 결정질 구조로 화학 구조가 구별된다.

<502> 당업자는 또한 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물이 상이한 용매화물 형태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 또한 용매 분자가 결정화 과정 동안 화합물 분자의 결정질 격자 구조에 혼입되는 경우에 형성될 수 있다.

<503> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제제의 활성 성분으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 예를 들면 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 함유하는, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 제약 조성물을 포함한다.

<504> 본 발명에 따른 화합물을 투여하기에 적합한 다양한 제제를 제조하는데 이용되는 절차를 기재하고 있는 다수의 표준 참조문헌을 이용할 수 있다. 가능성 있는 제제 및 약제의 예는, 예를 들면 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc.] 뿐만 아니라 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition)]에 기재되어 있다.

<505> 본 발명의 화합물은 이들의 α-7 자극 활성, 바람직하게는 이들의 고도의 선택성 측면에서 α-7 수용체의 자극을 필요로 하는 누구에게나 투여할 수 있다. 환자의 필요에 따라, 예를 들면 흡입, 직장, 질내, 국소 경로 및 안구 투여에 의해 경구, 비강, 비경구 (피하, 정맥내, 근육내, 흉골내 및 주입) 투여될 수 있다.

<506> 본 발명의 화합물을 투여하는 경우, 정제, 젤캡, 캡슐, 캐플릿, 과립, 로젠지 및 벌크 분말과 같은 고체 형태를 비롯한 다양한 고체 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 당업계에 공지된 다양한 제약상 허용되는 담체, 희석제 (예컨대, 수크로스, 만니톨, 락토스, 전분) 및 부형제 (현탁화제, 가용화제, 완충제, 결합제, 봉해제, 보존제, 착색제, 향미제, 윤활제 등 포함)와 함께 투여될 수 있다. 시간 방출 캡슐, 정제 및 젤은 또한 본 발명의 화합물을 투여하는데 유리하다.

<507> 본 발명의 화합물을 투여하는 경우, 수성 및 비-수성 용액제, 에멀젼, 현탁액제, 시럽 및 엘리시르를 비롯한 다양한 액체 경구 투여 형태가 사용될 수도 있다. 이러한 투여 형태는 또한 물과 같은 당업계에 공지된 적합한 비활성 희석제 및 보존제, 습윤제, 감미제, 향미제 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 유화 및/또는 현탁에 사용되는 제제와 같은 당업계에 공지된 적합한 부형제를 함유할 수 있다. 본 발명의 화합물은 등장성 멸균 용액제의 형태로 주사 (예를 들면, 정맥내 주사)할 수 있다. 다른 약제도 또한 가능하다.

<508> 본 발명의 화합물의 직장 투여용 좌약은 화합물을 코코아 버터, 살리실레이트 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 질 투여용 제제는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제의 형태일 수 있으며, 이는 활성 성분 이외에 당업계에 공지된 바와 같은 적합한 담체를 함유한다.

<509> 국소 투여의 경우, 제약 조성물은 크림, 연고, 리니먼트, 로션, 에멀젼, 현탁액제, 젤, 용액제, 페이스트, 분말, 스프레이, 및 피부, 눈, 귀 또는 코에 투여하기 적합한 점적제의 형태일 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 패치와 같은 수단을 통한 경피 투여를 포함할 수 있다.

<510> 흡입을 통한 투여에 적합한 에어로졸 제제를 또한 제조할 수 있다. 예를 들면, 호흡기 장애를 치료하는 경우, 본 발명에 따른 화합물은 분말 (예를 들면, 미분된 분말) 형태 또는 분무되는 용액제 또는 현탁액제 형태로 흡입에 의해 투여될 수 있다. 에어로졸 제제는 허용되는 가압된 추진제에 넣을 수 있다.

<511> 화합물은 단독 활성 제제로 투여되거나, 또는 인지 손상 및/또는 기억 상실의 치료에 사용되는 다른 제제, 예를 들면 다른 α-7 효능제, PDE4 억제제, 칼슘 채널 차단제, 무스카린성 m1 및 m2 조절제, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨, NMDA-R 조절제, mGluR 조절제, 도파민 조절제, 세로토닌 조절제, 카나비노이드 조절제 및 콜린 에스테라제 억제제 (예를 들면, 도네페질, 리바스티기민 및 글란타나민)와 같은 다른 제약 제제와 함께 투여될 수 있다. 이와 같은 조합에서, 활성 성분은 각각 이들의 통상적인 투여량 범위에 따라 또는 이들의 통상적인 투여량 범위 미만으로 투여할 수 있다.

<512> 본 발명의 화합물은 니코틴성 수용체 효능제의 효능을 향상시키는 "포지티브 조절제"와 함께 사용할 수 있다. 예를 들면, WO 99/56745, WO 01/32619 및 WO 01/32622에 개시된 포지티브 조절제를 참조한다. 이러한 조합 요법은 감소된 니코틴 전달과 관련된 증상/질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

<513> 또한, 화합물은 Aβ 웨პ티드에 결합하여 이 웨პ티드가 α7nACh 수용체 서브타입에 결합하는 것을 억제하는 화합물

과 함께 사용할 수 있다. 예를 들면, WO 99/62505를 참조한다.

- <514> 본 발명은 또한 α -7 니코틴성 수용체의 활성화를 포함하는 치료 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 α -7 니코틴성 수용체의 선택적인 활성화/자극이 치료 효과를 나타내는 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물), 예컨대 상기 활성화가 기억 상실, 특히 장기 기억 상실과 같은 신경 증후군과 관련된 증상을 완화시킬 수 있는 환자에서 α -7 니코틴성 수용체를 선택적으로 활성화/자극시키는 방법을 포함한다. 이러한 방법은 유효량의 화학식 I 내지 IV의 화합물을 본원에 개시된 바와 같이 단독으로 또는 제제의 일부로 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에게 투여하는 것을 포함한다.
- <515> 본 발명의 방법 측면에 따라, 질환 상태 (예를 들면, 기억 손상)를 앓고 있는 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에게 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다. 바람직하게는, 질환 상태는 감소된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성과 관련이 있다.
- <516> 본 발명의 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달의 기능이상으로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <517> 본 발명의 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체, 특히 α 7nACh 수용체의 결핍 또는 기능부전으로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <518> 본 발명의 방법 측면에 따라, α 7nACh 수용체를 활성화시키기에 효과적인 양의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 저해된 니코틴성 아세틸콜린 수용체 전달로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <519> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 정신병적 장애, 인지 손상 (예를 들면, 기억 손상) 또는 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <520> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 콜린작용성 시냅스의 손실로부터 초래된 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <521> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 α 7nACh 수용체의 활성화에 의해 신경퇴행성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <522> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 α 7nACh 수용체의 활성화에 의해 유도된 신경독성으로부터 뉴런을 보호하는 방법이 제공된다.
- <523> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 A β 웨티드가 α 7nACh 수용체에 결합하는 것을 억제함으로써 신경퇴행성 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- <524> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 A β 웨티드에 의해 유도된 신경독성으로부터 뉴런을 보호하는 방법이 제공된다.
- <525> 본 발명의 다른 방법 측면에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에서 A β 웨티드에 의해 유도된 콜린작용 기능의 억제를 완화시키는 방법이 제공된다.
- <526> 질환 또는 장애에 효과적인 치료 처방인 치료 화합물을 투여한 대상체 또는 환자는 바람직하게는 인간이나, 임상 시험 또는 스크리닝 또는 실제 실험과 관련된 실험실 동물을 비롯한 임의의 동물일 수 있다. 따라서, 당업자가 용이하게 인식하는 바와 같이, 본 발명의 방법, 화합물 및 조성물은 임의의 동물, 특히 포유동물, 예컨대 인간, 가축 동물, 예컨대 고양이 또는 개 대상체, 농장 동물, 예컨대 소, 말, 염소, 양 및 돼지 대상체 등, 야생 동물 (야생 또는 동물원 내의 동물), 연구 동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 돼지, 개, 고양이

등, 조류 종, 예컨대 닭, 칠면조, 명금 등에게, 즉 수의학적 용도로 투여하기에 특히 적합하다.

<527> 본 발명의 화합물은 니코틴성 α -7 리간드, 바람직하게는 α -7 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 대한 효능제, 특히 부분 효능제이다. 니코틴성 아세틸콜린 활성을 결정하기 위한 분석은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Davies, A.R., et al., Characterisation of the binding of [³H]methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Neuropharmacology, 1999, 38(5): p. 679-90]을 참조한다. α 7nACh 수용체에 대한 효능제로서, 본 화합물은 중추 신경계와 관련된 다양한 질환 및 증상의 예방 및 치료에 유용하다. 니코틴성 아세틸콜린 수용체는 리간드-가스트롤 이온-채널 수용체로, 중앙 이온-전도 공극을 형성하는 5개의 서브유닛 단백질로 구성된다. 현재, 11개의 뉴런 nACh 수용체 서브유닛 (α 2- α 9 및 β 2- β 4)이 공지되어 있다. 또한, 말초 신경계에서 발현되는 5개의 추가의 서브유닛 (α 1, β 1, γ , δ , ϵ)이 있다.

<528> nACh 수용체 서브타입은 동종5량체 또는 이종5량체일 수 있다. 상당한 주목을 받고 있는 서브타입은 5개의 α 7 서브유닛으로부터 형성된 동종5량체 α 7 수용체 서브타입이다. α 7nACh 수용체는 니코틴 (효능제) 및 α -번가로톡신 (길항제)에 대해 높은 친화성을 나타낸다. 연구 결과 α 7nACh 수용체 효능제가 정신 질환, 신경퇴행성 질환 및 인지 손상 등의 치료에 유용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 니코틴은 공지된 효능제이지만, 니코틴보다 독성이 약하거나 보다 적은 부작용을 나타내는 다른 α 7nACh 수용체 효능제, 특히 선택적인 효능제를 개발한 필요가 있다.

<529> 화합물 아나바세인 (즉, 2-(3-파리딜)-3,4,5,6-테트라하이드로페리딘은 특정 해양 벌레 (유혀옹물 벌레(nemertine worm)) 및 개미에서 천연적으로 생성되는 독소이다. 예를 들면, 문헌 [Kem et al., Toxicon, 9:23, 1971]을 참조한다. 아나바세인은 포유동물 니코틴성 수용체의 유력한 활성화제이다. 예를 들면, 문헌 [Kem, Amer. Zoologist, 25, 99, 1985]을 참조한다. 특정 아나바세인 유사체, 예컨대 아나바신 및 DMAB (3-[4-(디메틸아미노)벤질리덴]-3,4,5,6-테트라하이드로-2',3'-바이페리딘)도 또한 공지된 니코틴성 수용체 효능제이다. 예를 들면, US 5,602,257 및 WO 92/15306을 참조한다. GTS-21 및 DMXB로도 알려져 있는 한 가지 특정 아나바세인 유사체인 E-3-[2,4-디메톡시-벤질리덴]-아나바세인 (예를 들면, US 5,741,802 참조)은 집중적으로 연구되고 있는 선택적인 부분 α 7nACh 수용체 효능제이다. 예를 들면, 비정상적인 감각 억제는 정신분열증에서의 감각 프로세싱 결핍이고, GTS-21은 α 7nACh 수용체와의 상호작용을 통해 감각 억제를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌 [Stevens et al., Psychopharmacology, 136: 320-27 (1998)]을 참조한다.

<530> 선택적인 α 7nACh 수용체 효능제로 알려진 다른 화합물은 트로피세트론(Tropisetron), 즉 1 α H,5 α H-트로판-3 α -일 인돌-3-카르복실레이트이다. 문헌 [J.E. Macor et al., The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 319-321]을 참조한다.

<531> 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 제제는 다양한 질환 및 증상, 특히 정신 질환, 콜린작용계의 기능이상과 관련된 신경퇴행성 질환, 및 기억 및/또는 인지 손상의 증상, 예를 들면 정신분열증, 불안증, 조증, 우울증, 조울증 [정신병적 장애의 예], 투렛 증후군(Tourette's syndrome), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease) [신경퇴행성 질환의 예], 인지 장애 (예컨대, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 루이소체(Lewy Body) 치매, 근위축성 측삭 경화증, 기억 손상, 기억 상실, 인지 결핍, 주의력 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애) 등의 치료 및/또는 예방에 유용하며, 니코틴 중독의 치료, 금연 유도, 통증 치료 (즉, 진통 용도), 신경 보호 및 시차로 인한 피로의 치료와 같은 다른 용도도 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, WO 97/30998; WO 99/03850; WO 00/42044; WO 01/36417; 문헌 [Holladay et al., J. Med. Chem., 40:26, 4169-94 (1997)]; [Schmitt et al., Annual Reports Med. Chem., Chapter 5, 41-51 (2000)]; [Stevens et al., Psychopharmacology, (1998) 136: 320-27] 및 [Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, pp. 525-535]을 참조한다.

<532> 따라서, 본 발명에 따라, 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 정신 질환, 콜린작용계의 기능이상과 관련된 신경퇴행성 질환, 및 기억 및/또는 인지 손상 증상, 예를 들면 정신분열증, 불안증, 조증, 우울증, 조울증 [정신병적 장애의 예], 투렛 증후군, 파킨슨병, 헌팅턴병 [신경퇴행성 질환의 예], 및/또는 인지 장애 (예컨대 알츠하이머병, 루이소체 치매, 근위축성 측삭 경화증, 기억 손상, 기억 상실, 인지 결핍, 주의력 결핍, 주의력 결핍 과잉행동 장애)를 앓고 있는 환자, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

<533> 본 발명의 방법 내에 포함되는 신경퇴행성 장애에는 알츠하이머병, 꾹병(Pick's disease), 산재성 루이소체 질

환, 진행성 핵상 마비 (스틸-리차드슨 증후군(Steel-Richardson syndrome)), 전신성 퇴행 (샤이-드래거 증후군 (Shy-Drager syndrome)), 운동 뉴런 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 퇴행성 운동실조, 피질 기저 변성, 팜 (Guam)의 ALS-파킨슨-치매 합병증, 아급성 경화성 전뇌염, 헌팅턴병, 파킨슨병, 시뉴클레이노파씨 (synucleinopathy), 원발성 진행성 실어증, 선조체 흑질변성, 마카도-조셉 병(Machado-Joseph disease)/척수소뇌성 운동실조 제3형, 올리브교소뇌 변성, 길레스 드 라(Gilles De La) 투렛 질환, 연수마비, 가성연수마비, 척수근위축증, 척수구근위축증(케네디병(Kennedy's disease)), 원발성 측삭 경화증, 가족성 연축성 대마비, 웨드니-호프만병(Werdnig-Hoffmann disease), 쿠겔버그-멜렌더병(Kugelberg-Welander disease), 테이-삭스병(Tay-Sach's disease), 샌드호프병(Sandhoff disease), 가족성 연축성 질환, 볼파르트(Wohlfart)-쿠겔버그-멜렌더병, 연축성 하반신마비, 진행성 다초점성 뇌백질병증, 프리온(prion) 질환 (예컨대, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob's disease), 게르스트만-스트뢰우슬러-샤인커병(Gerstmann-Straussler-Scheinker's disease), 쿠루(Kuru) 및 치사성 가족 불면증), 및 대뇌 혀혈 또는 뇌경색 (예컨대, 색전 폐색 및 혈전 폐색) 뿐만 아니라, 임의의 유형의 두개내출혈 (경막외 출혈, 경막하 출혈, 거미막하 출혈 및 뇌내출혈 등 포함) 및 두개내병변 및 척추내병변(타박상, 관통, 절단, 압박 및 열상 등 포함)으로부터 초래된 인한 신경퇴행성 장애의 치료 및/또는 예방이 포함되나 이들로 한정되지는 않는다.

<534> 또한, 본 발명의 화합물과 같은 α 7nACh 수용체 효능제를 사용하여 나이-관련 치매 및 다른 기억 상실 관련 치매 및 증상, 예컨대 나이-관련 기억 상실, 노령화, 혈관 치매, 산재성 백색질 질환(빈스반거병(Binswanger's disease)), 내분비성 또는 대사성 기원의 치매, 두부 외상 및 산재성 뇌 손상의 치매, 권투선수 치매 및 전두엽 치매를 치료할 수 있다. 예를 들면, WO 99/62505를 참조한다. 따라서, 본 발명에 따라, 나이-관련 치매, 및 다른 기억 상실 관련 치매 증상을 앓고 있는 환자, 특히 인간에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

<535> 따라서, 다른 실시양태에 따라, 본 발명은 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 예를 들면 알츠하이머병, 노화에 의한 경미한 인지 손상, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 꽁병, 크로이츠펠트-야콥병, 우울증, 노화, 두부 외상, 뇌출증, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 다발성 경색 치매 및 다른 신경학적 증상 뿐만 아니라 HIV 및 심혈관 질환에 의한 기억 손상을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 포함한다.

<536> 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 및 이로부터 유래된 A β 웨პ티드, 예를 들어 A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ 및 기타 단편은 알츠하이머병의 병리학과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. A β ₁₋₄₂ 웨პ티드는 신경독성과 관련이 있을 뿐만 아니라 콜린작용성 전달물질 기능도 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한, A β 웨პ티드가 α 7nACh 수용체에 결합하는 것으로 결정되었다. 따라서, A β 웨პ티드가 α -7 nAChR에 결합하는 것을 차단하는 제제는 신경퇴행성 질환을 치료하는데 유용하다. 예를 들면, WO 99/62505를 참조한다. 또한, α 7nACh 수용체를 자극하여 A β 웨პ티드와 관련된 세포독성으로부터 뉴런을 보호할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159]을 참조한다.

<537> 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 치료상 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 대상체에게 투여하여 아밀로이드 베타 웨პ티드 (바람직하게는, A β ₁₋₄₂)와 nACh 수용체, 바람직하게는 α 7nACh 수용체, 가장 바람직하게는 인간 α 7nACh 수용체의 결합을 억제하는 것을 포함하는, 알츠하이머 환자에서 치매를 치료 및/또는 예방하는 방법 (뿐만 아니라, 인지 및 언어 결핍, 행위상실증, 우울증, 망상 및 다른 신경정신병적 징후 및 상태, 및 운동이상 및 보행이상 등을 비롯한 알츠하이머병의 다른 임상적 징후의 치료 및/또는 예방 방법)이 제공된다.

<538> 본 발명은 또한 다른 아밀로이드증 질환, 예를 들면 선천성 뇌 혈관병증, 선천성 비신경병증 아밀로이드, 다운 증후군, 매크로글로불린혈증, 속발성 가족성 지중해 열병, 머클-웰스 증후군(Muckle-Wells syndrome), 다발성 골수종, 췌장-관련 및 심장-관련 아밀로이드증, 만성 혈액투석 관절병증 및 핀란드 및 아이오와주 아밀로이드증의 치료 방법을 제공한다.

<539> 또한, 니코틴성 수용체는 알콜 섭취에 대한 신체 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서, α 7nACh 수용체에 대한 효능제는 알코올 금단증의 치료 및 해독 요법에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 알코올 금단증 환자 또는 해독 요법을 받은 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

<540> α 7nACh 수용체 서브타입에 대한 효능제는 또한 뇌출증 및 혀혈과 관련된 손상 및 글루타메이트-유도 홍분 독성으로부터의 신경보호에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 뇌출증 및 혀혈과 관련된 손상 및 글루타메이트-유도 홍분 독성에 대한 신경보호를 제공하기 위한 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른

화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

<541> 상기 언급한 바와 같이, α -7nACh 수용체 서브타입에 대한 효능제는 또한 니코틴 중독의 치료, 금연 유도, 통증 치료, 및 시차로 인한 피로, 비만, 당뇨병 및 염증의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 니코틴 중독, 통증, 시차로 인한 피로, 비만, 당뇨병 및/또는 염증을 앓고 있는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자의 치료 방법, 또는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 금연을 유도하는 방법이 제공된다.

<542> 염증성 반사는 염증 신호에 대한 자율 신경계 반응이다. 염증성 자극을 감지하였을 때, 자율 신경계는 미주 신경을 통해 아세틸콜린을 방출하고 대식세포에서 니코틴성 α -7 수용체를 활성화시켜 반응한다. 이어서, 이들 대식세포는 사이토킨을 방출한다. 상기 경로에서의 기능이상은 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 패혈증을 비롯한 인간 염증성 질환과 관련되어 있다. 대식세포는 니코틴성 α -7 수용체를 발현시키고, 상기 수용체가 콜린작용성 소염 반응을 매개하는 것으로 생각된다. 따라서, 대식세포 상의 α -7nACh 수용체에 대한 친화성을 갖는 화합물은 류마티스성 관절염, 당뇨병 및 패혈증을 비롯한 인간 염증성 질환에 유용할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257(2), 156-66]을 참조한다.

<543> 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 류마티스성 관절염, 당뇨병 또는 패혈증 등과 같은 염증성 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물)에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

<544> 또한, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 표지된 유도체 (예를 들면, C¹¹ 또는 F¹⁸ 표지된 유도체)는 α -7nACh 수용체에 대해 친화성을 갖기 때문에, 예를 들면 뇌내 수용체의 신경영상화에 사용될 수 있다. 따라서, 이러한 표지된 제제를 사용하여, 수용체를 예를 들면 PET 영상화에 의해 생체내에서 영상화시킬 수 있다.

<545> 기억 손상의 증상은 새로운 정보를 학습하는 능력의 손상 및/또는 사전에 학습된 정보의 회상 능력의 결핍으로 증명된다. 기억 손상은 치매의 일차적 징후로, 또한 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 광범위 알츠하이머병, HIV, 심혈관 질환 및 두부 외상 뿐만 아니라 나이-관련 인지 감퇴와 같은 질환들과 관련된 징후일 수 있다.

<546> 따라서, 본 발명의 실시양태에 따라, 예를 들면 경미한 인지 손상 (MCI), 혈관 치매 (VaD), 나이-관련 인지 감퇴 (AACD), 심장질개술, 심장마비 및/또는 전신마취와 관련된 건망증, 마취제로의 조기 노출로 인한 기억 결핍, 수면 부족-유도된 인지 손상, 만성 피로 증후군, 기면증, AIDS-관련 치매, 간질-관련 인지 손상, 다운 증후군, 알코올 중독 관련 치매, 약물/물질-유도된 기억 손상, 권투선수 치매 (권투선수 증후군) 및 동물 치매 (예를 들면, 개, 고양이, 말 등)를 앓고 있는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 IV에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

<547> 본 발명의 화합물의 투여량은 여러 고려 사항 중에서 치료되는 특정 증후군, 징후의 중증도, 투여 경로, 투여 간격의 주기, 사용되는 특정 화합물, 효능, 독성 프로파일, 화합물의 약동학적 프로파일 및 임의의 유해한 부작용의 존재를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라진다.

<548> 본 발명의 화합물은 상기 언급된 공지된 α -7 니코틴성 수용체 효능제 화합물과 같은 α -7 니코틴성 수용체 효능제에 통상적인 투여량 수준으로 환자 (예를 들면, 포유동물, 특히 인간)에게 투여할 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 예를 들면 0.0001 내지 10 mg/kg/일, 예를 들면 0.01 내지 10 mg/kg/일의 투여량 수준에서 단일 또는 다중 투여량으로 경구 투여될 수 있다. 단위 투여량 형태는, 예를 들면 1 내지 200 mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 화합물은 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다.

<549> 본 발명의 절차를 수행함에 있어, 특정 완충액, 배지, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 언급은 물론 이들을 한정하고자 하는 것이 아니며, 당업자가 논의되고 있는 특정 내용에서 관심이 있거나 가치가 있는 것으로 여기는 모든 관련 물질을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면, 한 가지 완충 시스템 또는 배양 배지를 다른 것으로 대체하여 동일하지는 않지만 여전히 유사한 결과를 달성할 수도 있다. 당업자는 본원에 개시된 방법 및 절차를 이용하는데 있어 과도한 실험없이도 이들의 목적을 최적으로 제공하도록 대체될 수 있는 시스템 및 방법들에 대한 지식을 충분히 가지고 있을 것이다.

<550> 이제, 본 발명을 하기 비-제한적 실시예로 보다 상세하게 기재할 것이다. 이들 실시예의 개시내용을 적용함에 있어, 본 발명에 따라 개시된 방법의 다른 여러 실시양태들도 그 자체로 당연히 당업자에게 제안될 것임을 분명하게 명심해야 한다.

- <551> 상기 및 하기 실시예에서, 모든 온도는 비보정된 상태로 섭씨 온도로 기재되어 있으며, 달리 지시되지 않는 한, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이다.
- <552> 상기 및 하기에 인용되는 모든 출원, 특히 및 공개공보의 전체 개시내용은 그 거명을 통해 본원에 참고로 포함된다.
- <553> 다음과 같은 절차 및 아래 기재된 추가의 절차를 이용하여, 하기 화합물을 제조하였다. 관련 화합물의 합성은 또한 미국 특허 출원 제11/089,533호 및 동 제10/669,645호 (이들의 전문은 상기 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

실 시 예

- <554> 모든 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 브루커 인스트루먼트(Bruker Instruments) NMR 상에서 300 MHz에서 기록하였다. 커플링 상수 (J)는 헤르츠 (Hz)로 나타내고, 피크는 TMS (δ 0.00 ppm)에 대해 나열하였다. 마이크로파 반응은 퍼스널 케미스트리 옵티마이저(Personal Chemistry Optimizer; 상표명) 마이크로파 반응기를 이용하여 2.5 mL 또는 5 mL 퍼스널 케미스트리 마이크로파 반응기 바이알에서 수행하였다. 모든 반응은 달리 언급되지 않는 한 고정된 보류 시간 ON으로 600초 동안 200 °C에서 수행하였다. 술폰산 이온 교환 수지 (SCX)는 베리언 테크놀로지스(Varian Technologies)로부터 구입하였다. 분석용 HPLC는 4.6 mm×100 mm 엑스테라(Xterra) RP₁₈ 3.5 μ 컬럼 상에서 20/80 → 80/20 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배를 이용하여 6분 동안 수행하였다. 화합물 57의 경우, 5/95 → 60/40 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배가 이용되었다. 화합물 116 내지 130의 경우, 8분 동안 10/90 → 80/20 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배가 이용되었다.
- <555> 정제용 HPLC는 30 mm×100 mm 엑스테라 프렙(Xterra Prep) RP₁₈ 5 μ 컬럼 상에서 (i) 20/80 → 80/20 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배 (8분) (화합물 1 내지 50, 54 내지 57, 59, 60, 63 내지 77, 79 내지 131 및 149 내지 185), (ii) 5/95 → 95/5 아세토니트릴 (0.05% 트리플루오로아세트산)/물 (0.05% 트리플루오로아세트산)의 구배 (30분) (화합물 51 내지 53), (iii) 10/90 → 60/40 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배 (8분) (화합물 58, 61, 62, 78, 및 132 내지 137), (iv) 5/95 → 60/40 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배 (8분) (화합물 186 내지 190), 또는 (v) 10/90 → 80/20 아세토니트릴 (0.1% 포름산)/물 (0.1% 포름산)의 구배 (8분) (화합물 138 내지 148)를 이용하여 수행하였다.

산 제조

- <557> 하기 절차 (1 내지 29)는 상업적으로 입수가능하지 않은 인다졸, 벤즈이속사졸 및 벤즈이소티아졸 산 및 에스테르의 제조에 대해 상세하게 기재하고 있다.

절차 1

- <559> 절차 1은 상응하는 티오페놀로부터 치환된 벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

- <560> 에테르 (20 mL) 중 3-메톡시티오페놀 (26.7 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (43 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 1.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 염화알루미늄 (32.0 mmol)으로 나누어 처리하였다. 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 빙수에 부었다. 유기층을 분리하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (4/1 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 6-메톡시-1-벤조티오펜-2,3-디온을 오렌지색 고체로 수득하였다 (47% 수율).

- <561> 수산화암모늄의 30% 수용액 (2.0 mL) 중 디온 (0.44 mmol)의 혼합물에 35% 과산화수소 수용액 (0.2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 유지시켰다. 침전된 분홍색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 아미드를 수득하였다 (42% 수율).

- <562> 메탄올 (100 mL) 중 아미드 (5.46 mmol)의 용액에 10N 수산화나트륨 (12 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진한 염산을 서서히 첨가하여 pH 2 미만으로 산성화시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (2×)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (300/50/1 디클로로메탄/메탄올/포름산)에 의해 정제하여 산 (89%)을 분홍색 고체로 수득하였다.

- <563> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:
- <564> 6-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <565> 5-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <566> 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <567> 7-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <568> 에탄올 및 황산을 사용하여 산으로부터 하기 에스테르를 제조하였다:
- <569> 에틸 6-브로모벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <570> 에틸 6-메톡시벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <571> tert-부틸 5-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <572> 하기 절차를 이용하여 벤즈이소티아졸 tert-부틸 에스테르를 제조하였다:
- <573> 디-tert-부틸디카르보네이트 (128 mmol)를 tert-부틸 알코올 (40.0 mL) 및 테트라하يد로푸란 (40.0 mL) 중 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산 (46.5 mmol) 및 4-디메틸아미노페리딘 (4.26 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 65 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이산화탄소가 격렬하게 방출되었으며, 절차 진정되어 혼합물이 균일하게 되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 디클로로메탄 용액을 실리카 젤 (약 50 g)을 통해 여과하고, 용출액을 농축시켜 에스테르 생성물을 수득하였다 (99% 수율).
- <574> 이 방법을 이용하여 하기 에스테르를 제조하였다:
- <575> tert-부틸 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <576> 절차 2
- <577> 절차 2는 아닐린으로부터 이사틴을 제조하는 방법 및 상기 이사틴을 상응하는 인다졸-3-카르복실산으로 전환시키는 방법을 제공한다.
- <578> 6N 염산 (106 mL) 중 치환된 아닐린 (565 mL)의 용액을 물 (1.4 L) 중 2,2,2-트리클로로-1-에톡시에탄올 (678 mL) 및 황산나트륨 (3.15 mol)의 혼탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 물 (650 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.08 mol)의 용액을 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 아미드를 수득하였다 (91% 수율).
- <579> 아미드를 황산 (1.9 L)에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음 (7 kg)에 조심스럽게 부었다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 이사틴을 수득하였다 (61% 수율).
- <580> 치환된 이사틴을 상응하는 인다졸-3-카르복실산으로 전환시키는 방법은 본질적으로 인다졸-3-카르복실산에 대해 기재된 방법과 동일하다 (문헌 [Snyder, H.R., et. al. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009]). 치환된 이사틴 (22.1 mmol)을 1N 수산화나트륨 (24 mL)으로 희석하고, 50 °C에서 30분 동안 가열하였다. 버건디(burgundy) 용액을 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 (5.5 mL) 중 아질산나트륨 (22.0 mmol)의 0 °C 용액으로 처리하였다. 이 용액을 0 °C에서 물 (45 mL) 중 황산 (2.3 mL)의 격렬하게 교반된 용액의 표면 아래로 넣은 피펫을 통해 첨가하였다. 첨가하는데 15분이 소요되었으며, 반응물을 30분 동안 더 유지시켰다. 진한 염산 (20 mL) 중 염화주석(II) 2수화물 (52.7 mmol)의 차가운 (0 °C) 용액을 10분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 60분 동안 유지시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 정량적 질량 균형을 이루었다. 이 물질은 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하기에 충분한 순도를 갖는다 (¹H NMR 및 LC/MS). 별법으로, 산을 아세트산으로부터 재결정화시켜 순수한 물질을 수득하였다.
- <581> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:
- <582> 6-브로모-1H-인다졸-3-산.
- <583> 5-메톡시-1H-인다졸-3-산.

<584> 6-메톡시-1H-인다졸-3-산.

<585> 절차 3

<586> 절차 3은 케톤으로 인다졸 아릴리튬을 포획하고, 3-아미노퀴누클리딘과 커플링시켜 헤테로시클릭 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<587> tert-부틸 6-브로모인다졸-3-카르복실레이트를 산으로부터, 2-배 과량의 디-tert-부틸디카르보네이트와 반응시킨 후에 수산화나트륨으로 처리하여 제조하였다. 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일 분산액) (4.8 mmol)의 혼탁액에 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 tert-부틸 6-브로모인다졸-3-카르복실레이트 (4.0 mmol)의 용액을 0 °C에서 서서히 첨가하였다. 0 °C에서 0.5시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고, 웬탄 중 tert-부틸리튬의 1.7M 용액 (5.1 mmol)을 첨가하였다. -78 °C에서 0.5 시간 후에, 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 테트라히드로피란-4-온 (5 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 1시간 동안 교반하고, 0 °C로 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 6-(4-히드록시테트라히드로피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (68%)를 무색 고체로 수득하였다.

<588> 6-(4-히드록시테트라히드로피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.86 mmol)를 트리플루오로아세트산 (3 mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하여 6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (76%)을 수득하였다. 상기 산을 절차 A에 따라 퀴누클리딘 아민과 커플링시켰다.

<589> 6-(4-히드록시테트라히드로피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 mmol)를 트리플루오로아세트산 (5 mL), 트리에틸실란 (2 mL) 및 디클로로메탄 (3 mL)에 녹이고, 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하여 6-(테트라히드로피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (60%)을 황갈색 고체로 수득하였다.

<590> 이 방법을 이용하여 하기 산 및 에스테르를 제조하였다:

<591> 5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<592> 6-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<593> tert-부틸 6-포르밀-1H-인다졸-3-카르복실산.

<594> tert-부틸 6-포르밀-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<595> 절차 4

<596> 절차 4는 상응하는 인다졸 에스테르로부터 N-1-알킬화된 인다졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<597> 아세토니트릴 (15 mL) 중 에틸 5-메톡시인다졸-3-카르복실레이트 (1.50 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (5.99 mmol) 및 메틸 요오다이드 (3.00 mol)를 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 4시간 동안 가열하고, 상온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 → 80/20 헥산/에틸 아세테이트의 구배를 이용함)에 의해 정제하여 2-치환된 인다졸 (17%) 및 1-치환된 인다졸 (44%)을 수득하였다. 1-치환된 인다졸 (61 mg, 0.26 mmol)을 에탄올 (5.0 mL)에 혼탁시키고, 가온하여 용해되기 쉽게 하였다. 물 중 수산화나트륨의 5.0M 용액의 분취액 (2.00 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 6.0 N 염산으로 산성화시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3× 50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 산을 수득하였다 (95% 수율).

<598> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<599> 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복실산.

<600> 6-브로모-1-에틸-1H-인다졸-3-카르복실산.

<601> 1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실산.

<602>

절차 5

절차는 5는 3-브로모-4-니트로페놀로부터 5-디플루오로메톡시인다졸-3-산을 제조하는 방법을 제공한다.

3-브로모-4-니트로페놀 (10.0 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 수산화나트륨 (29.0 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 혼탁액을 실온에서 15분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 에틸 클로로디플루오로아세테이트 (20.0 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 빙수 (200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 디플루오로메틸 에테르를 황색 오일로 수득하였다 (75% 수율).

디에틸 말로네이트 (328 mmol)를 디메틸су폭시드 (40 mL) 중 수소화나트륨 (328 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 60 °C로 가온하고, 0.5시간 동안 유지시켰다. 디메틸су폭시드 (80 mL) 중 디플루오로메틸 에테르 (149 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 용액을 빙수에 붓고, 수성층을 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 조 디에스테르를 오일로 수득하였다 (112% 수율). 디에스테르 (167 mmol), 수산화나트륨 (500 mmol) 및 물 (335 mL)을 합하고, 60 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성층을 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 세척하였다. 진한 염산을 사용하여 수성층의 pH를 조심스럽게 1로 조정하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼탁액을 5 °C로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 산을 수득하였다 (61% 수율).

아세틸 클로라이드 (203 mmol)를 에탄올 (300 mL)에 0 °C에서 적가하였다. 0.5시간 후에, 산 (101 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)과 포화 중탄산나트륨 (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×200 mL)으로 더 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 에스테르를 갈색 오일로 수득하였다 (60% 수율).

에스테르 (60.4 mmol)를 에탄올 (103 mL)에 용해시키고, 물 (71 mL)로 희석하고, 염화암모늄 (243 mmol) 및 철 분말 (301 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 10분 동안 가열하고, 혼탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 에탄올로 3회 세척하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 2N 염산에 혼탁시키고, 0.5시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 세척하고, 5M 수산화나트륨을 사용하여 pH를 9 내지 10으로 조정하였다. 수성층을 클로로포름 (3×100 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시켰다. 아세트산 무수물 (392 mmol), 아질산 이소아밀 (291 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (51.0 mmol)를 유기층에 첨가하고, 혼탁액을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (50 mL)과 디클로로메탄 (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×100 mL)으로 더 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 N-아세틸인다졸 에스테르를 갈색 오일로 수득하였다 (79% 수율).

에스테르 (63.8 mmol), 수산화나트륨 (193 mmol) 및 물 (65 mL)을 합하고, 반응물을 60 °C에서 24시간 동안 유지시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 수성층을 디클로로메탄 (3×50 mL)으로 세척하였다. 수성층을 진한 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 디클로로메탄으로 세척하고, 건조시켜 산을 수득하였다 (27% 수율).

<609> 이 방법에 따라 하기 산을 제조하였다:

<610> 5-(디플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복실산.

절차 6

절차 6은 4-니트로페놀로부터 6-디플루오로메톡시인다졸-3-산을 제조하는 방법을 제공한다.

4-니트로페놀 (162 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 수산화나트륨 (485 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 혼탁액을 15분 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 에틸 클로로디플루오로아세테이트 (329 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 빙수 (200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 디플루오로메틸 에테르를 황색 오일로 수득하였다 (59% 수율).

<614> 니트로 에테르 (149 mmol)를 에탄올 (37.5 mL)에 용해시키고, 물 (25 mL)로 희석하고, 염화암모늄 (84.7 mmol) 및 철 분말 (105 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 가열하고, 혼탁액을 셀라이트를

통해 여과하였다. 여과 케이크를 에탄올로 3회 세척하고, 합한 여액을 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 5M 수산화나트륨을 사용하여 pH를 9 내지 10으로 조정하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 황색 오일로 농축시켰다. 오일을 아세트산 무수물 (23.5 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 고체 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 아세트아미드를 밝은 황색 고체로 수득하였다 (62% 수율).

<615> 아세트산 무수물 (19.6 mmol)을 클로로포름 (20 mL) 중 아세트아미드 (13.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도로 가온하였다. 발연 질산 (16.0 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 유지시켰다. 냉각시킨 용액을 물 (20 mL)로 희석하고, 수성층을 디클로로메탄 (3×10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 니트로-아미드를 수득하였다 (83% 수율).

<616> 아미드 (11.0 mmol), 수산화나트륨 (43.8 mmol) 및 물 (10 mL)을 합하고, 반응 혼합물을 60°C 에서 1.5시간 동안 유지시키고, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 아닐린을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (98% 수율).

<617> 아닐린 (15.7 mmol)을 40% 브롬화수소산 (14.3 g) 및 물 (10 mL)과 혼합하고, 아닐린을 완전하게 용해시키기 위해 반응 혼합물을 80 내지 90°C 로 가온하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 물 (5.3 mL) 중 아질산나트륨 (23.2 mmol)의 용액을 15분 동안 첨가하였다. 용액을 0 내지 5°C 에서 40분 동안 유지시키고, 여과하였다. 브롬화구리(I) (18.8 mmol)를 40% 브롬화수소산 (21 mL)에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. 디아조 염의 용액을 구리 용액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 0 내지 10°C 에서 30분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 60°C 에서 30분 동안 가열한 후에 100°C 에서 10분 동안 가열하여 반응을 완료시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (3×40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 1M 수산화나트륨, 물, 1N 염산 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 니트로 브로마이드를 밝은 황색 고체로 수득하였다 (76% 수율).

<618> 디에틸 말로네이트 (25.7 mmol)를 디메틸су폭시드 (5 mL) 중 수소화나트륨 (25.8 mmol)의 혼탁액에 0°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 60°C 로 가온하고, 30분 동안 유지시켰다. 디메틸су폭시드 (7 mL) 중 니트로 브로마이드 (11.7 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 100°C 에서 5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 용액을 빙수에 붓고, 수성층을 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 조 디에스테르를 오일로 수득하였다. 디에스테르 (11.7 mmol), 수산화나트륨 (35 mmol) 및 물 (20 mL)을 합하고, 60°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성층을 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 세척하였다. 진한 염산을 사용하여 수성층의 pH를 조심스럽게 1로 조정하고, 반응 혼합물을 60°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 혼탁액을 0°C 로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 산을 수득하였다 (64% 수율).

<619> 아세틸 클로라이드 (15.3 mmol)를 에탄올 (50 mL)에 0°C 에서 적가하였다. 30분 후에, 산 (7.69 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (20 mL)과 포화 중탄산나트륨 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×20 mL)으로 더 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 에스테르를 갈색 오일로 수득하였다 (94% 수율).

<620> 아세트산 무수물 (6.0 mL)을 에스테르 (3.64 mmol) 및 아세트산 (7.0 mL) 혼탁액에 0°C 에서 첨가하였다. 아연 분진 (14.6 mmol)을 15분 동안 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 30분 동안 유지시킨 후에 실온에서 1.5시간 동안 유지시켰다. 추가의 아연 분말 (6.15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 유지시켰다. 혼탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (10 mL)과 에틸 아세테이트 (20 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 더 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 아세트아미드를 갈색 오일로 수득하였다 (92% 수율).

<621> 아세트산 무수물 (13.7 mmol), 아질산 이소아밀 (13.7 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (2.04 mmol)를 클로로포름 (20 mL) 중 아세트아미드 (3.92 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼탁액을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (10 mL)과 디클로로메탄 (20 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄 (2×20 mL)으로 더 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 조 N-아세틸인디졸 에스테르를 갈색 오일로 수득하였다.

<622> 에스테르 (3.36 mmol), 수산화나트륨 (10 mmol) 및 물 (5 mL)을 합하고, 반응물을 60°C 에서 24시간 동안 유지

시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 수성충을 디클로로메탄 (3×30 mL)으로 세척하였다. 수성충을 진한 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 및 디클로로메탄으로 세척하고, 건조시켜 산을 수득하였다 (26% 수율).

<623> 이 방법에 따라 하기 산을 제조하였다:

<624> 6-(디플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복실산.

절차 7

<626> 절차 7은 브롬화된 벤즈이소티아졸-3-카르복실산 에스테르 및 브롬화된 인다졸-3-카르복실산 에스테르 및 그리냐르 시약을 커플링시켜 헤테로방향족-치환된 산을 형성하는 방법을 제공한다.

<627> 테트라히드로푸란 중 그리냐르 시약 (75.0 mmol)의 0.5M 용액을 테트라히드로푸란 (150 mL)으로 희석하고, 5 °C로 냉각시키고, 고체 염화아연 (165 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 브롬화된 에스테르 (28.2 mmol) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.64 mmol)을 첨가하였다. 혼탁액을 65 °C에서 16시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트 (3×250 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 ($100/0 \rightarrow 97/3$ 클로로포름/메탄올의 구배를 이용함)에 의해 정제하여 에스테르를 수득하였다 (80% 수율). 에스테르를 메탄올 (100 mL)에 혼탁시키고, 8M 수산화나트륨 (30 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 진한 염산을 서서히 첨가하여 pH 2 미만으로 산성화시켰다. 수성충을 농축시키고, 잔류물을 물로 분쇄하였다. 생성된 고체를 물로부터 재결정화시켜 산을 수득하였다 (81% 수율).

<628> 티아졸의 그리냐르 시약은 상업적으로 입수가능하다. 별법으로, 아릴리튬 및 상응하는 아릴아연 시약을 문헌 [Reeder, M.R.; et. al., Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696]에 개략된 절차에 따라 제조할 수 있다. 옥사졸의 아연 시약을 상기 절차에 따라 제조하였다.

<629> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<630> 6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<631> 6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<632> 1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

절차 8

<634> 절차 8은 알킬화 조건을 이용하여 상응하는 인다졸 에스테르로부터 N-메톡시에톡시메틸 및 N-트리메틸실릴에톡시메틸 보호된 인다졸 산 및 에스테르를 제조하는 방법을 제공한다.

<635> N(1)-알킬화를 위한 대표적 절차: 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 에틸 5-(벤질옥시)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (2.70 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (54.0 mL) 중 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일 분산액, 8.1 mmol)의 0 °C 혼탁액에 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 1시간 동안 유지시켰다. [β -(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드 (3.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하고, 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 ($95/5 \rightarrow 85/15$ 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 보호된 인다졸을 수득하였다 (89% 수율).

<636> N(2)-알킬화를 위한 대표적 절차: 2-메톡시에톡시 메틸 클로라이드 (48.0 mmol)를 염화메틸렌 (80.0 mL) 중 에틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (40.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (80.0 mmol)의 혼탁액에서 서서히 첨가하였다. 반응물이 균질해졌으며, 4시간 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배하였다. 충을 분리하고, 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 N(2)-위치이성질체 및 N(1)-위치이성질체의 2/1 혼합물서의 충분히 순수한 생성물 (89%)을 황색 오일로 수득하였다.

<637> 5.0M의 수산화나트륨 (52 mL)을 에틸 6-브로모-1-[$(2\text{-메톡시에톡시})\text{메틸}$]-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (18.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 용액을 물 (50 mL)로 희석하고, 6.0N 염산으로 산성화시켰다. 슬러리를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하고, 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조

(황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 툴루엔으로부터 재결정화시켜 무색 고체 (82%)를 위치이성질체 혼합물로 수득하였다.

<638> 이 방법을 이용하여 하기 에스테르 및 산을 제조하였다:

<639> 6-브로모-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실산.

<640> 에틸 6-브로모-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<641> 에틸 6-벤질옥시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<642> 6-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<643> 에틸 6-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<644> 5-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<645> 6-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<646> 5-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<647> 에틸 6-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<648> 에틸 5-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

<649> 에틸 5-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.

절차 9

<651> 절차 9는 미쓰노부 조건을 이용하여 상응하는 벤질옥시 인다졸 에스테르로부터 알콕시 인다졸 산을 제조하는 방법을 제공한다.

<652> 에틸 6-벤질옥시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (9.38 mmol)를 에탄올 (66.7 mL) 중 탄소상 10% 팔라듐 (249 mg)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응물을 수소 대기 (50 psi)하에 4.0시간 동안 진탕시켰다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 페놀을 백색 고체로 수득하였다 (87% 수율).

<653> 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.841 mmol)를 테트라히드로푸란 (4.6 mL) 중 에틸 6-히드록시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (0.765 mmol), 1-메틸-3-페롤리디놀 (0.917 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.15 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 16시간 동안 유지시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (100/0 → 90/10 에틸 아세테이트/[70/30/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민])에 의해 정제하여 에테르 생성물을 수득하였다 (28% 수율). 에스테르를 비누화시켜 산을 수득하였으며, 이를 절차 C를 이용하여 바이시클로염기에 커플링시켰다.

<654> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<655> 에틸 6-히드록시-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<656> 1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-6-[(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복실산.

<657> 1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-6-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<658> 1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-6-(테트라히드로-2H-페란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<659> 6-[(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<660> 6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

절차 10

<662> 절차 10은 4-메톡시아닐린으로부터 4-메톡시인다졸 산을 제조하는 방법을 제공한다.

<663> 아세트산 (244 mL) 중 4-메톡시아닐린 (1.63 mol)의 용액을 아세트산 무수물 (244 mL) 및 아연 분말 (30.8 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 가열하였다. 혼탁액을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, 용액의 pH를 10% 수산화나트륨을 사용하여 8로 조정하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (1 L)로 세척하고, 건조시켜 아세트아미드를 보라색 고체로 수득하였다 (94% 수율).

- <664> 진한 질산 (210 mL)을 디클로로메탄 (1.5 L) 중 아세트아미드 (1.52 mol)의 용액에 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (1.0 L), 포화 탄산나트륨 (1.0 L) 및 물 (1.0 L)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 니트로아세트아미드를 오렌지색 고체로 수득하였다 (83% 수율).
- <665> 물 (1.27 L) 중 니트로아세트아미드 (1.27 mol)의 용액을 수산화나트륨 (5.07 mol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 니트로아닐린을 오렌지색 고체로 수득하였다 (85% 수율).
- <666> 물 (250 mL) 중 아질산나트륨 (1.48 mol)의 용액을 브롬화수소산 (4.87 mol) 중 니트로아닐린 (1.08 mol)의 차가운 (0 내지 5 °C) 용액 (반응 혼합물을 90 °C에서 2시간 동안 가열하여 제조함)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 유지시키고, 여과하였다. 여액을 브롬화수소산 (640 mL) 중 브롬화구리(I) (1.81 mol)의 차가운 (0 내지 5 °C) 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 60 °C로 가온하고, 30분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가온하고, 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (2 L)로 희석하고, 디클로로메탄 (3×1 L)으로 추출하였다. 합한 유기층을 10% 수산화나트륨 (1.0 L), 물 (2.0 L), 10% 염산 (1.6 L) 및 물 (2.0 L)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에탄올로부터 재결정화시켜 브로마이드를 황색 고체로 수득하였다 (50% 수율).
- <667> 철 분말 (1.08 mol) 및 염화암모늄 (862 mmol)을 에탄올 (200 mL) 및 물 (140 mL) 중 브로마이드 (216 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 혼탁액을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시켜 브로모아닐린을 황색 액체로 수득하였다 (96% 수율).
- <668> 50% 염산 (40 mL) 중 브로모아닐린 (208 mmol)의 용액을 물 (450 mL) 중 트리클로로아세트알테히드 수화물 (312 mmol) 및 황산나트륨 (967 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 물 (240 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (793 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 수성층을 따라내고, 잔류 적색 오일 (방치시 고체화됨)을 크로마토그래피 (6/6/1 석유 에테르/디클로로메탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 α-옥심 아미드를 밝은 황색 고체로 수득하였다 (29% 수율).
- <669> α-옥심 아미드 (58.6 mmol)를 따뜻한 (40 °C) 90% 황산 (16 mL)에 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수에 부었다. 침전된 오렌지색 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (15/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 이사틴을 황색 고체로 수득하였다 (57% 수율).
- <670> 이사틴 (20.7 mmol)을 1M 수산화나트륨 (23 mL)과 혼합하고, 반응 혼합물을 30 내지 40 °C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 (5.1 mL) 중 아질산나트륨 (20.7 mmol)의 용액으로 처리하고, 20분 동안 유지시켰다. 이 용액을 물 (43.3 mL) 중 진한 황산 (2.24 mL)의 차가운 (0 내지 5 °C) 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 유지시켰다. 진한 염산 (19.6 mL) 중 염화주석(II) (50.5 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 0 내지 5 °C에서 1시간 동안 유지시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 인다졸 산을 황색 고체 (100% 질량%)로 수득하였다.
- <671> 아세틸클로라이드 (18 mL)를 메탄올 (180 mL)에 0 °C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 인다졸 산 (21.8 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 농축 건조시키고, 잔류물을 물에 혼탁시키고, 포화 탄산수소나트륨을 사용하여 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (2/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 인다졸 에스테르를 황색 고체로 수득하였다 (5% 수율 (2 단계)).
- <672> 인다졸 에스테르 (1.02 mmol)를 수소 기체 대기하에 30분 동안 실온에서 탄소상 10% 팔라듐 (30 mg) 및 메탄올 (20 mL)과 합하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용출액을 농축시켜 탈-브롬화된 인다졸 에스테르를 오렌지색 고체로 수득하였다 (24% 수율).
- <673> 1M 수산화나트륨 (1.5 mL)을 메탄올 (3.0 mL) 중 탈-브롬화된 인다졸 에스테르 (0.243 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, pH를 1 내지 2로 조정하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 인다졸 산을 황색 고체로 수득하였다 (100% 수율).

- <674> 이 절차를 이용하여 하기 산을 제조하였다:
- <675> 4-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <676> 절차 11
- <677> 절차 11은 상응하는 브로모 니트로벤젠으로부터 벤질옥시-치환된 인다졸-3-카르복실산 및 에스테르를 제조하는 방법을 제공한다.
- <678> 아세트산 무수물 (34 mL) 및 아연 분진 (4.59 mmol)을 빙초산 (34 mL) 중 4-메톡시니트로벤젠 (230 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (340 mL)에 붓고, 10% 수산화나트륨을 사용하여 용액의 pH를 8로 조정하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시켜 아세트아미드를 수득하였다 (88% 수율).
- <679> 65% 질산 (22 mL)을 디클로로메탄 (200 mL) 중 아세트아미드 (200 mmol)의 용액에 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지시키고, 환류 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL), 포화 탄산나트륨 용액 (100 mL) 및 물 (200 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘) 시키고, 농축시켜 니트로 아세트아미드 (90%)를 황색 고체로 수득하였다.
- <680> 니트로아세트아미드 (180 mmol)를 4M 수산화나트륨 (180 mL)에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 유지시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 니트로아닐린을 적색 고체로 수득하였다 (70% 수율).
- <681> 물 (28 mL) 중 아질산나트륨 (11.8 g)의 용액을 40% 브롬화수소산 (110 g) 중 니트로아닐린 (125 mmol)의 용액에 10 °C에서 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 10 °C에서 40분 동안 유지시키고, 여과하였다. 여액을 브롬화수소산 (74 mL) 중 브롬화구리(I) (209 mmol)의 0 °C 보라색 용액에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 30분 동안 유지시키고, 60 °C에서 0.5시간 동안 유지시키고, 환류 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (2.0 L)과 디클로로메탄 (600 mL) 사이에 분배하고, 수성층을 디클로로메탄 (300 mL)으로 더 추출하였다. 합한 유기층을 10% 수산화나트륨 (200 mL), 물 (600 mL), 10% 염산 (300 mL) 및 물 (600 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘) 시키고, 농축시켜 니트로브로마이드를 황색 오일로 수득하였다 (83% 수율).
- <682> 디클로로메탄 (200 mL) 중 삼브롬화붕소 (250 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (250 mL) 중 니트로브로마이드 (100 mmol)의 용액에 1시간에 걸쳐 -78 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 (300 mL)로 켄칭하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2×300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 (2×300 mL)으로 세척하고, 건조 (황산마그네슘) 시키고, 농축시켜 니트로페놀을 갈색 결정질 고체로 수득하였다 (87% 수율).
- <683> 벤질 브로마이드 (131 mmol) 및 탄산칼륨 (130 mmol)을 2/1 아세토니트릴/아세톤 (840 mL) 중 니트로페놀 (87.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 17시간 동안 가열하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (756 mL)에 혼탁시키고, 여과하고, 유기층을 물 (567 mL), 1M 염산 (2×567 mL) 및 염수 (567 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조 (황산마그네슘) 시키고, 농축시켜 벤질 에테르를 수득하였다 (78% 수율).
- <684> 디에틸 말로네이트 (890 mmol)를 디메틸су濩시드 (100 mL) 중 수소화나트륨 (520 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 벤질 에테르 (44.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (3×70 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘) 시키고, 농축시켜 디에틸말로네이트 첨가 생성물을 수득하였다. 디에틸말로네이트 첨가 생성물을 수산화나트륨의 4M 용액 (100 mL)으로 희석하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 용액을 디클로로메탄 (3×50 mL)으로 추출하고, 수성층을 진한 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘) 시키고, 농축시켜 페닐아세트산을 고체로 수득하였다 (78% 수율).
- <685> 페닐아세트산 (350 mmol)을 에탄올성 염산 [아세틸 클로라이드 (5 mL)를 에탄올 (100 mL)에 첨가함]의 신선하게 제조된 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (200 mL)과 에틸 아세테이트 (150 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘) 시키고, 여과하고, 농축시켜 에스테르를

수득하였다 (77% 수율).

<686> 니트로 에스테르 (27.0 mmol)를 아세트산 (60 mL) 및 아세트산 무수물 (44 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 아연 분진 (153 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 유지시켰다. 추가량의 아연 분진 (2×45.9 mmol)을 3시간 과정 동안 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에탄올 (100 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 농축시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 여과하고, 농축시켜 아세트아미드를 수득하였다 (82% 수율).

<687> 아질산 이소아밀 (47.2 g)을 클로로포름 (80 mL) 및 아세트산 무수물 (45 mL) 중 아세트아미드 (21.0 mmol)의 용액에 30분에 걸쳐 적가하였다. 고체 칼륨 아세테이트 (7.13 mmol)를 여러 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (2×80 mL) 및 염수 (80 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 아세틸화된 인다졸 에스테르를 수득하였다 (68% 수율).

<688> 아세틸화된 인다졸 에스테르 (15.0 mmol)를 2M 수산화나트륨 (35 mL)에 혼탁시키고, 반응 혼합물을 60 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 진한 염산을 사용하여 용액의 pH를 1 내지 2로 조정하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산을 황색 고체로 수득하였다 (28% 수율).

<689> 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산 (1.85 mmol)을 에탄올성 염산의 신선하게 제조된 용액 [에탄올 (20 mL) 및 아세틸 클로라이드 (5 mL)로부터 제조함]에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 25시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (20 mL)과 에틸 아세테이트 (20 mL) 사이에 분배하고, 충을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (300/1 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (36.4 % 수율). 별법으로, 에스테르는 아세틸화된 인다졸 에스테르로부터 아세틸화된 물질을 메탄올 중 2M 암모니아에서 30분 동안 정치시켜 수득할 수 있다.

<690> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산.

<692> 5-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실산 (4-벤질옥시-2-브로모니트로벤젠으로부터 수득함: 문헌 [Parker, K.A.; Mindt, T.L. Org. Lett., 2002, 4, 4265] 참조).

<693> 에틸 6-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

<694> 에틸 5-벤질옥시-1H-인다졸-3-카르복실레이트.

절차 12

<696> 절차 12는 상응하는 인다졸-3-카르복실산으로부터 N(1)-디플루오로메틸인다졸 산을 제조하는 방법을 제공한다.

<697> 아세틸 클로라이드 (141 mmol)를 에탄올 (200 mL) 중 6-메톡시-3-인다졸-카르복실산 (26.0 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)에 용해시키고, 수성 중탄산나트륨 (2×50 mL)으로 세척하였다. 합한 수성층을 다시 에틸 아세테이트 (2×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시키고, 진공하에 건조시켜 에스테르 4.91 g (86%)을 고체로 수득하였다.

<698> N,N-디메틸포름아미드 (6.11 mL) 중 에틸 6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (4.54 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (5.45 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (12.2 mL)의 혼탁액에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 유지시켰다. 클로로디플루오로메탄 (17.0 mol)을 반응물에 베블링시키고, 혼합물을 80 °C로 가온하고, 2시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 침전물을 수집하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에탄올 (20.0 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨의 5.0M 용액 (3.6 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 유지시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 6.0N 염산으로 산성화시켰다. 침전물을 수집하고, 건조시켜 산을 수득하였다 (65% 수율).

<699> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복실산.

- <701> 6-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <702> 절차 13
- <703> 절차 13은 4-클로로피리딘으로부터 5-아자인다졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.
- <704> 포화 중탄산나트륨 수용액을 물 (20 mL) 중 4-클로로피리딘 히드로클로라이드 (56.7 mmol)의 용액에 용액이 염기성이 될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 혼산 (3×25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 약 25 mL의 부피로 농축시켜 유리 염기의 용액을 수득하였다.
- <705> n-부틸리튬 (펜탄 중 2.0M, 68 mmol)을 테트라히드로푸란 (61.6 mmol) 중 N,N-디이소프로필아민 (62.3 mmol)의 용액에 0 °C에서 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고, 4-클로로피리딘의 혼산 용액을 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 디에틸 옥살레이트 (56.7 mmol)를 오렌지색 균질한 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. LC/MS에 의해 분석한 결과 주요 생성물이 에틸 옥살레이트가 아닌 N,N-디이소프로필아미드인 것으로 나타났다. 반응물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (50.0 mL)에 용해시키고, 히드라진 (160 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 환류 온도에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 분쇄하여 히드라존 생성물 1.20 g (8.6%)을 수득하였다.
- <706> N,N-디이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-카르복스아미드 (0.800 g, 0.00325 mol) 및 수성 염화수소 (10M, 3.00 mL)의 혼합물을 마이크로파 반응 용기에서 10분 동안 120 °C에서 가열하였다. 혼합물은 고흡착 조건 상에서 가열하여 압력 증강을 피해야 한다. 반응물을 물로 희석하고, 3N 수산화나트륨으로 중화시켰다. 생성된 백색 침전물을 수집하고, 이것이 산 (47%) 및 모노-이소프로필 아미드 (25%)의 혼합물인 것으로 밝혀졌다. 혼합물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.
- <707> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:
- <708> 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-카르복실산.
- <709> 절차 14
- <710> 절차 14는 4-클로로-3-나트로피리딘으로부터 6-아자인다졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.
- <711> tert-부틸 에틸 프로판-1,3-디오에이트 (26.6 mmol)를 테트라히드로푸란 (50.0 mL) 중 수소화나트륨 (1.11 g)의 혼탁액에 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 유지시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 테트라히드로푸란/N,N-디메틸포름아미드 (9/1, 10 mL) 중 4-클로로-3-나트로피리딘 (12.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 아세트산을 사용하여 pH 5로 중화시켰다 (중화시 색이 어두운 갈색으로부터 황색으로 변함). 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 생성물을 수득하였다 (94% 수율).
- <712> 조 tert-부틸 에틸 (3-나트로피리딘-4-일)말로네이트 (12.6 mmol)를 4/1 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (25.0 mL)에 용해시키고, 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 디클로로메탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (77% 수율).
- <713> 에틸 (3-나트로피리딘-4-일)아세테이트 (9.66 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐 (2.10 g)을 파르 압력 반응기에서 에탄올 (25.0 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 수소 대기 (30 psi)하에 3시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 여과 (셀라이트)하고, 농축시켜 생성물을 수득하였다 (97% 수율).
- <714> 아질산 아밀 (18.9 mmol)을 클로로포름 (10.0 mL) 중 에틸 (3-아미노피리딘-4-일)아세테이트 (9.43 mmol), 칼륨 아세테이트 (11.3 mmol) 및 아세트산 무수물 (28.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 조심스럽게 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, 디클로로메탄 (2×50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 미리 크로마토그래피 (50/50 → 0/100 혼산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물의 착체 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 에탄올 (10.0 mL)에 용해시키고, 5.0M 수산화나트륨 (5.00 mL)으로 희석하고, 반응 혼합물

을 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 약 5 mL로 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 아세트산으로 중화시켰다. 황색 고체를 여과에 의해 수집하여 원하는 생성물을 수득하였다 (18% 수율).

<715> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<716> 1H-피라졸로[3,4-c]페리딘-3-카르복실산.

<717> 절차 15

<718> 절차 15는 에스테르로부터 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<719> 탄산세슘 (3.18 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.24 mmol) 및 2-디시클로헥실포스페노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (0.24 mmol)을 마이크로파 용기에서 합하고, 용기를 질소로 풀려놓았다가 테트라하이드로푸란 (20.0 mL) 중 (R)-(+)-3-페롤리디놀 (3.18 mol) 및 tert-부틸 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (1.59 mol)의 용액을 첨가하였다. 용기를 밀폐시키고, 135 °C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 (에틸 아세테이트)를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30 → 50/50 헥산 /에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (4:1, 2.00 mL)에 용해시키고, 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 생성물을 수득하였다 (23% 수율). 생성물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<720> 별법으로, 에틸 6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트가 사용되는 경우, 에탄올 중 에스테르의 용액을 5N 수산화나트륨을 사용하여 비누화시켰다. 산을 물로 희석하고 아세트산으로 중화시킨 후에 여과에 의해 수집하였다.

<721> 이 방법을 이용하여 하기 산 및 에스테르를 제조하였다:

<722> 6-[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<723> 6-[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<724> 6-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<725> 6-[(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<726> 6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<727> 6-[(3S)-3-디메틸아미노페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<728> 6-[(3R)-3-디메틸아미노페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<729> 6-(3-에톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<730> 6-[(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<731> tert-부틸 7-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.

<732> 7-[(3R)-3-히드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<733> 7-[(3S)-3-히드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<734> 6-[(1S,4S)-5-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<735> 6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<736> 6-[3-[(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<737> 6-[3-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<738> 6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<739> 6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<740> 6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<741> 6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

- <742> 6-(파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <743> 6-(4-메틸파페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <744> 6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <745> 6-(헥사히드로파롤로[1,2-a]파라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <746> 6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <747> 6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <748> 5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <749> 5-[^(3R)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <750> 5-[^(3S)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <751> 5-[^(3S)-3-(시클로프로필메톡시)파롤리딘-1-일]-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <752> 5-[^(3S)-3-(메톡시)파롤리딘-1-일]-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <753> 5-[^(3R)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메톡시}파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <754> 5-[^(3S)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메톡시}파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <755> 6-[4-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸파페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <756> 6-[1-(tert-부톡시카르보닐)옥타하드로-6H-파롤로[3,4-b]파리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <757> 5-[^(3S)-3-메톡시파롤리딘-1-일]-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복실산.
- <758> 6-[4-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸파페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <759> 6-[1-(tert-부톡시카르보닐)옥타하드로-6H-파롤로[3,4-b]파리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <760> 6-[4-(tert-부톡시카르보닐)파페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <761> 에틸 6-[4-(tert-부톡시카르보닐)-1,4-디아제판-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <762> 6-[4-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸파페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <763> 6-(3,4-디메틸파페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.
- <764> 에틸 6-[3-[^{(tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노]파롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.}
- <765> 트리플루오로아세트산을 이용하여 N-Boc 중간체로부터 하기 에스테르를 제조하였다:
- <766> 에틸 6-[^(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <767> 에틸 6-(옥타하드로-6H-파롤로[3,4-b]파리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <768> 에틸 6-파페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <769> 절차 16
- <770> 절차 16은 tert-부틸 6-플루오로-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트로부터 6-아미노-7-아자인다졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.
- <771> 3-파롤리디놀 (24.7 mmol)을 마이크로파 반응 용기에서 톨루엔 (4.00 mL) 중 tert-부틸 6-플루오로-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트 (4.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 120 °C에서 300초 동안 반응 혼합물을 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (200 mL) 사이에 분배하고, 총을 분리하였다. 유기층을 물 (2×50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 실리카겔 (50 g)을 통해 여과하였다. 실리카를 EtOAc 100 mL로 세척하고, 합한 EtOAc 용액을 농축시켜 생성물을 수득하였다 (63% 수율).
- <772> 메탄술포닐 클로라이드 (5.52 mmol)를 디클로로메탄 (2.7 mL) 중 tert-부틸 6-(3-히드록시파롤리딘-1-일)-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트 (2.63 mmol) 및 트리에틸아민 (6.57 mmol)의 차가운 (0 °C) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시키고, 물 (25 mL)로 희석하였다. 디클로로메탄 총을 분리

하고, 실리카 젤 컬럼으로 끓겼다. 컬럼을 90/10 → 0/100 헥산/에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 용출하여 비스-메실레이트 (60% 수율) 및 모노메실레이트 (28% 수율)를 수득하였다.

<773> tert-부틸 1-(메틸술포닐)-6-3-[((메틸술포닐)옥시]파롤리딘-1-일-1H-피라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트 (0.380 mmol)를 마이크로파 용기에에서 테트라히드로푸란 중 디메틸아민의 2.0M 용액 (5.0 mL)으로 희석하였다. 135 °C에서 80분 동안 반응 혼합물을 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 {100/0 → 90/10 에틸 아세테이트/[50/50/2] 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민}에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 4/1 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (5.00 mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 혼합물을 절반-포화된 중탄산나트륨으로 중화시키고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하고 생성물을 수득하였다 (79% 수율).

<774> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<775> 6-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-피라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실산.

절차 17

<777> 절차 17은 상응하는 벤즈이소티아졸-3-카르복실산의 에스테르로부터 플루오르화된 벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<778> 1-플루오로-2,6-디클로로파리디늄 트리플레이트 (2.25 mmol)를 디클로로메탄 (20.0 mL) 중 에틸 6-(3-메톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (1.87 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실리카 젤 (10 g, 디클로로메탄 세척)을 통해 여과하고, 용출액을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (90/10 → 70/30 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (22% 수율).

<779> 에탄올 (1.5 mL) 중 에틸 7-플루오로-6-(3-메톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.177 mmol)의 용액을 수산화나트륨 (3.0 mmol)의 5.0M 용액으로 처리하였다. 몇 분 이내에, 젤라틴형 고체가 침전되었다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 6.0N 염산으로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 생성물을 수득하였다 (80% 수율). 산을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<780> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<781> 7-플루오로-6-(3-메톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<782> 7-플루오로-6-(3-에톡시파롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<783> 7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

절차 18

<785> 절차 18은 tert-부틸 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트로부터 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<786> [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 클로라이드 (0.0999 mmol) 및 tert-부틸 6-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트 (0.999 mmol)를 테트라히드로푸란 (20.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 (2.40 mL) 중 페닐마그네슘 브로마이드의 1.00M 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하였다. 충을 분리하고, 유기물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 → 85/15 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (56% 수율).

<787> tert-부틸 6-페닐-1H-피라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실레이트 (0.555 mmol)를 4/1 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 용액 (2.00 mL)에 용해시키고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (5 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 pH 5 내지 7로 중화시키고, 1시간 동안 격렬하게 교반하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 산을 수득하였다 (92% 수율).

<788> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<789> 6-페닐-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-3-카르복실산.

<790> 절차 19

<791> 절차 19는 2,5-디브로모니트로벤젠으로부터 에틸 6-브로모벤즈이속사졸-3-카르복실레이트을 제조하는 방법을 상세하게 기재하고 있다.

<792> 디에틸 말로네이트 (12.6 g, 79 mmol)를 디메틸су록시드 (60 mL) 중 수소화나트륨 (3.16 g, 132 mmol)의 혼탁액에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 온도를 60 °C로 올리고, 혼합물을 맑게 하였다. 1,4-디브로모-2-니트로벤젠 (10 g, 36.0 mmol)을 첨가하고, 용액을 100 °C에서 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (300 g 내지 400 g)에 부었다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 생성물 11.0 g (89%)을 수득하였다.

<793> 에스테르 (11.0 g, 32.0 mmol)를 수산화나트륨의 2N 용액 (32 mL, 63 mmol)으로 희석하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 수성층을 디클로로메탄 (20 mL)으로 추출하고, 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 산 7.00 g (89%)을 수득하였다.

<794> 황산 (1 mL)을 에탄올 (60 mL) 중 산 (7.00 g, 27.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가온하고, 2시간 동안 유지시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL)와 포화 탄산나트륨 (50 mL) 사이에 분배하고, 유기층을 포화 탄산나트륨 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시켜 에스테르 8.00 g (98%)을 액체로 수득하였다.

<795> 아질산 이소아밀 (225 mL)을 10 L 3-목 등근 바닥 플라스크에서 에탄올 (3 L) 중 에스테르 (420 g, 1.46 mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 60 °C로 가온하였다. 에탄올 (1 L) 중 나트륨 에톡시드 (나트륨 금속으로부터 제조함) (33.5 g, 1.46 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2N 염산으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (4×2 L)로 추출하고, 합한 유기층을 물 (2×1 L) 및 염수 (2×1 L)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (1/1 → 0/1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 110 g (28%)을 수득하였다.

<796> 예를 들면, 국제 출원 번호 WO 2004/010995를 참조한다.

<797> 이 방법을 이용하여 하기 에스테르를 제조하였다:

<798> 에틸 6-브로모-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복실레이트.

<799> 절차 20

<800> 절차 20은 1-클로로-2,4-디니트로벤젠으로부터 에틸 6-메톡시벤즈이속사졸-3-카르복실레이트을 제조하는 방법을 상세하게 기재하고 있다.

<801> 수소화나트륨 (417 mmol)을 테트라히드로푸란 (350 mL) 중 에틸 3-옥소부타노에이트 (129 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1-클로로-2,4-디니트로벤젠 (123 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼탁액을 24시간 동안 실온에서 유지시켰다. 3M 염산을 첨가하여 pH를 5로 조정하고, 생성된 용액을 디에틸 에테르 (300 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (3×300 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 에틸 2-(2,4-디니트로페닐)-3-옥소부타노에이트를 갈색 고체로 수득하였다 (98% 수율).

<802> 프로판-1-아민 (136 mmol)을 클로로포름 (500 mL) 중 에틸 2-(2,4-디니트로페닐)-3-옥소부타노에이트 (135 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 유지시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (20/1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에틸 2-(2,4-디니트로페닐)아세테이트를 갈색 오일로 수득하였다 (99% 수율).

<803> 에탄올 (70 mL) 중 에틸 2-(2,4-디니트로페닐)아세테이트 (18.1 mmol) 및 아질산 3-메틸부타닐 (73.5 mmol)의 용액을 60 °C로 가온하였다. 나트륨 에톡시드 (나트륨으로부터 제조함) (21.7 mmol) 및 에탄올 (70 mL)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 5% 염산을 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 생성된 용액을 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (4×200 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (30/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 6-니트로벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 고체로 수득하였다 (70% 수율).

- <804> 에틸 6-니트로벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트 (12.7 mmol), 철 (53.6 mmol) 및 염화암모늄 (56.1 mmol)을 함하고, 에탄올 (150 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼탁액을 환류 온도에서 2시간 동안 격렬하게 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 염수 (200 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (3×200 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (20/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에틸 6-아미노벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 고체로 수득하였다 (49.6% 수율).
- <805> 에틸 6-아미노벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트 (2.43 mmol)를 물 (2.5 mL) 중 황산 (2.5 mL)의 용액으로 희석하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 유지시켰다. 물 (2.5 mL) 중 아질산나트륨 (2.67 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 0 °C에서 유지시켰다. 상기 수용액을 물 (80 mL) 중 질산구리 (II) (149 mmol)의 차가운 (0 °C) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 5분 후에, 산화구리 (I) (2.78 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 조 에틸 6-히드록시벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트를 갈색 오일로 수득하였다 (99% 수율).
- <806> 탄산칼륨 (9.42 mmol) 및 요오도메탄 (8.45 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 조 에틸 6-히드록시벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트 (2.42 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 어두운 곳에서 48시간 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (3×100 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (30/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에틸 6-메톡시벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트를 황색 고체로 수득하였다 (19% 수율).
- <807> 이 방법을 이용하여 하기 에스테르를 제조하였다:
- <808> 에틸 6-메톡시벤조[d]이속사졸-3-카르복실레이트.
- <809> 절차 21
- <810> 절차 21은 2-클로로니코틴산으로부터 7-아자벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.
- <811> 2-클로로니코틴 산 (317 mmol)을 옥살릴 클로라이드 (130 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발에 의해 제거하여 2-클로로니코티노일 클로라이드를 백색 고체로 수득하였다 (98% 수율).
- <812> 염화마그네슘 (221 mmol) 및 트리에틸아민 (752 mmol)을 틀루엔 (250 mL) 중 디에틸 말로네이트 (375 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 유지시켰다. 틀루엔 (80 mL) 중 2-클로로니코티노일 클로라이드 (313 mmol)의 용액을 2시간 과정에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 유지시키고, 차가운 (0 °C) 물 (500 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하고, 유기층을 합하였다. 유기층을 염수 (3×300 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시켜 디에틸 2-(2-클로로니코티노일)말로네이트를 갈색 오일로 수득하였다 (85% 수율).
- <813> 디메틸술폭시드 (100 mL) 중 디에틸 2-(2-클로로니코티노일)말로네이트 (267 mmol)의 용액을 디메틸술폭시드 (260 mL) 중 물 (10 mL)의 130 °C 용액에 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 130 °C에서 2시간 동안 더 유지시키고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 차가운 (0 °C) 물 (500 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (5×200 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (10/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 1-(2-클로로피리딘-3-일)에타논을 황색 오일로 수득하였다 (52% 수율).
- <814> 수산화암모늄 (130 mL) 및 에탄올 (500 mL) 중 1-(2-클로로피리딘-3-일)에타논 (129 mmol)의 용액을 암모니아 대기하에 1 L 고압 강철 용기에 첨가하였다. 황 (129 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 용기를 밀폐시키고, 반응 혼합물을 130 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용출액을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (20/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3-메틸이소티아졸로[5,4-b]피리딘을 백색 고체로 수득하였다 (22% 수율).
- <815> N-브로모숙신아미드 (10.7 mmol)를 사염화탄소 (20 mL) 중 3-메틸이소티아졸로[5,4-b]피리딘 (10.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 과산화벤조일 (0.82 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 48시간 동안 가열하였

다. 반응 혼합물을 셀라이트 (에틸 아세테이트)를 통해 여과하고, 용출액을 농축시켜 조 3-(브로모메틸)이소티아졸로[5,4-b]파리딘을 황색 고체로 수득하였다.

<816> 디메틸су포시드 (20 mL) 중 조 3-(브로모메틸)이소티아졸로[5,4-b]파리딘 (3.49 mmol)의 용액을 물 (4 mL)로 처리하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-일메탄올을 황색 오일로 수득하였다 (31% 수율).

<817> 과망간산칼륨 (2.25 mmol) 및 수산화칼륨 (1.79 mmol)을 물 (4 mL) 중 이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-일메탄올 (1.08 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (3×10 mL)로 추출하였다. 0.6M 염산을 첨가하여 합한 수성층의 pH를 2로 조정하였다. 슬러리를 5분 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복실산을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (42% 수율).

<818> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<819> 이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복실산.

절차 22

<821> 하기 절차는 2,2,2-트리플루오로에틸 치환된 산의 제조 방법을 제공한다.

<822> 4/1 염화메틸렌/트리플루오로아세트산 (10.00 mL) 중 에틸 6-[(1S,4S)-5-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (1.16 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 SCX 컬럼 (10 g)에 로딩하고, 5 부피의 메탄올로 플러싱하였다. 이어서, 부분적으로 정제된 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아를 이용하여 용출하여 아민을 수득하였다 (68% 수율).

<823> 2,2,2-트리플루오로에틸메탄술포네이트 (0.330 mmol)를 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.20 mL) 및 아세토니트릴 (15 mL) 중 에틸 6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.165 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (90/10 → 70/30 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 에스테르를 에탄올 (5.0 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨 수용액 (5.0M, 2.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 유지시킨 후에 물 (50 mL)로 희석하고, 아세트산으로 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 수득하였다 (29 % 수율).

<824> 유사한 절차를 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<825> 6-{3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]파롤리딘-1-일}-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산

절차 23

<827> 절차 23은 상응하는 알데히드로부터 아미딘 치환된 인다졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<828> N-메틸-1,2-에탄디아민 (4.7 mmol)을 tert-부탄올 (40 mL) 중 tert-부틸 6-포르밀-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (4.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 탄산칼륨 (10 mmol) 및 요오드 (5.3 mmol)를 첨가하고, 슬러리를 70 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 나트륨 티오술레이트 (40 mL)로 켄칭하였다. 수성층을 9/1 디클로로메탄/메탄올로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 60/40 디클로로메탄/(8/1/1 디클로로메탄/메탄올/메탄올 중 7M 암모니아)]에 의해 정제하여 아미딘을 수득하였다 (51% 수율).

<829> tert-부틸 6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (2.2 mmol)를 트리플루오로아세트산 (3.7 mL)으로 희석하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 단리하여 산을 수득하였다 (93% 수율).

<830> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<831> 6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산.

<832>

절차 24

<833>

절차 24는 상응하는 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산 에스테르로부터 N-알킬 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<834>

나트륨 시아노보로히드라이드 (8.57 mmol)를 에탄올 (11.2 mL) 중 에틸 6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.260 g, 0.857 mmol) 및 1-에톡시-1-(트리메틸실릴옥시)시클로프로판 (8.57 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에스테르를 수득하였다. 물 중 수산화나트륨의 5.0M 용액 (4.00 mL)을 에탄올 중 에스테르의 용액 (10.0 mL)에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 반응물을 아세트산으로 중화시키고, SCX 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 물 (200 mL) 및 메탄올 (100 mL)로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아 (60 mL)로 용출하여 산을 수득하였다 (56% 수율). 산을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<835>

이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<836>

6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<837>

절차 25

<838>

절차 25는 상응하는 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산 에스테르로부터 N-알킬 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<839>

시클로프로필메틸 브로마이드 (1.71 mmol)를 아세토니트릴 (10.0 mL) 중 에틸 6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.857 mmol) 및 중탄산나트륨 (3.43 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 아세토니트릴을 고체로부터 따라내고, 고체를 아세토니트릴 (2×5 mL)로 세척하였다. 아세토니트릴 용액을 실리카겔 컬럼으로 옮기고, 혼합물을 크로마토그래피 {9/1 → 7/3 에틸 아세테이트/[((50/50/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)]}에 의해 정제하여 정제된 에스테르를 수득하였다. 물 중 수산화나트륨의 5.0M 용액 (2.00 mL)을 에탄올 중 에스테르의 용액 (5.0 mL)에 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 반응물을 아세트산으로 중화시키고, 반응 혼합물을 SCX 컬럼 (10 g)으로 옮겼다. 컬럼을 물 (200 mL) 및 메탄올 (100 mL)로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아로 용출하여 생성물을 수득하였다 (50% 수율). 산을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<840>

이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<841>

6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<842>

절차 26

<843>

절차 26은 상응하는 아노솔로부터 6-히드록시벤즈이소티아졸-3-카르복실산 및 에스테르를 제조하는 방법을 제공한다.

<844>

염화메틸렌 중 삼브롬화붕소의 1.0M 용액 (20.00 mL)을 염화메틸렌 (30.0 mL) 중 에틸 6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (12.6 mmol)의 0 °C 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 냉장 2N 수산화나트륨 100 mL에 붓고, 혼합물을 격렬하게 20분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 제거하고, 용출액을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 6N 염산으로 중화시키고, 침전된 황갈색 고체를 여과에 의해 수집하여 메톡시 (약 48% 수율) 및 히드록시산 (약 37% 수율)의 혼합물을 수득하였다.

<845>

티오닐 클로라이드 (27.0 mmol)를 에탄올 (50.0 mL)을 함유하는 등근 바닥 플라스크에 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 히드록시 및 메톡시 산의 혼합물을 30분 후에 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 4시간 동안 가열하고, 약 25 mL로 농축시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 포화 수성 중탄산나트륨 (100 mL) 사이에 분배하고, 유기층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (80/20 → 60/40 헥산/에틸 아세테이트의 구배를 이용함)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (82% 수율).

<846>

이 방법을 이용하여 하기 산 및 에스테르를 제조하였다:

<847>

6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

- <848> 6-메톡시벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산.
- <849> 에틸 6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트.
- <850> 절차 27
- <851> 절차 27은 2-클로로니코티노일 클로라이드로부터 7-아자-6-클로로벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.
- <852> 마그네슘 금속 (1.25 mol)을 에탄올 (250 mL) 및 사염화탄소 (5 mL)로 희석하고, 혼탁액을 70 내지 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 틀루엔 (200 mL) 중 디에틸말로네이트 (1.21 mol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 틀루엔 (200 mL) 중 2-클로로니코티노일 클로라이드 (313 mmol)의 용액을 0 내지 5 °C의 온도를 유지하면서 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 50 mL로 희석하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 조 디에틸 2-(2-클로로니코티노일) 말로네이트 104 g을 분홍색 고체로 수득하였다.
- <853> 물 (1.3 mL)을 디메틸су폭시드 (50 mL) 중 디에틸 2-(2-클로로니코티노일)말로네이트 (31.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 염산을 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 5 내지 6으로 조정하고, 반응 혼합물을 130 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수 (300 mL)로 켄칭하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (1/20 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(2-클로로페리딘-3-일)에타논을 밝은 황색 오일로 수득하였다 (56% 수율).
- <854> 수산화암모늄 (368 mL)을 황 (386 mmol) 및 1-(2-클로로페리딘-3-일)에타논 (350 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 슬러리를 메탄올 (960 mL)로 희석하였다. 암모니아 기체를 10분 동안 반응 혼합물을 통해 베블링시키고, 반응 혼합물을 110 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 물 (3×500 mL)로 추출하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (5×500 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (1/25 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-메틸이소티아졸로[5,4-b]페리딘을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (67% 수율).
- <855> 아세트산 (200 mL) 중 m-클로로페벤조산 (160 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (200 mL) 중 3-메틸이소티아졸로[5,4-b]페리딘 (107 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 6시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 10% 수산화나트륨을 사용하여 pH를 8로 조정하고, 충을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (10×100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 3-메틸이소티아졸로[5,4-b]페리딘-N-옥시드를 황색 고체로 수득하였다 (62% 수율).
- <856> 디클로로메탄 (200 mL) 중 트리포스겐 (190 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (150 mL) 중 3-메틸이소티아졸로[5,4-b]페리딘-N-옥시드 (47.4 mmol)의 용액에 -20 °C에서 20분에 걸쳐 적가하였다. 디클로로메탄 (200 mL) 중 디이소프로필아민 (190 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 켄칭하고, 10% 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 유기층을 물 (100 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 디클로로메탄 (10×100 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (1/80 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 6-클로로-3-메틸이소티아졸로[5,4-b]페리딘을 무색 고체로 수득하였다 (46% 수율).
- <857> AIBN (1.35 mmol)을 사염화탄소 (25 mL) 중 6-클로로-3-메틸이소티아졸로[5,4-b]페리딘 (13.5 mmol) 및 N-브로모숙신아미드 (27.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축시켜 조 3-(브로모메틸)-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]페리딘을 황색 오일로 수득하였다.
- <858> 물 (8 mL)을 디메틸су폭시드 (40 mL) 중 3-(브로모메틸)-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]페리딘 (19.0 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 조 (6-클로로이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-일)메탄올을 황색 고체로 수득하였다.
- <859> 과망간산칼륨 (1.69 mmol)을 여러 배치의 물 (3 mL) 중 (6-클로로벤조[d]이소티아졸-3-일)메탄올 (2.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 탄산칼륨 (2.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 25 °C에서 유지시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3×10 mL)로 추출하였다. 1N 염산을 첨가하

여 수성층의 pH를 3 내지 4로 조정하고, 반응 혼합물을 10분 동안 유지시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하여 6-클로로벤조[d]이소티아졸-3-카르복실산을 백색 고체로 수득하였다 (15% 수율).

<860> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

6-클로로이소티아졸로[5,4-b]피리딘-3-카르복실산.

<862> 절차 28

<863> 절차 28은 상응하는 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산 에스테르로부터 N-아실화된 아미노벤즈이소티아졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<864> 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (0.37 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.49 mmol)을 염화메틸렌 (3.0 mL) 중 에틸 6-피페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실레이트 (0.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 메탄올 (10 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 30분 동안 더 유지시켰다. 반응 혼합물을 5 g SCX 컬럼에 봇고, 생성물을 메탄올 (20 mL)로 용출하였다. 물 중 수산화나트륨의 5.0M 용액 (1.2 mL)을 메탄올 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 염산의 6N 용액 (1.5 mL)으로 중화시켰다. 추가로 아세트산을 사용하여 pH를 5 내지 7로 조정하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 산을 수득하였다 (88% 수율).

<865> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

6-[4-(시클로프로필카르보닐)피페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<867> 6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<868> 6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복실산.

<869> 절차 29

<870> 절차 29는 상응하는 브로모인디졸-3-카르복실산 에스테르로부터 니트릴 치환된 인디졸-3-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.

<871> 시안화아연 (1.00 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 에틸 6-브로모-1H-인디졸-3-카르복실레이트 (0.502 mmol) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.0502 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 충을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30 → 50/50 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 니트릴을 수득하였다 (65% 수율). 에스테르를 에탄올 중 수산화나트륨으로 가수분해시켜 산을 수득하였다.

<872> 이 절차를 이용하여 하기 산 및 에스테르를 제조하였다:

<873> 에틸 6-시아노-1H-인디졸-3-카르복실레이트.

<874> 6-시아노-1H-인디졸-3-카르복실산.

<875> 염기 제조

<876> 하기 절차 (30 내지 35)는 상업적으로 입수가능하지 않은 바이시클로염기 및 아민의 제조 방법을 상세하게 기재하고 있다.

<877> 절차 30

<878> 절차 30은 3-아미노퀴누클리딘으로부터 N-알킬화된 3-아미노퀴누클리딘을 제조하는 방법을 제공한다.

<879> 아세틸 클로라이드 (12 mmol)를 디클로로메탄 (100 mL) 중 (R)-3-아미노퀴누클리딘 (10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (30 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 유지시키고, 증발 건조시켰다. 조 아미드를 테트라하이드로푸란 (150 mL)에 용해시키고, 작은 부분의 수소화리튬알루미늄 (66 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 황산나트륨 10수화물로 켄칭하고, 생성된 슬러리를 테트라하이드로푸란으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시킨 후에 잔류물을 신선하게 제조된 메탄올성 염화수소 (메탄올 30 mL에 아세틸 클로라이드 3 mL를 적가하여 생성됨)로 희석하고, 실온에서 15분 동안 유지시켰다. 휘발성 물질을

제거하여 수득한 잔류물을 재결정화 (2-프로판올/메탄올)시켜 2급 아민을 무색 고체로 수득하였다 (41% 수율).

<880> 이 방법을 이용하여 하기 염기를 제조하였다:

<881> (3R)-N-(메틸)퀴누클리딘-3-아민 디히드로클로라이드.

<882> (3S)-N-(메틸)퀴누클리딘-3-아민 디히드로클로라이드.

<883> 절차 31

<884> 절차 31은 디아민으로부터 시클릭 우레아를 제조하는 방법을 제공한다.

<885> 탄산, 디메틸 에스테르 (10.0 mmol)를 N-프로필-1,2-에탄디아민 (10.0 mmol) 및 탄산세슘 (2.00 mmol)의 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 130 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 [(50/50 → 0/100) 헥산/에틸 아세테이트]에 의해 정제하여 생성물 (60%)을 오일로 수득하였다.

<886> 이 방법을 이용하여 하기 시클릭 우레아를 제조하였다:

<887> 1-프로필이미다졸리딘-2-온.

<888> 1-에틸이미다졸리딘-2-온.

<889> 절차 32

<890> 절차 32는 N-Boc-3-히드록시피롤리딘으로부터 3-알콕시피롤리딘을 제조하는 방법을 제공한다.

<891> 1-Boc-3-히드록시피롤리딘 (16.1 mmol)을 테트라하يد로푸란 (40 mL) 중 수소화나트륨 (22.0 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 테트라하يد로푸란 (60 mL)으로 희석하고, 실온으로 가온하였다. 메틸 요오다이드 (21.0 mmol)를 1시간 후에 흐린 혼탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)에 다시 용해시켰다. 추출물을 포화 염화암모늄 (20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (1/4 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 에테르를 수득하였다. N-Boc 생성물을 테트라하يد로푸란 (30 mL)에 용해시키고, 6N 염산 (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 툴루엔 (10 mL) 및 에탄올 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 고흡습성 갈색빛 고체 1.79 g을 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트에 혼탁시키고, 12시간 동안 격렬하게 교반하였다. 고체를 여과에 의해 빠르게 수집하고, 고진공하에 건조시켜 생성물 (81%)을 무색 고체로 수득하였다.

<892> N-Boc 기 제거에 사용되는 다른 절차는 트리플루오로아세트산에 4시간 동안 노출시킨 후에 반응 혼합물을 농축시키는 것을 포함한다. 이 절차는 유리 염기로서의 아민의 생성에 유용할 수 있다.

<893> 이 절차를 이용하여 하기 아민을 제조하였다:

<894> 3-메톡시피롤리딘 히드로클로라이드.

<895> 염 잔류물을 포화 탄산나트륨 (5 mL)으로 중화시키고, 9/1 디클로로메탄/메탄올 (3×20 mL)로 추출하고, 건조 (탄산칼륨)시키고, 농축시킨 후에, SCX 컬럼 상에서 아민을 포획하고, 메탄올 중 2M 암모니아로 용출하여 유리 염기를 수득하였다:

<896> 3-메톡시피롤리딘.

<897> 3-에톡시피롤리딘.

<898> (3R)-3-메톡시피롤리딘.

<899> (3S)-3-메톡시피롤리딘.

<900> 3-(메톡시메틸)피롤리딘.

<901> 절차 33

<902> 절차 33은 히드록시피롤리딘으로부터 SEM 보호된 히드록시피롤리딘을 제조하는 방법을 제공한다.

<903> 테트라하يد로푸란 (20 mL) 중 1-Boc-3-히드록시-피롤리딘 (26.7 mmol)의 용액을 테트라하يد로푸란 (78 mL) 중 수소화나트륨 (30.8 mmol)의 혼탁액에 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 유지시켰다. 테트라하يد로푸

란 (4.4 mL) 중 [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드 (30.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 → 80/20 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 Boc-보호된 생성물을 수득하였다. 잔류물을 350 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 생성된 갈색 오일을 크로마토그래피 [100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50/50/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)]에 의해 정제하여 농축시킨 후에 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 에탄올에 용해시키고, 용액을 활성화 탄소로 처리하고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 수득하였다 (52% 수율).

<904> 이 방법을 이용하여 하기 아민을 제조하였다:

3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메톡시}피롤리딘.

절차 34

<907> 절차 34는 히드록시피롤리딘으로부터 3-트리플루오로메톡시피롤리딘을 제조하는 방법을 제공한다.

<908> 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 1-Boc-3-히드록시피롤리딘 (26.7 mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (78 mL) 중 수소화나트륨 (30.8 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 서서히 첨가하였다. 클로로디플루오로메탄 (30.7 mmol)을 반응물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 이를 18시간 동안 유지시켰다. 반응물을 물 (50 mL)과 에틸 아세테이트 (50 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (95/5 → 80/20 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 Boc-보호된 생성물을 수득하였다. 정제된 생성물 (약 2 g)을 디클로로메탄/트리플루오로아세트산의 4/1 혼합물 (20.0 mL)에 용해시키고, 4시간 동안 유지시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 90/10 에틸 아세테이트/(50/50/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)]에 의해 정제하였다. 생성물이 놀랍게도 휘발성이어서 농축시 다량 손실되었다. 최종 생성물 수율은 2%였다.

<909> 이 방법을 이용하여 하기 아민을 제조하였다:

3-(디플루오로메톡시)피롤리딘.

절차 35

<912> 절차 35는 히드록시피롤리딘으로부터 3-시클로프로필메톡시피롤리딘을 제조하는 방법을 제공한다.

<913> 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 3-히드록시-피롤리딘-히드로클로라이드 (162 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (210 mmol) 및 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 벤질 클로로포르메이트 (210 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)에 용해시켰다. 용액을 염수 (3×100 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시키고, 농축시켜 보호된 아민을 황색 액체로 수득하였다 (90% 수율).

<914> 수소화나트륨 (280 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 벤질 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (76.9 mmol)의 차가운 (0 °C) 용액에 나누어 첨가하였다. 혼합물을 60분 동안 유지시킨 후에, N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 (브로모메틸)시클로프로판 (231 mmol)의 용액 및 요오드화칼륨 (0.66 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 이를 30분 동안 유지시켰다. 90 °C에서 2시간 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (200 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수 (2×200 mL)로 세척하고, 건조 (황산마그네슘)시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (20/1 석유 에테르/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (81% 수율).

<915> 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 메탄올 (20 mL) 중 벤질 3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (17.4 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐 (600 mg)의 혼탁액을 수소 기체 대기하에 놓았다. 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 생성물을 황색 액체로 수득하였다 (86% 수율).

<916> 이 방법을 이용하여 하기 아민을 제조하였다:

3-(시클로프로필메톡시)피롤리딘.

대표적인 절차

<919> 하기 절차 (A 내지 AA)는 바이시클로염기 유사체의 제조 방법을 상세하게 기재하고 있다.

절차 A

<921> 절차 A는 3-아미노퀴누클리딘과 벤즈이속사졸 카르복실산 에스테르를 커플링시켜 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<922> 에탄올 (5 mL) 중 (S)-3-아미노퀴누클리딘 히드로클로라이드 (3.50 mmol)의 혼탁액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.00 mmol)으로 처리하였다. 에틸 6-브로모-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복실레이트 (1.86 mmol)를 첨가하고, 혼탁액을 85 °C에서 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 10 mL로 세척하였다. 수성층을 다시 디클로로메탄 (30 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시켰다. 유기층을 10 g SCX 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 메탄올 (50 mL), 메탄올 중 2M 암모니아 (60 mL)로 세척하고, 암모니아 세척물을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [40/60 → 0/100 에틸 아세테이트/(70/30/1 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄)]에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로 수득하였다 (63% 수율).

<923> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<924> 86) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.94 (d, 1H, *J* = 8.8), 7.24 (d, 1H, *J* = 2), 7.06 (dd, 1H, *J* = 2.1, 8.7), 4.51 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 3.37, m/z 302.1 (M⁺+1);

<926> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드.

절차 B

<928> 절차 B는 3-아미노퀴누클리딘과 벤즈이소티아졸 카르복실산을 커플링시켜 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<929> 테트라히드로푸란/N,N-디메틸포름아미드의 5/1 혼합물 (12 mL) 중 벤즈이소티아졸-3-카르복실산 (0.30 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.1 mmol) 및 (R)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (0.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, HATU (0.3 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 포화 탄산칼륨 수용액과 디클로로메탄/메탄올의 95/5 혼합물 사이에 분배하였다. 수성층을 95/5 디클로로메탄/메탄올 (2×)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 별법으로, 반응 혼합물을 10 g SCX 컬럼에 로딩하고, 컬럼을 메탄올 (50 mL), 메탄올 중 2M 암모니아 (60 mL)로 세척하고, 암모니아 세척물을 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (100/0 → 30/70 에틸 아세테이트/[(50/50/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]) 또는 정제용 HPLC에 의해 정제하여 아미드를 무색 고체로 수득하였다 (75% 수율).

<930> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<931> 84) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.47 (d, *J* = 9.1, 1H); 6.98 (d, *J* = 1.9, 1H); 6.88 (dd, *J* = 2.0/9.2, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 3.60-3.35 (m, 5H); 3.38 (s, 3H); 3.3-2.95 (m, 5H); 2.30-2.00 (m, 4H); 1.92 (m, 2H); 1.61 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 3.84, m/z 387.2 (M⁺+1);

<933> 85) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 3.91, m/z 387.2 (M⁺+1);

<934> 87) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-7-플루오로-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 4.82, m/z 419.1 (M⁺+1);

<935> 92) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아

졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 5.11, m/z 405.2 ($M^+ + 1$);

<936> 93) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 5.08, m/z 405.2 ($M^+ + 1$);

<937> 94) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.25, m/z 373.1 ($M^+ + 1$);

<938> 95) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.23, m/z 373.1 ($M^+ + 1$);

<939> 96) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.92, m/z 400.2 ($M^+ + 1$);

<940> 97) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.26, m/z 385.1 ($M^+ + 1$);

<941> 98) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.27, m/z 373.1 ($M^+ + 1$);

<942> 99) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.23, m/z 373.1 ($M^+ + 1$);

<943> 100) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.89, m/z 400.2 ($M^+ + 1$);

<944> 101) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3R)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.27, m/z 373.1 ($M^+ + 1$);

<945> 102) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3S)-3-하이드록시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.26, m/z 373.1 ($M^+ + 1$);

<946> 103) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.92, m/z 400.2 ($M^+ + 1$);

<947> 104) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵트-5-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.36, m/z 385.1 ($M^+ + 1$);

<948> 105) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3S)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.81, m/z 400.2 ($M^+ + 1$);

<949> 106) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.71, m/z 289.1 ($M^+ + 1$);

<950> 107) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]이소티아졸로[5,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.48, m/z 289.1 ($M^+ + 1$);

<951> 114) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.8, m/z 336.1 ($M^+ + 1$);

- <952> 115) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-플루오로-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.81, m/z 336.1 (M^+ +1);
- <953> 116) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.84, m/z 398.2 (M^+ +1);
- <954> 117) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.87, m/z 398.2 (M^+ +1);
- <955> 122) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(1S,4S)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.69, m/z 466.1 (M^+ +1);
- <956> 123) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]페롤리딘-1-일}-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.77, m/z 468.1 (M^+ +1);
- <957> 124) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-{3-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]페롤리딘-1-일}-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.75, m/z 468.1 (M^+ +1);
- <958> 125) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.98, m/z 401.1 (M^+ +1);
- <959> 126) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메톡시메틸)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.94, m/z 401.1 (M^+ +1);
- <960> 127) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.55, m/z 400.2 (M^+ +1);
- <961> 128) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.55, m/z 400.1 (M^+ +1);
- <962> 129) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.59, m/z 414.1 (M^+ +1);
- <963> 130) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.61, m/z 414.2 (M^+ +1);
- <964> 177) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.30, m/z 440 (M^+ +1);
- <965> 178) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[4-(시클로프로필카르보닐)페페라진-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.30, m/z 440 (M^+ +1);
- <966> 179) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.81, m/z 480 (M^+ +1);
- <967> 180) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[1-(시클로프로필카르보닐)옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.85, m/z 480 (M^+ +1);

- <968> 181) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.97, m/z 452 (M^+);
- <969> 182) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필카르보닐)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.04, m/z 452 (M^+);
- <970> 183) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.30, m/z 400 (M^+);
- <971> 132) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.27, m/z 412.2 (M^+);
- <972> 133) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.19, m/z 412.2 (M^+);
- <973> 134) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.26, m/z 398.2 (M^+);
- <974> 135) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.2, m/z 398.2 (M^+);
- <975> 136) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 1.61, m/z 412.2 (M^+);
- <976> 137) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.51, m/z 412.1 (M^+);
- <977> 138) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.66, m/z 357.2 (M^+);
- <978> 139) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.67, m/z 386.2 (M^+);
- <979> 140) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.63, m/z 386.2 (M^+);
- <980> 141) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.8, m/z 400.2 (M^+);
- <981> 142) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.84, m/z 400.2 (M^+);
- <982> 143) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.79, m/z 412.1 (M^+);
- <983> 144) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.81, m/z 412.2 (M^+);
- <984> 145) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-

1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.88, m/z 412.2 ($M^+ + 1$);

<985> 146) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.88, m/z 412.2 ($M^+ + 1$);

<986> 147) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.95, m/z 412.2 ($M^+ + 1$);

<987> 148) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.93, m/z 412.2 ($M^+ + 1$);

<988> 149) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.08, m/z 424.1 ($M^+ + 1$);

<989> 150) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-시클로프로필-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.24, m/z 424.1 ($M^+ + 1$);

<990> 151) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.31, m/z 438.2 ($M^+ + 1$);

<991> 152) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-5-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.31, m/z 438.2 ($M^+ + 1$);

<992> 153) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.14, m/z 400.2 ($M^+ + 1$);

<993> 154) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.57, m/z 387.2 ($M^+ + 1$);

<994> 155) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.57, m/z 387.2 ($M^+ + 1$);

<995> 156) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.56, m/z 387.2 ($M^+ + 1$);

<996> 157) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.25, m/z 387.2 ($M^+ + 1$);

<997> 158) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.25, m/z 387.2 ($M^+ + 1$);

<998> 159) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.33, m/z 413.2 ($M^+ + 1$);

<999> 160) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.32, m/z 413.2 ($M^+ + 1$);

<1000> N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(브로모)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드;

<1001> N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(브로모)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드;

- <1002> N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(브로모)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드;
- <1003> N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드.
- <1004> 상기 절차를 이용하고, 트리플루오로아세트산으로 처리하고, 이온 교환에 의해 단리하고, 상기 기재된 바와 같이 크로마토그래피 또는 정제용 HPLC에 의해 정제하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1005> 118) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.87, m/z 384.1 (M^+ +1);
- <1006> 119) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.87, m/z 384.1 (M^+ +1);
- <1007> 120) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.96, m/z 386.1 (M^+ +1);
- <1008> 121) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.94, m/z 386.2 (M^+ +1);
- <1009> 168) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.28, m/z 386.2 (M^+ +1);
- <1010> 169) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타하드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.33, m/z 412.2 (M^+ +1);
- <1011> 170) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(옥타하드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.35, m/z 412.2 (M^+ +1);
- <1012> 171) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.29, m/z 372 (M^+ +1);
- <1013> 172) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페페라진-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.47, m/z 372 (M^+ +1);
- <1014> 173) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.74, m/z 386 (M^+ +1);
- <1015> 174) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,4-디아제판-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.70, m/z 386 (M^+ +1);
- <1016> 175) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.57, m/z 386 (M^+ +1);
- <1017> 176) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-메틸페페라진-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.55, m/z 386 (M^+ +1).

절차 C

<1019> 절차 C는 3-아미노퀴누클리딘과 카르복실산을 커플링시켜 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1020> N,N-디메틸포름아미드 (65 mL) 중 카르복실산 (16.1 mmol)의 용액에 HBTU (16.1 mmol), 촉매량의 디메틸아미노페리딘, N,N-디이소프로필에틸아민 (96.6 mmol) 및 4Å 활성화된 분자체 (2.6 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 2시간 동안 유지시킨 후에 3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (16.1 mmol)를 첨가하였

다. 18시간 후에, 용매를 감압하에 제거하였다. 유성 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 (25 mL)과 디클로로메탄 (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 9/1 디클로로메탄/메탄올 (5×100 mL)로 더 추출하고, 합한 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [90/10/1 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 또는 1/1 → 0/1 에틸 아세테이트/(70/30/1 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄)] 또는 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (30% 내지 70% 수율).

<1021> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1022> 42) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.42 (br s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.1, 1H), 7.38 (d, *J*=2.1, 1H), 7.09 (dd, *J*=9.1, 2.4, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 3H); LC/MS (EI) *t*_R 2.56, m/z 315 (M⁺+1)

;

<1023> 43) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 2.82, m/z 351 (M⁺+1);

<1024> 44) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 2.9, m/z 351 (M⁺+1);

<1025> 45) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 2.55, m/z 369 (M⁺+1);

<1026> 46) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 2.89, m/z 369 (M⁺+1);

<1027> 47) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 3.33, m/z 368 (M⁺+1);

<1028> 48) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 3.21, m/z 348 (M⁺+1);

<1029> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드.

절차 D

<1030> 절차 D는 3-아미노퀴누클리딘과 카르복실산을 커플링시켜 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1031> N,N-디메틸포름아미드 (14 mL) 중 카르복실산 (4.77 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (19 mmol) 및 3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (4.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 30분 동안 유지시킨 후에 HATU (4.76 mol)를 첨가하였다. 18시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과 (메탄올 세정)하고, 3개의 SCX 컬럼에 동등하게 분배하였다. 컬럼을 메탄올 (각각 100 mL)로 세척하고, 염기성 성분을 메탄올 중 2M 암모니아 (각각 100 mL)로 용출하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [1/1 → 0/1 에틸 아세테이트/(70/30/1 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄)] 또는 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (15% 내지 50% 수율).

<1032> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1033> 3) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,6-디메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.33 (bs, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.37 (m, 6H), 2.38 (m, 4H), 2.11 (m, 5H); LC/MS (EI) *t*_R 2.48, m/z 331 (M⁺+1)

;

- <1037> 17) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.53, m/z 315 (M^+ +1);
- <1038> 19) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.55, m/z 329 (M^+ +1);
- <1039> 20) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.54, m/z 329 (M^+ +1);
- <1040> 21) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.75, m/z 351 (M^+ +1);
- <1041> 28) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.09, m/z 352 (M^+ +1);
- <1042> 29) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.33, m/z 368 (M^+ +1);
- <1043> 34) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.52, m/z 369 (M^+ +1);
- <1044> 35) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N-메틸-5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.85, m/z 369 (M^+ +1);
- <1045> 36) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.4, m/z 351 (M^+ +1);
- <1046> 37) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(디플루오로메톡시)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.48, m/z 351 (M^+ +1);
- <1047> 40) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.51, m/z 315 (M^+ +1);
- <1048> 57) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-플루오로-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.47, m/z 290 (M^+ +1);
- <1049> 59) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-페라졸로[4,3-c]페리딘-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 1.29, m/z 272.2 (M^+ +1);
- <1050> 60) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-페라졸로[3,4-c]페리딘-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 1.59, m/z 272.2 (M^+ +1);
- <1051> 73) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.13, m/z 366 (M^+ +1);

- <1052> 88) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-페닐-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.18, m/z 348.1 (M^+ +1);
- <1053> 90) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.64, m/z 384.2 (M^+ +1);
- <1054> 91) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일]-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.62, m/z 384.2 (M^+ +1);
- <1055> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(브로모)-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1056> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-메톡시-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1057> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-에틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1058> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1059> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-디플루오로메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1060> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1061> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1062> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-[(2-메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1063> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1064> N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1065> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1066> N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-2-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-인다졸-3-카르복스아미드.
- <1067> 상기 절차를 이용하고, 6N 염산을 사용하여 보호기를 제거하고, 이온 교환에 의해 단리하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1068> 6) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.68, m/z 357 (M^+ +1);
- <1069> 7) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.73, m/z 371 (M^+ +1);
- <1070> 8) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(1-메틸페롤리딘-3-일)옥시]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 1.4, m/z 370 (M^+ +1).
- <1071> 상기 절차를 이용하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1072> 164) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[^(3S)-3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.67, m/z 410 (M^+ +1);
- <1073> 166) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 디히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.44, m/z 369 (M^+ +1).
- <1074> 절차 E

- <1075> 절차 E는 3-아미노퀴누클리딘 및 카르복실산, 아민, 및 인다졸을 커플링시켜 아미드 및 우레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <1076> 6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (0.500 mmol), TBTU (0.624 mmol) 및 (3R)-퀴누클리딘-3-아민 디히드로클로라이드 (0.706 mmol)의 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL)로 희석하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (2.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 SCX 컬럼 (10 g)에 로딩하고, 메탄올 (100 mL)로 세척하였다. 이어서, 부분적으로 정제된 생성물을 메탄올 중 2.0M 암모니아 (60 mL)를 이용하여 용출하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (20% 수율).
- <1077> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1078> 162) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
- ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.53 (s, 2H), 8.46 (d, J= 8.5, 1H, 회전이성질체), 8.40 (d, J= 8.4, 1H, 회전이성질체), 8.06 (s, 1H, 회전이성질체), 7.90 (s, 1H, 회전이성질체), 7.50 (d, J= 8.3, 1H, 회전이성질체), 7.35 (d, J= 8.4, 1H, 회전이성질체), 4.91 (s, 1H), 4.20 (m, 3H), 4.03 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.33 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.22 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 1.43, m/z 352 (M⁺+1)
- <1079> ;
- <1080> 163) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 1.26, m/z 352 (M⁺+1);
- <1081> 167) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 2.46, m/z 322 (M⁺+1);
- <1082> 184) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-시아노-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 2.50, m/z 2.96 (M⁺+1).
- <1083> 절차 F
- <1084> 절차 F는 3-아미노퀴누클리딘 및 카르복실산, 아민, 및 인다졸을 커플링시켜 아미드 및 우레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <1085> N,N-카르보닐디이미다졸 (0.62 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 중 (S) 3-아미노퀴누클리딘 히드로클로라이드 (0.500 mmol)의 용액에 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.48 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 유지시켰다. N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (0.370 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 SCX 컬럼 (10 g)으로 옮기고, 컬럼을 5 부피의 메탄올로 플러싱하였다. 이어서, 부분적으로 정제된 생성물을 메탄올 중 5% 디메틸 에틸아민을 사용하여 용출하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (50/50 → 30/70 에틸 아세테이트/[(50/50/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민] 이용)에 의해 정제하여 우레아를 수득하였다 (61% 수율).
- <1086> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1087> 161) N,N'-디-(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일-1H-인다졸-1,3-디카르복스아미드,
- ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.34 (d, J= 8.5, 1H); 8.27 (d, J= 8.2, 1H); 7.57 (t, J= 7.3, 1H); 7.40 (t, J= 7.3, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.39 (m, 2H); 3.1-2.7 (m, 10H); 2.12 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.81 (m, 4H); 1.59 (m, 2H); LC/MS (EI) *t*_R 1.38, m/z 423.2 (M⁺+1)
- <1088> ;
- <1089> N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(브로모)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드.
- <1090> N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(테트라하이드로-2H-페란-4-일옥시)-1-[2-(트리메틸실릴)에톡

시] 메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드;

<1091> 상기 절차를 이용하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1092> 190) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드; LC/MS (EI) t_R 4.46, m/z 370.4 (M^+ +1).

절차 G

<1094> 절차 G는 3-아미노퀴누클리딘과 카르복실산을 커플링시켜 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1095> 커플링 반응 및 정제는 절차 A (벤즈이속사졸), 절차 B, E 또는 F (벤즈이소티아졸) 또는 절차 C, D, E 또는 F (인다졸)에 따라 수행하였다. 유리 염기를 메탄올 (3.5 mL/mmol 출발 산)에 용해시키고, 에테르 중 1N 염산 (3.5 mL/mmol 출발 산)으로 처리하였다. 생성된 혼탁액을 에테르 (7 mL/mmol 출발 산)로 희석하고, 실온에서 2시간 동안 유지시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세정하고, 건조시켜 히드로클로라이드 염을 수득하였다 (40 내지 60% 수율).

<1096> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1097> 71) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,

1H NMR (CD_3OD) δ 7.93 (d, $J=8.7$, 1H), 7.23 (s,

1H), 7.05 (d, $J=8.7$, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 5H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); LC/MS

(EI) t_R 2.75, m/z 302 (M^+ +1) ;

<1099> 74) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, LC/MS (EI) t_R 3.07, m/z 366 (M^+ +1);

<1100> 51) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, LC/MS (EI) t_R 14.4, m/z 318 (M^+ +1);

<1101> 52) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, LC/MS (EI) t_R 14.35, m/z 318 (M^+ +1);

<1102> 53) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, LC/MS (EI) t_R 15.36, m/z 318 (M^+ +1).

절차 H

<1104> 절차 H는 브롬화된 3-아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 그리너트 시약을 커플링시켜 알킬-치환된 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1105> 5 mL 마이크로파 반응 용기를 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.030 mmol, 0.1 당량) 및 브로마이드 (0.30 mmol)로 충전시켰다. 용기를 비우고, 아르곤 기체하에 다시 충전시켰다. 별도의 반응 용기에서, 그리너트의 용액 (1.2 mmol, 4 당량)을 테트라하이드로푸란 중 염화아연의 0.5M 용액 (1.2 mmol, 4 당량)에 실온에서 첨가하였다. 혼탁액을 30분 동안 유지시키고, 전체 내용물을 캐뉼라를 통해 반응 용기로 옮겼다. 용기를 밀폐시키고, 100 °C에서 600초 동안 (60초 동안 미리 교반함) 마이크로파를 조사하였다. 반응물을 아세트산 (0.5 mL)으로 켄칭하고, 메탄올로 희석하고, SCX 컬럼으로 옮겼다. 컬럼을 메탄올 (50 mL)로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2M 암모니아 (50 mL)로 용출하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [90/10/1 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 또는 1/1 → 0/1 에틸 아세테이트/(70/30/1 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄)] 또는 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (20 내지 50% 수율).

<1106> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1107> 22) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카

르복스아미드,

<1108> ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H); 8.40 (d, J = 8.6, 1H);
 8.05 (d, J = 8.6, 1H); 7.98 (t, J = 58.3, 1H); 7.97 (d, J = 3.3, 1H); 7.73 (d, J = 3.3, 1H);
 4.57 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.60-3.20 (m, 5H); 2.43 (m, 1H); 2.26 (m, 1H);
 2.16 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4.04, m/z 404 (M^+ +1).

절차 I

<1110> 절차 I는 아닐린 또는 폐놀 보유 아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 알킬화제를 커플링시켜 2급 아닐린- 또는 에테르-치환된 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1111> N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (0.400 mol)의 용액에 탄산칼륨 (2.00 mol) 및 시클로프로필메틸 브로마이드 (0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 유지시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 10/1 디클로로메탄/메탄올 (3×)로 추출하고, 합한 추출물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (95/5 → 20/80 물 (0.1% 포름산)/아세토니트릴 (0.1% 포름산)의 구배를 이용함; 8분)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (32% 수율).

<1112> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1113> N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(시클로프로필메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트;

<1114> 13) (3S)-3-{[(5-히드록시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일]카르보닐}아미노)-1-메틸-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 요오다이드 또는 포르메이트, LC/MS (EI) t_R 2.55, m/z 318 (M^+ +1);

<1115> N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트.

<1116> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1117> 1) (3S)-3-{[(6-(시클로프로필메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)카르보닐}아미노)-1-(시클로프로필메틸)-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 또는 포르메이트, LC/MS (EI) t_R 5.76, m/z 412 (M^+ +1).

절차 J

<1119> 절차 J는 브롬화된 3-아미노퀴누클리딘 벤즈이소티아졸과 시클릭 아민을 커플링시켜 아닐린 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1120> 피롤리딘 (0.361 mmol), N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (0.259 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.021 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (0.049 mmol) 및 탄산세슘 (0.586 mmol)을 마이크로파 용기에서 합하였다. 용기를 비우고, 아르곤 대기하에 다시 충전시켰다. 테트라히드로푸란 (3.7 mL)을 첨가하고, 용기를 밀폐시켰다. 135 °C에서 30분 동안 반응물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50/50/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)] 또는 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (34% 수율).

<1121> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1122> 2) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

<1123> ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.91 (d, J = 8.9, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.09 (d, J = 8.9, 1H); 4.3-4.1 (m, 2H); 3.7-3.3 (m, 8H); 3.1-2.8 (m, 5H);
 2.20 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.83 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.7, m/z 387 (M^{++} 1);

<1124> 64) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-피롤리딘-1-일-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,
 LC/MS (EI) t_R 4.13, m/z 357.2 (M^+ +1);

- <1125> 66) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-페롤-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.04, m/z 353.1 ($M^{+}1$);
- <1126> 68) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.31, m/z 427.2 ($M^{+}1$);
- <1127> 69) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.57, m/z 371.2 ($M^{+}1$);
- <1128> 70) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.83, m/z 387.2 ($M^{+}1$);
- <1129> 72) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.8, m/z 387.2 ($M^{+}1$);
- <1130> 75) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.74, m/z 387.2 ($M^{+}1$);
- <1131> 76) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.77, m/z 387.2 ($M^{+}1$);
- <1132> 79) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(디플루오로메톡시)페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.22, m/z 423.2 ($M^{+}1$);
- <1133> 108) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.5, m/z 371.1 ($M^{+}1$);
- <1134> 109) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이속사졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.5, m/z 371.1 ($M^{+}1$);
- <1135> 110) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.92, m/z 387.1 ($M^{+}1$);
- <1136> 111) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.91, m/z 387.1 ($M^{+}1$);
- <1137> 112) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.91, m/z 387.1 ($M^{+}1$);
- <1138> 113) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-[^(3S)-3-메톡시페롤리딘-1-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.94, m/z 387.1 ($M^{+}1$).
- <1139> 하기 화합물은 3-[^{(2-트리메틸실릴에톡시)메톡시}]페롤리딘으로부터 상기 방법을 이용하고, 6N 염산으로 처리하고, 정체용 HPLC에 의해 정제하고, SCX 이온 교환을 이용하여 단리함으로써 제조하였다:
- <1140> 78) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-히드록시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 4.44, m/z 373.1 ($M^{+}1$).
- <1141> 절차 K
- <1142> 절차 K는 브롬화된 3-아미노퀴누클리딘 인다졸과 시클릭 아민을 커플링시켜 아닐린 유도체를 형성하는 방법을

제공한다.

<1143> 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-아소프로필-1,1'-바이페닐 (0.0450 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.0150 mmol), 탄산세슘 (2.25 mmol) 및 3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘 (2.25 mmol)을 바이알에서 합하였다. 톨루엔 (6.36 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (0.751 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, RediSep 컬럼 (실리카겔)에 로딩하고, 100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50/50/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)의 구배를 이용하여 용출하였다. 잔류물을 SCX 컬럼 (10 g)으로 끓기고, 컬럼을 메탄올 (5 부피), 메탄올 중 2.0M 암모니아로 세척하고 (대부분의 SEM이 이 과정에서 제거됨), 암모니아 용출액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [90/10 → 50/50 물 (0.1% 포름산)/아세토니트릴 (0.1% 포름산); 10 분]에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다 (7% 수율).

<1144> 이 방법을 이용하여 하기 산을 제조하였다:

<1145> 58) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.44 (br s, 1H);

7.95 (d, $J = 9.0$, 1H); 6.75 (d, $J = 9.0$, 1H); 6.46 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.20 (m, 9H); 3.36 (d, $J = 6.9$, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.17 (m, 2H); 2.09 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.05 (m, 1H); 0.52 (m, 2H);

<1146> 0.22 (m, 2H); LC/MS (EI) t_{R} 4.48, m/z 410.2 ($M^{+}+1$) ;

<1147> 61) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[3-(시클로프로필메톡시)페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_{R} 4.49, m/z 410.2 ($M^{+}+1$);

<1148> 62) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_{R} 4.1, m/z 370.3 ($M^{+}+1$).

절차 L

<1149> 절차 L은 브롬화된 아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 시클릭 아민을 커플링시켜 아닐린 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1150> 3-메톡시페롤리딘 히드로클로라이드 (6.27 mmol), N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (4.42 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (0.845 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.363 mmol) 및 탄산세슘 (9.97 mmol)의 혼합물을 배출시키고, 아르곤 대기하에 다시 충전시켰다. 테트라히드로푸란 (60 mL)을 첨가하고, 반응물을 환류 온도에서 67시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 (MeOH)를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 9/1 디클로로메탄/메탄올 (100 mL)과 포화 중탄산나트륨 (40 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성층을 9/1 디클로로메탄/메탄올 (3×50 mL)로 추출하고, 힙한 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (황산나트륨)시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30/1 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄)에 의해 정제하여 유리 염기 (84%)를 황색 발포체로 수득하였다. 모노-히드로클로라이드 염을 메탄올성 염화수소 [메탄올 (5 mL) 중 아세틸 클로라이드 (0.95 당량)]로부터 제조하고, 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켰다.

<1151> 이 절차를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1152> 49) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메톡시페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드,

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.48 (d, $J =$

9.1, 1H), 7.02 (d, $J = 1.9$, 1H), 6.91 (dd, $J = 9.2$, 2.1, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H),
4.20-4.17 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.0$, 4.7, 1H), 3.50-3.42 (m,
3H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 1.95-

<1153> 1.87 (m, 1H); LC/MS (EI) t_{R} 3.47, m/z 387 ($M^{+}+1$).

절차 M

- <1156> 절차 M은 브롬화된 아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 벤조페논 이민을 커플링시켜 아닐린 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <1157> 브로마이드 (6.30 mmol), 팔라듐 아세테이트 (1.00 mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (크산트포스; Xantphos) (0.700 mmol)의 혼합물을 배출시키고, 아르곤하에 다시 충전시켰다. 고체를 테트라히드로푸란 (150 mL)으로 희석하고, 탄산세슘 (7.00 mmol) 및 벤조페논 이민 (6.80 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다시 테트라히드로푸란 (90 mL) 및 3N 염산 (30 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 2시간 동안 유지시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (70/30/1 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄의 혼합물을 사용함)에 의해 정제하여 아닐린을 수득하였다 (79% 수율). 아닐린을 이후의 반응에 직접 사용하였다.
- <1158> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1159> 6-아미노-N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1160> 6-아미노-N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드;
- <1161> 6-아미노-N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드.
- <1162> 절차 N
- <1163> 절차 N은 아미노 아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 아실화제를 커플링시켜 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <1164> 피리딘 (2 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 아닐린 (0.42 mmol)의 용액에 산 클로라이드 (0.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 16시간 동안 유지시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (30 내지 80% 수율).
- <1165> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1166> 23) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.15, m/z 368 ($M^+ + 1$) ;
- <1167> 24) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1-(디플루오로메틸)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 3.79, m/z 404 ($M^+ + 1$) ;
- <1168> 38) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.65, m/z 394 ($M^+ + 1$) .
- <1169> 절차 O
- <1170> 절차 O는 아미노 아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 이소시아네이트를 커플링시켜 우레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <1171> 피리딘 (2 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)의 혼합물 중 아닐린 (0.40 mmol)에 이소시아네이트 (0.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16시간 동안 유지시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (50 내지 80% 수율).
- <1172> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1173> 18) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-메틸-6-[(프로필아미노)카르보닐]아미노)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.50 (br s, 1H); 8.00 (d, *J* = 8.7, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.01 (d, *J* = 8.7, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.30 (m, 5H); 3.20 (t, *J* = 7.1, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.11 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.58 (m, *J* = 7.1, 2H); 0.98 (t, *J* = 7.3, 2H); LC/MS (EI) *t*_R 3.36, m/z 385 (M⁺+1)

;

<1175> 25) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(디플루오로메틸)-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 3.81, m/z 421 (M⁺+1);

<1176> 39) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-{[(프로필아미노)카르보닐]아미노}-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 3.71, m/z 411 (M⁺+1).

절차 P

<1177> 절차 P는 메톡시-치환된 퀴누클리딘카르복스아미드를 탈메틸화시켜 폐놀 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1178> 삼브롬화붕소 (20.0 mmol)를 디클로로메탄 (100 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (3.80 mmol)의 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3일 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 포화 탄산칼륨 용액 (50 mL)으로 켓칭하고, 충을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄/메탄올 (10/1) (50 mL)로 더 추출하고, 유기층을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [(70/30/1) 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄]에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (70% 수율).

<1179> 이 절차를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1180> 9) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.3, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.6, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.83 (t, *J* = 11.4, 1H), 3.52-3.31 (m, 5H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H);

LC/MS (EI) *t*_R 3.18, m/z 287 (M⁺+1)

<1181> 10) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 3.9, m/z 365/367 (M⁺+1);

<1182> 11) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5,7-디브로모-4-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 4.26, m/z 443/445/447 (M⁺+1);

<1183> 16) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-7-히드록시-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) *t*_R 2.48, m/z 287 (M⁺+1);

<1184> 50) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 2.58, m/z 304 (M⁺+1).

절차 Q

<1185> 절차 Q는 상응하는 브롬화된 퀴누클리딘 유도체로부터 시클릭 아미드 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

<1186> 팔라듐(II) 아세테이트 (0.09 mmol)를 툴루엔 (10 mL) 중 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프릴 (0.14 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 내용물이 완전히 용해될 때까지 유지시켰다. 생성된 황색 용액을 질소 기체 대기하에 브로마이드 (0.33 mmol), 탄산세슘 (0.60 mmol) 및 아미드 (1.00 mmol)의 혼합물에 옮기고, 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (72% 수율).

<1187> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

- <1192> 15) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(2-옥소페롤리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,
¹H NMR (CD₃OD) δ 8.40 (br s, 1H); 8.15
(d, J = 8.9, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.54 (d, J = 8.9, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.49 (q, J = 7.2, 2H); 3.99 (t, J = 7.0, 2H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.30 (m, 5H); 2.63 (t, J = 8.1, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.51 (t, J = 7.2, 3H); LC/MS (EI) t_R 2.59, m/z 382 (M⁺+1) ;
- <1193>
- <1194> 65) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-2-옥소페롤리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.93, m/z 385.2 (M⁺+1).
- <1195> 상기 절차를 이용하고, 6N 염산을 사용하여 보호기를 제거하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1196> 41) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[^(4S)-4-히드록시-2-옥소페롤리딘-1-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트, LC/MS (EI) t_R 1.39, m/z 370 (M⁺+1).
- <1197> 절차 R
- <1198> 절차 R은 미쓰노부 조건을 통해 아미노퀴누클리딘카르복스아미드와 알코올을 커플링시켜 N(1)-알킬화된 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.
- <1199> 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.212 mmol)를 N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (0.141 mmol), 시클로프로필 카르비놀 (0.283 mmol), 트리페닐포스핀 (0.283 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.00 mL)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 유지시키고, 실리카 젤의 컬럼에 로딩하였다. 혼합물을 크로마토그래피 {95/5 → 85/15 에틸 아세테이트 / [(50/50/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]}에 의해 정제하여 생성물 (20%)을 고체로 수득하였다. 생성물은 약 7%의 2-시클로프로필메틸 이성질체를 함유하였다.
- <1200> 이 절차를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:
- <1201> 4) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,
¹H NMR (CD₃OD) δ 8.44 (br s, 1H); 8.27 (d, J = 8.6, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.94 (d, J = 3.3, 1H); 7.85 (d, J = 8.5, 1H); 7.68 (d, J = 3.3, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.53 (t, J = 7.0, 2H); 3.83 (m, 1H); 3.60-3.25 (m, 5H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.12 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 2.00 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4.02, m/z 396 (M⁺⁺¹); ;
- <1202> 5) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-օ-소프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.9, m/z 396 (M⁺+1); ;
- <1203> 30) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.61, m/z 366 (M⁺+1);
- <1204> 31) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-(시클로프로필메틸)-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.88, m/z 392 (M⁺+1);
- <1205> 32) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1-프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.79, m/z 380 (M⁺+1);
- <1206> 33) N-[^(3S)-1-օ-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-에틸-N-메틸-6-(1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.79, m/z 380 (M⁺+1).

절차 S

<1209> 절차 S는 상응하는 폐놀로부터 미쓰노부 반응을 이용하여 에테르 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1210> 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.618 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 (3.40 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (0.594 mmol), 3-푸란메탄올 (0.594 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.594 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 유지시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 {100/0 → 90/10 에틸 아세테이트/[(70/30/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]}에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (26% 수율).

<1211> 이 절차를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1212> 14) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-푸릴메톡시)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.50-8.41 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 5H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.58, m/z 384 ($M^+ + 1$).

절차 T

<1215> 절차 T는 브로마이드 유도체로부터 폐놀-치환된 퀴누클리딘카르복스아미드를 제조하는 방법을 제공한다.

<1216> 칼륨 아세테이트 (0.600 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.060 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (0.800 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (0.200 mmol)을 톨루엔 (8 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (0.500 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 5분 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다 (150 °C). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 (메탄올)를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (60% 수율).

<1217> 과산화수소 (0.500 mmol)를 아세톤 (3 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사로불란-2-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (0.200 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 유지시키고, 물 (2 mL)로 회석하였다. 생성물을 디클로로메탄/메탄올 (9/1)로 추출하고, 추출물을 농축시켜 생성물을 수득하였다 (70% 수율). 폐놀을 이후의 반응에 직접 사용하였다.

<1218> 이 절차를 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1219> 12) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-히드록시-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로포르메이트,

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.55 (d, 1H, $J = 9$), 7.36 (d, 1H, $J = 2$), 7.05 (dd, 1H, $J = 2, 9$), 4.51 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.38 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.58, m/z 304 ($M^+ + 1$)

<1220> ; (3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1,2-벤즈이소티아졸-5-일)보론산;

<1222> (3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1,2-벤즈이소티아졸-6-일)보론산.

절차 U

<1224> 절차 U는 3-아미노퀴누클리딘 벤즈이소티아졸 보론산 사이의 커플링을 통해 방향족 아닐린 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1225> (3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1,2-벤즈이소티아졸-6-일)보론산 (0.604 mmol), 1H-이미다졸 (1.8 mmol), 구리(II) 아세테이트 (1.21 mmol), 트리에틸아민 (3.0 mmol), 피리딘 (4.8 mmol) 및 테트라히드로푸란 (8.5 mL)을 마이크로파 용기에서 합하였다. 140 °C에서 600초 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 [95/5 → 85/15 에틸 아세테이트/(1/1/0.1 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)]에 의해 정제하여 미리 정제된 생성물을 황색 오일로 수득

하였다. 잔류물을 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 원하는 생성물을 함유하는 분획을 모으고, 5 g SCX 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 메탄올 (120 mL), 메탄올 중 2.0M 암모니아로 세척하고, 암모니아 용출액을 농축시켜 생성물을 백색 고체로 수득하였다 (14% 수율).

<1226> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1227> 80) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-이미다졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.87 (d, *J* = 8.9, 1H); 8.35 (m, 2H); 7.81 (d, *J* = 8.9, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.20-2.75 (m, 5H); 2.09 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.82 (m, 2H); 1.56 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 1.7, m/z 354.1 (M⁺+1);

;

<1228>

81)

N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 3.27, m/z 354.1 (M⁺+1);

<1230>

82) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 3.85, m/z 368.1 (M⁺+1);

<1231>

83) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 3.47, m/z 368.1 (M⁺+1).

<1232>

절차 V

<1233>

절차 V는 인다졸 퀴누클리딘카르복스아미드와 보론산을 커플링시켜 N(1)-알킬화된 및 아릴화된 카르복스아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1234>

N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (0.280 mmol), 시클로프로필보론산 (0.840 mmol) 및 구리(II) 아세테이트 (5.60 mmol)의 혼합물을 트리에틸아민 (1.40 mmol), 피리딘 (2.2 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (3.00 mL)으로 희석하였다. 140 °C에서 600초 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 여과하고, SCX 컬럼으로 읊겼다. 컬럼을 메탄올 (5 부피)로 세척한 후에 메탄올 중 2.0M 암모니아를 사용하여 생성물을 용출하여 밝은 황색 고체를 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 {90/10 → 80/20 에틸 아세테이트/[50/50/2) 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민]}에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (22% 수율). 최종 생성물은 약 3%의 위치이성질체를 함유하였다.

<1235>

이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1236>

26) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1-시클로프로필-6-(1,3-티아졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H); 8.21 (d, *J* = 8.6, 1H); 7.91 (d, *J* = 3.3, 1H); 7.80 (d, *J* = 8.6, 1H); 7.65 (d, *J* = 3.3, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.20-2.80 (m, 5H); 2.07 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 1.57 (m, 1H); 1.25 (m, 4H); LC/MS (EI) *t*_R 3.9, m/z 394 (M⁺+1);

;

<1238>

27) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(1,3-티아졸-2-일)-1-(3-티에닐)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 LC/MS (EI) *t*_R 4.28, m/z 436 (M⁺+1);

<1239>

N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1-시클로프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드.

절차 W

<1241>

절차 W는 브로모 아미노퀴누클리딘 벤즈이소티아졸과 시클릭 우레아를 커플링시켜 우-레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1242>

1-프로필이미다졸리딘-2-온 (19.0 mmol), N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1,2-벤즈이소

티아졸-3-카르복스아미드 (10.0 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (1.00 mmol) 및 디-tert-부틸(2',4',6'-트리아소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (2.00 mmol)의 혼합물을 톨루엔 (100 mL) 및 테트라히드로푸란 (50 mL)으로 회석하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열하고, 반응 혼합물을 셀라이트 (메탄올)를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 SCX 컬럼으로 끓기고, 메탄올 (100 mL)로 세척하였다. 조 생성물을 메탄올 중 7M 암모니아 (100 mL)로 용출하고, 합한 생성물 분획을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [(70/35/1) 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄]에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (90% 수율). 모노-히드로클로라이드 염을 메탄올성 염화수소 [메탄올 (5 mL) 중 아세틸 클로라이드 (0.95 당량)]로부터 제조하고, 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켰다.

<1243> 다른 방법: 1-에틸이미다졸리딘-2-온 (41.2 mg, 0.000361 mol), N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 (95.0 mg, 0.000259 mol), 팔라듐(II) 아세테이트 (4.8 mg, 0.000021 mol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (23.2 mg, 0.0000488 mol) 및 탄산세슘 (191 mg, 0.000586 mol)의 혼합물을 마이크로파 튜브에서 배출시키고, 아르곤 대기하에 다시 충전시켰다. 테트라히드로푸란 (3.7 mL, 0.045 mol)을 첨가하고, 용기를 밀폐시키고, 135 °C에서 30분 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50/50/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)]에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다 (24% 수율).

<1244> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1245> 67) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(3-에틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.64 (d, *J* = 9.1, 1H); 8.16 (d, *J* = 1.8, 1H); 7.93 (dd, *J* = 1.9/9.1, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.98 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.60-3.35 (m, 1H); 3.37 (q, *J* = 7.3, 2H); 3.1-2.75 (m, 5H); 2.08 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 1.55 (m, 1H); 1.20 (t, *J* = 7.3, 3H); LC/MS (EI) *t*_R 3.25, m/z 400.2 (M⁺+1)

<1246> ;

<1247> 131) N-[(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t*_R 3.76, m/z 414.2 (M⁺+1);

<1248> 54) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드, LC/MS (EI) *t*_R 3.68, m/z 414 (M⁺+1).

절차 X

<1250> 절차 X는 브로모 아미노퀴누클리딘 인다졸과 시클릭 우레아를 커플링시켜 우레아 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1251> 1-프로필이미다졸리딘-2-온 (0.5684 mmol), N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-브로모-2-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (0.409 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.034 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐 (0.0768 mmol) 및 탄산세슘 (0.924 mmol)의 혼합물을 마이크로파 튜브에서 배출시키고, 아르곤 대기하에 다시 충전시켰다. 테트라히드로푸란 (5.8 mL)을 첨가하고, 용기를 밀폐시켰다. 135 °C에서 30분 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 [100/0 → 80/20 에틸 아세테이트/(50/50/2 에틸 아세테이트/메탄올/디메틸에틸아민)]에 의해 정제하여 정제된 SEM 보호된 생성물을 수득하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 6N 염산 (5 mL)에 용해시키고, 140 °C에서 600초 동안 반응 혼합물에 마이크로파를 조사하였다. 반응 혼합물을 SCX 컬럼 (10 g)으로 끓기고, 컬럼을 메탄올 (120 mL) 및 메탄올 중 2.0M 암모니아 (60 mL)로 플러싱하고, 암모니아 용출액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 원하는 생성물을 함유하는 분획을 모으고, SCX 컬럼 (10 g)으로 끓겼다. 컬럼을 메탄올 (120 mL) 및 메탄올 중 2.0M 암모니아 (60 mL)로 플러싱하고, 암모니아 용출액을 농축시켜 생성물을 수득하였다 (28% 수율).

<1252> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1253> 77) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르

복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.09 (d, J= 9.0, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.51 (d, J = 9.0, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.35 (m, 1H); 3.23 (t, J = 7.2, 2H); 3.15-2.75 (m, 5H); 2.05 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); 1.59 (m, J = 7.3, 2H); 0.95 (t, J = 7.3, 3H); LC/MS (EI) *t_R* 3.03, m/z 397.2 (M⁺+1)

;

<1254> 63) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(2-옥소-3-프로필이미다졸리딘-1-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t_R* 4.14, m/z 397.3 (M⁺+1).

절차 Y

<1255> 절차 Y는 퀴누클리딘카르복스아미드를 산화시켜 N-옥시드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1256> m-클로로페벤조산 (0.266 mmol)을 디클로로메탄 (3 mL) 중 퀴누클리딘 아미드 (0.21 mmol)의 -78 °C 혼탁액에 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 메탄올로 회석하고, SCX 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 메탄올 (50 mL), 메탄올 중 2M 암모니아 (60 mL)로 세척하고, 암모니아 세척물을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물 26.5 mg (38%)을 수득하였다.

<1257> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1258> 55) N-[^(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-5-(트리플루오로메톡시)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.31 (br m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (d, *J*= 9.1, 1H), 7.36 (dd, *J*= 9.0, 1.3, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 5H), 2.45-2.35 (m, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H); LC/MS (EI) *t_R* 3.99, m/z 371 (M⁺+1)

;

<1259> 56) 6-메톡시-N-[^(3S)-1-옥시도-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1,2-벤즈이소티아졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) *t_R* 3.65, m/z 334 (M⁺+1).

절차 Z

<1260> 절차 Z는 디아민을 사용하여 아미노퀴누클리딘카르복스아미드 니트릴을 디히드로이미다졸 유도체로 전환시키는 방법을 제공한다.

<1261> 황화수소를 압력 휴브에서 30분 동안 0 °C에서 에탄올 (6 mL) 중 6-시아노-N-(퀴누클리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (90 mg, 0.31 mmol)의 용액을 통해 버블링시켰다. 용기를 밀폐시키고, 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸렌디아민 (4 mL)으로 회석하고, 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 디히드로이미다졸 110 mg (94%)을 갈색 고체로 수득하였다.

<1262> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1263> 89) N-[^(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드,

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.27 (d, *J*=8.5, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.37 (m, 6H), 2.91 (m, 8H), 2.08 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) *t_R* 1.63, m/z 339.2 (M⁺+1).

;

절차 AA

<1264> 절차 AA는 3-아미노퀴누클리딘 카르복스아미드를 친전자체와 반응시켜 4급 암모늄 염 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1265> N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (3.26 mmol)를 디클로로메탄 (50.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 유지시켰다. 몇 분 후에 혼합물이 흐려졌으며, 1시간 후

에 백색 침전물이 나타났다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 생성물을 무색 고체로 수득하였다 (92% 수율). 분석용 LC/MS에 의해 분석한 결과 생성물이 소량의 출발 물질 (약 5%)로 오염된 것으로 나타났다.

<1272> 메탄올 (10.0 mL) 중 (3S)-1-(클로로메틸)-3-[(1H-인디졸-3-일카르보닐)아미노]-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 클로라이드 (0.999 mmol)의 용액에 MP-디이소프로필에틸아민 (415 mmol/g 로딩; 41.5 mol) 및 MP-카르보네이트 (3.5 mmol/g 로딩; 0.050 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 진탕시키고, 고체 지지 시약을 여과에 의해 제거하였다. 용매를 약 3 mL로 증발시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL)를 첨가하였다. 침전된 고체를 수집하여 생성물을 수득하였다 (94% 수율).

<1273> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1274> 165) (3S)-1-(클로로메틸)-3-[(1H-인디졸-3-일카르보닐)아미노]-1-아조니아바이시클로[2.2.2]옥탄 클로라이드,

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.19 (d, $J = 8.2$, 1H); 7.60 (d, $J = 8.5$, 1H); 7.43 (t, $J = 8.5$, 1H); 7.26 (t, $J = 8.2$, 1H); 5.23 (s, 2H); 4.63 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.55-3.85 (m, 5H); 2.48 (m, 1H); 2.41 (m, 1H); 2.23 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.38, m/z 321/319 ($M^+ + 1$).

<1275>

절차 AB

<1277> 절차 AB는 3-아미노퀴누클리딘 니트릴을 카르복실산으로 가수분해시킨 후에 아민과 커플링시켜 아미드 유도체를 형성하는 방법을 제공한다.

<1278> 수산화칼륨 (7.0 mmol)을 1,2-에탄디올 (6 mL) 중 N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-시아노-1H-인디졸-3-카르복스아미드 (2.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 140 °C에서 7시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1M 염산 6 mL로 처리하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 단리하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 HCl 염으로 수득하였다 (45% 수율).

<1279> 바이알에 3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1H-인디졸-6-카르복실산 히드로클로라이드 (0.3 mmol), TBTU (0.4 mmol) 및 디메틸아민 (0.432 mmol)을 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.249 mL, 1.43 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 유지시켰다. 반응 혼합물을 SCX 컬럼 (10 g)에 로딩하고, 메탄올 (200 mL)로 플러싱하였다. 이어서, 부분적으로 정제된 생성물을 메탄올 중 7.0M 암모니아 (60 mL)를 사용하여 용출하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 생성물 분획을 모으고, SCX 컬럼 (10 g)에 로딩하였다. 컬럼을 메탄올 (200 mL)로 플러싱한 후에 메탄올 중 7.0M 암모니아 (60 mL)로 플러싱하였다. 암모니아 층을 증발시켜 아미드를 수득하였다 (30% 수율).

<1280> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다:

<1281> 185) 3-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]카르보닐-1H-인디졸-6-카르복실산 히드로클로라이드, LC/MS (EI) t_R 1.50, m/z 315 ($M^+ + 1$);

<1282> 186) N(3)-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-N(6),N(6)-디메틸-1H-인디졸-3,6-디카르복스아미드,

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.78 (s, 6H), 4.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.33 (m, 6H), 2.39 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.22 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.50, m/z 342 ($M^+ + 1$);

<1283>

<1284> 187) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(4-메틸페페라진-1-일)카르보닐]-1H-인디졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.40, m/z 397 ($M^+ + 1$);

<1285> 188) N-[(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-[(3R)-3-메톡시페롤리딘-1-일]카르보닐-1H-인디졸-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 2.50, m/z 398 ($M^+ + 1$).

절차 AC

<1287> 절차 AC는 상응하는 클로라이드로부터 7-아자벤즈이소티아졸의 에테르 유도체를 생성하는 방법을 제공한다.

- <1288> 나트륨 메톡시드 (30.0 mmol)를 메탄올 (2 mL) 중 N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-클로로이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드 (0.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올로 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 생성물 분획을 모으고, SCX 컬럼 (10 g)에 로딩하였다. 컬럼을 메탄올 (200 mL)로 풀러싱한 후에 메탄올 중 7.0M 암모니아 (60 mL)로 풀러싱하였다. 암모니아 총을 증발시켜 생성물을 수득하였다 (30% 수율).
- <1289> 이 방법을 이용하여 하기 화합물을 제조하였다.
- <1290> 189) N-[^(3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일]-6-메톡시이소티아졸로[5,4-b]파리딘-3-카르복스아미드, LC/MS (EI) t_R 3.25, m/z 319 ($M^+ + 1$).
- <1291> 결합 실시예: [³H] MLA 결합
- <1292> 재료:
- <1293> 래트 뇌: 펠-프리즈 바이올로지칼스(Pel-Freez Biologicals), 카달로그 번호 56004-2
- <1294> 프로테아제 억제제 카테일 정제: 로쉐 (Roche), 카달로그 번호 1697498
- <1295> 막 준비
- <1296> 프로테아제 억제제 (50 ml 당 하나의 정제)를 갖는 빙냉 0.32M 수크로스 20 부피 (중량/부피)의 래트 뇌를 세팅 11에서 10 초 동안 폴리트론으로 균질화시킨 후에 1000 g, 4 °C에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상층액을 다시 20,000 g, 4 °C에서 20 분 동안 원심분리하였다. 웰렛을 결합 완충액 (200 mM TRIS-HCl, 20 mM HEPES (pH 7.5), 144 mM NaCl, 1.5 mM KC1, 1 mM MgSO₄, 2 mM CaCl₂, 0.1 % (중량/부피) BSA)에 재현탁시키고, 막 제제를 -80 °C에서 보관하였다.
- <1297> 포화 분석의 경우, 결합 완충액 중 분석 혼합물 200 μ l는 막 단백질, 0.2 내지 44 nM의 [³H] MLA 200 μ g을 함유 한다. 1 μ M MLA를 사용하여 비특이적 결합을 정의하였다. 경쟁 분석은 2 nM [³H] MLA 및 바람직한 범위의 화합물을 사용하여 수행하였다. 분석 혼합물을 22 °C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후에, 톰텍(Tomtec) 수화기를 이용하여 결합 완충액 중 0.3% PEI에 미리 침지시킨 GF/B 필터로 수화하였다. 필터를 결합 완충액으로 3회 세척하고, 트릴럭스(Trilux)로 방사성을 계수하였다.
- <1298> 본 발명의 바람직한 화합물에 대한 결합 친화성은 2 nM 내지 25 μ M, 특히 2 nM 내지 2.5 μ M이다.
- <1299> 상기 실시예는 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 반응물질을 대체하고/하거나 상기 실시예에서 사용된 것에 대한 본 발명의 조건을 시행하여 유사한 과정으로 반복할 수 있다.
- <1300> 본 발명을 특정 화합물 및 이들의 생성과 관련하여 설명하였으나, 본 발명의 취지 또는 범위를 벗어나지 않고 본 발명의 변화 및 변형이 이루어질 수 있음이 명백하다.