



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0143439
(43) 공개일자 2015년12월23일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 451/06 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) C07D 451/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 451/06 (2013.01)
A61K 31/46 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7025205</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년09월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/026998</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/152144
국제공개일자 2014년09월25일</p> <p>(30) 우선권주장
61/790,364 2013년03월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
알레간 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아 어빈 듀폰 드라이브 2525(우:92612)
아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92130-3331 샌 디에고 밸리 센터 드라이브 3611 스위트 300</p> <p>(72) 발명자
버스타인 에탄 에스
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 스타전 코트 4168
에스킬드센 조르겐
덴마크 디케이-2300 코벤하븐 에스 칼 티에이치 잘레스 가데 16 2엠에프
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인</p> |
|--|--|

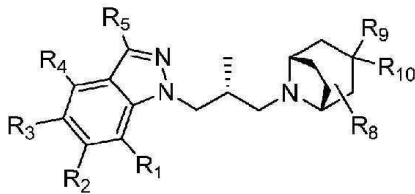
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 무스카린성 효능제

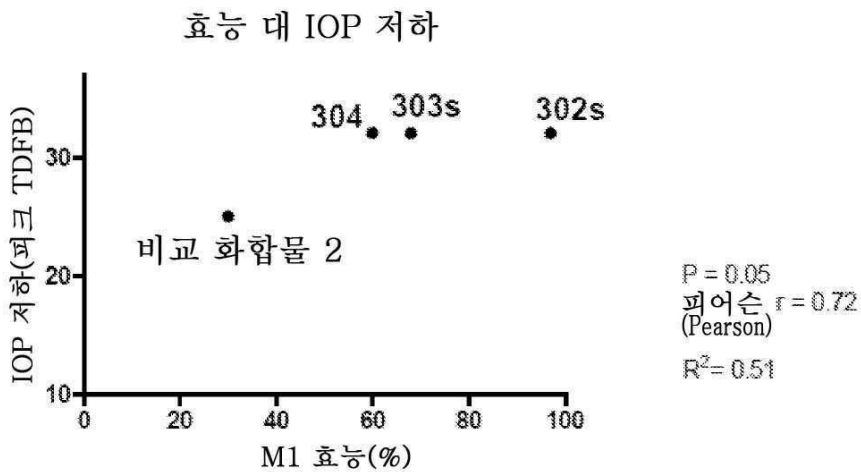
(57) 요약

본 발명은 콜린성, 특히 무스카린성 수용체 활성의 변형이 유의한 효과를 갖는 질병 또는 질환을 치료하기 위한 하기 화학식 I의 화합물 및 방법에 관한 것이다:

[화학식 I]



대표도 - 도1



- (52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
C07D 451/02 (2013.01)
- (72) 발명자
울손 로저
스웨덴 에스이-218 38 번케플로스트렌드 클라그샴
스바겐 99 에이
루어스 로렌 엠
미국 캘리포니아주 92603 어빈 실버 크레센트 6

윌러 래리 에이
미국 캘리포니아주 92612 어빈 벨리 뷰 18
길 다니엘 더블유
미국 캘리포니아주 92625 코로나 텔 마르 포인트
텔 마르 2541

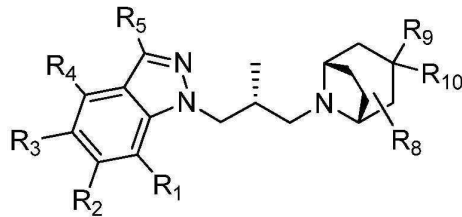
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 입체이성체 또는 전구 약물:

[화학식 I]



상기 식에서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₅는 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₈은 0, 1 또는 2회 존재하고, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₉는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐옥시, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐옥시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알케닐-C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R₁₀은 수소가거나,

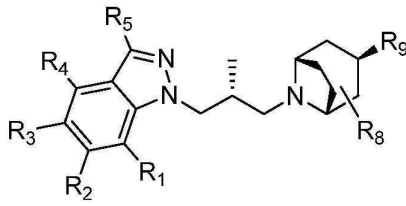
R₉와 R₁₀은 함께 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기 화학식 Ia의 화합물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 Ia]



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₅가 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐옥시, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐옥시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알케닐-C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

R₁이 수소이고, R₂, R₃ 및 R₄가 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 독립적으로 수소, Br, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH 및 -OCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

R₁, R₃ 및 R₄가 수소이고, R₂가 수소, F, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH 및 -OCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

R₂가 수소, F 또는 -CH₃인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R₅가 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R₉가 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐옥시, C₂₋₆

알킬닐옥시 및 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R₉가 프로폭시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로부틸메톡시, 알릴옥시, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 사이클로펜틸옥시 및 프로프-2-이닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

R₉가 사이클로프로필메톡시, 알릴옥시 및 메톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제1항 및 제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R₉와 R₁₀이 함께 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴을 형성하는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴이 메톡시에틸리덴인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

1-(3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸;

1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸;

1-((R)-3-(3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸;

1-((R)-3-(3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸;

(1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸-6-일)메탄올;

1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로펜틸옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

1-((R)-3-(3-(사이클로부틸메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-3-메틸-1H-인다졸;
 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-인다졸;
 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로폭시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸리텐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-인다졸;
 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸;
 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸; 및
 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체 또는 전구약물의 유효량을 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

무스카린성 수용체 또는 무스카린성 수용체를 함유하는 시스템을 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 제15항에 따른 약학 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 무스카린성 수용체의 활성을 증가시키는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,
 무스카린성 수용체가 M1 및/또는 M4 무스카린성 수용체 아형인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,
 무스카린성 수용체가 중추 신경계, 말초 신경계, 위장관계, 심장, 눈, 내분비선 또는 폐에 존재하는 방법.

청구항 19

제16항에 있어서,
 활성이 무스카린성 수용체 활성화와 관련된 방법.

청구항 20

제16항에 있어서,
 화합물이 무스카린성 효능제인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 제15항에 따른 약학 조성물의 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 무스카린성 수용체와 관련된 질병 또는 질환의 치료 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

질병 또는 질환이 인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각 (visual perception) 결핍, 정신 장애와 관련된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하 및 다운증후군(Down's syndrome); 신경정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증, 정신분열증, 주의력 결핍 장애 및 질 드 라 투렛 증후군(Gilles de la Tourette's syndrome); 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 근위축성 측삭 경화증, 전두 측두엽 변성, 헌팅턴병(Huntington's disease), HIV-관련 치매, 루이 소체(Lewy body) 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병(Parkinson's disease), 픽병(Pick's disease) 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 안압(intraocular pressure), 녹내장, 고안압증(ocular hypertension), 안구건조증(dry eye), 안건염, 마이봄선(meibomian gland) 질병; 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각(corneal sensitivity); 알러지성 결막염, 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염(anterior uveitis), 베체트병(Behcet's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome), 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사(ocular rosacea), 검열반(pinguecula), 및 각막 이식 거부로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

질병 또는 질환이 증가된 안압, 녹내장, 고안압증, 안구건조증, 안건염, 마이봄선 질병; 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각; 알러지성 결막염, 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트 병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 검열반, 및 각막 이식 거부로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

질병이 녹내장, 안구건조증, 안건염, 마이봄선 질병 및 쇼그렌 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

질병이 녹내장인 치료 방법.

청구항 26

제21항에 있어서,

질병 또는 질환이 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 망막 정맥 폐색, 시신경병증(optic neuropathy), 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염(retinitis pigmentosa), 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 방법.

청구항 27

제21항에 있어서,

무스카린성 수용체가 M1 무스카린성 수용체 아형인 치료 방법.

청구항 28

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
화합물이 무스카린성 수용체 효능제인 치료 방법.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
화합물이 눈물 분비를 증가시키는 치료 방법.

청구항 30

인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각 결핍, 및 정신 장애와 관련된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하 및 다운증후군; 신경정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증, 정신분열증, 주의력 결핍 장애, 및 질 드 라 튜렛 증후군; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 루이 소체 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병, 픽병 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 안압, 녹내장, 고안압증, 안구건조증, 안건염, 마이봄선 질병; 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각; 알러지성 결막염, 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 검열반, 및 각막 이식 거부로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제15항에 따른 약학 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서,
질병 또는 질환이 증가된 안압, 녹내장, 고안압증, 안구건조증, 안건염, 마이봄선 질병; 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각; 알러지성 결막염, 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 검열반, 및 각막 이식 거부로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서,
질병이 녹내장, 안구건조증, 안건염, 마이봄선 질병 및 쇼그렌 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서,
질병이 녹내장인 화합물.

청구항 34

제30항에 있어서,
질병 또는 질환이 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증,

당뇨병성 황반 부종, 종양, 망막 정맥 폐색, 시신경병증, 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염, 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
무스카린성 효능제인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
눈물 분비를 증가시키는 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 제15항에 따른 약학 조성물의 유효량을 투여함으로써 대상체에게 신경보호 효과를 제공하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,
신경보호 효과가 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 망막 정맥 폐색, 시신경병증, 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염, 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염을 치료하기 위해 사용되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학 및 의약 분야에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 콜린성(cholinergic) 수용체, 특히 무스카린성(muscarinic) 수용체에 영향을 주는 화합물, 및 무스카린성 수용체와 관련된 질환을 조절하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

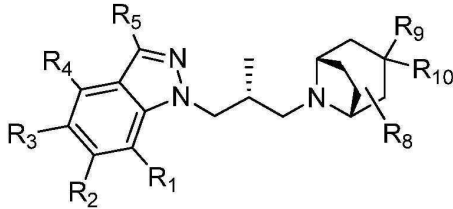
[0002] 무스카린성 콜린성 수용체는 중추 신경계 및 말초 신경계, 위장관계, 심장, 내분비선, 폐, 및 기타 조직에서의 신경전달물질(neurotransmitter) 아세틸콜린의 작용들 중 다수를 매개한다. 무스카린성 수용체는 더 높은 인지 기능을 위한 중추 신경계에서만 아니라 말초 부교감 신경계에서도 중심적인 역할을 한다. 5종의 구별되는 무스카린성 수용체 아형(subtype)이 확인되어 있으며, 이들은 아형 M₁ 내지 M₅로 지칭된다. M₁ 아형은 해마 내의 대뇌 피질에서 발견되는 우세한 아형이고, 인지 기능의 제어에 관여하는 것으로 여겨지며; M₂ 아형은 심장에서 발견되는 우세한 아형이고, 심박수(heart rate) 제어에 관여하는 것으로 여겨지며; M₂ 아형은 또한 피질 및 해마와 같은 뇌 영역에서도 발견되는데, 여기서 이는 시냅스전에(presynaptically) 우세하게 위치되며; M₃ 아형은 위장관 및 요로(urinary tract) 자극뿐만 아니라, 발한(sweating)과 타액분비(salivation)에도 관여하는 것으로 여겨지며; M₄ 아형은 뇌에 존재하고, 이동운동(locomotion)에 관여할 수 있으며; M₅ 수용체는 뇌에 존재한다. M₁ 및 M₄는 특히 도파민성 시스템(dopaminergic system)과 관련되어 있다.

[0003] 필로카르핀(pilocarpine)은 녹내장을 치료하기 위해 그리고 다른 눈 질병 및 이의 증상을 예방하기 위해 사용되어 온 약제이다. 필로카르핀은 비선택적 무스카린성 수용체 효능제(agonist)로서 인식되고, 원치 않는 부작용을 야기할 수 있다. 따라서, 약리학적 툴(pharmacological tool) 및 치료제(therapeutic agent) 둘 모두로서, 중추 신경계 및 말초 신경계에서 특정 무스카린성 수용체 아형들에서의 활성을 통해 뇌에서의 아세틸콜린 신호전달 및/또는 효과를 증가시킬 수 있는 화합물, 예컨대 선택적 무스카린성 효능제에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0004] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체 (polymorph), 입체이성체, 및 전구약물에 관한 것이다:

[0005] [화학식 I]



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 독립적으로 수소; 할로겐; 하이드록시; 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0009] R₅는 수소, 할로겐, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0010] R₈은 0, 1, 또는 2회 존재하고, 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 0-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0011] R₉는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐옥시, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알키닐옥시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알케닐-C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0012] R₁₀은 수소가거나,

[0013] R₉와 R₁₀은 함께 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴을 형성한다.

[0014] 일 양태에서, 본 출원은 약학 조성물에 관한 것으로, 본 약학 조성물은 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 또는 전구약물의 유효량을 포함한다.

[0015] 일 양태에서, 본 출원은 무스카린성 수용체의 활성을 증가시키는 방법에 관한 것으로, 본 방법은 무스카린성 수용체 또는 무스카린성 수용체를 함유하는 시스템을 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0016] 일 양태는 무스카린성 수용체와 관련된 질병 또는 질환의 치료 방법에 관한 것으로, 본 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 질병 또는 질환은 인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각(visual perception) 결핍, 및 정신 장애와 관련된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하, 및 다운증후군(Down's syndrome); 신경정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증, 정신분열증, 주의력 결핍 장애, 및 질 드 라 투렛 증후군(Gilles de la Tourette's syndrome); 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애, 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병(Huntington's disease), HIV-관련 치매, 루이 소체(Lewy body) 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병(Parkinson's disease), 꺾병

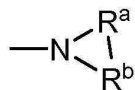
(Pick's disease), 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 안압(intraocular pressure), 녹내장, 고안압증(ocular hypertension), 안구건조증(dry eye), 안건염 및 마이봄선(meibomian gland) 질병, 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각(corneal sensitivity)의 회복, 알러지성 결막염 및 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염(anterior uveitis), 베체트병(Behcet's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome), 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사(ocular rosacea) 및 검열반(pinguecula)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 각막 이식 거부를 예방하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 신경보호 효과를 갖고 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 중앙, 망막 정맥 폐색, 시신경병증(optic neuropathy), 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염(retinitis pigmentosa) 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염을 치료하는 데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 비교 화합물 2와 비교하여 본 명세서에 개시된 화합물의 IOP 저하 효과 및 GTP γ S 검정에서의 효능을 예시한다.
- 도 2는 비교 화합물 2 및 필로카르핀과 비교하여 본 명세서에 개시된 화합물들의 시간 경과에 따른 눈물 분비 효과를 예시한다.
- 도 3은 눈의 구획들에서의 그리고 혈장에서의 본 명세서에 개시된 화합물의 농도 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 정의
- [0019] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물은 전체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에서 한 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우에는, 달리 언급되지 않는 한, 이 부문에서의 것들이 우선할 것이다.
- [0020] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 임의의 "R" 기(들), 예컨대, 한정됨이 없이, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, 및 R₁₀은 지시된 원자에 부착될 수 있는 치환체를 나타낸다. R 기의 비제한적인 목록은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로알리사이클릴을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. R 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 2개의 "R" 기가 동일한 원자에 또는 인접한 원자들에 공유 결합된다면, 이때 이들은 본 명세서에 정의된 바와 같이 "함께 결합하여" 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릴 기를 형성할 수 있다. 예를 들어, 한정됨이 없이, NR_aR_b 기의 R_a와 R_b가 "함께 결합된" 것으로 나타날 때, 이는 이들이 이들의 말단 원자에서 서로 공유 결합되어 질소를 포함하는 고리를 형성함을 의미한다:



- [0021]
- [0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "IC₅₀"은 특정 반응을 측정하는 검정에서 그러한 반응의 최대 반응의 50% 억제를 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도, 또는 투여량을 지칭한다. 이러한 검정은 본 명세서에 기재된 바와 같은 R-SAT(등록상표) 검정일 수 있지만 RSAT 검정으로 한정되지 않는다.
- [0023] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "EC₅₀"은, 본 명세서에 기재된 R-SAT(등록상표) 검정과 같은 그러나 이로 한정되지 않는 특정 반응을 측정하는 검정에서, 특정 시험 화합물에 의해 유도, 유발 또는 증강되는 그러한 특정 반응의 최대 발현의 50%에서 용량-의존성 반응을 이끌어내는 특정 시험 화합물의 양, 농도, 또는 투여량을 지칭한다.

- [0024] 기가 "선택적으로 치환된" 것으로 기재되는 경우는 언제든지, 그 기는 비치환될 수 있거나 지시된 치환체들 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 기가 치환되는 경우, 그 기는 일치환 또는 다치환될 수 있다. 기가 "일치환"된 것으로 기재되는 경우, 그 기는 단지 하나의 치환체로 치환된다. 기가 "다치환"된 것으로 기재되는 경우, 그 기는 2개 이상의 치환체를 가질 수 있으며, 각각의 치환체는 독립적으로 지시된 치환체들 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된" 것으로 기재되는 경우, 치환된다면, 치환체(들)는 독립적으로 지시된 치환체들 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.
- [0025] 달리 나타내지 않는 한, 치환체가 "선택적으로 치환된" 것으로 여겨지는 경우, 그 치환체 자체가 비치환될 수 있거나 지시된 치환체들 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 언급된 치환체가 치환되는 경우, 언급된 기 상의 하나 이상의 수소 원자가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 메르캅토, 알킬티오, 시아노, 할로젠, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 및 아미노(일치환 및 이치환된 아미노 기를 포함함), 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 기(들)로 대체될 수 있다. 상기 치환체들의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기가 당업자에게 알려져 있으며, 참고문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 찾을 수 있으며, 이 참고문헌은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.
- [0026] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "C_m 내지 C_n", "C_m-C_n" 또는 "C_{m-n}"(여기서, "m" 및 "n"은 정수임)은 관련 기 내의 탄소 원자의 개수를 지칭한다. 즉, 이 기는 "m" 내지 "n"개(중점 포함)의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어 "C₁ 내지 C₄ 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬 기, 즉 CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- 및 (CH₃)₃C-를 지칭한다. "m" 및 "n"이 기에 관하여 지정되어 있지 않다면, 이들 정의에 기재된 가장 넓은 범위가 가정되어야 한다.
- [0027] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬"은 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬이 완전 포화된(이중 또는 삼중 결합이 없는) 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다(그것이 본 명세서에서 나타나는 경우에는 언제든지, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "1 내지 20개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 해서 최대 20개(중점 포함)의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되어 있지 않은 용어 "알킬"의 존재를 포함한다). 알킬 기는 또한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 기는 "C₁-C₄ 알킬", "C₁₋₄ 알킬" 또는 유사한 표기로 지정될 수 있다. 단지 예로서, "C₁-C₄ 알킬" 또는 "C₁₋₄ 알킬"은 알킬 사슬 내에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있음을 나타내며, 즉 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐 등을 포함하지만 어떠한 식으로든 이로 한정되지 않는다.
- [0028] 알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)는 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 메르캅토, 알킬티오, 시아노, 할로젠, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 및 아미노(일치환 및 이치환된 아미노 기를 포함함), 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)이다.
- [0029] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환체(들)는 알킬 기 치환에 관하여 상기에 개시된 것과 동일한 기로부터 선택될 수 있다.
- [0030] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알키닐"은 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 알키닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환체(들)는 알킬 기 치환에 관하여 상기에 개시된 것과 동일한 기로부터 선택될 수 있다.
- [0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로"는 기에 부착될 수 있고, 부착된 기 내의 하나 이상의 탄소 원자(들) 및 관련 수소 원자(들)가 독립적으로, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체되어 있음을 나타낸다. C_{m-n} 또는 C_m-C_n이 또한 나타나는 경우, C_{m-n} 또는 C_m-C_n 기 내의 하나 이상의 탄소 원자

(들) 및 관련 수소 원자(들)가 독립적으로, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체되어 있음을 의미한다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합된 형태에서, 언급된 개수의 탄소 원자로 이루어진 직선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 탄소 원자(들), 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자(들), 및 관련 수소 원자(들)는 독립적으로, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체되어 있다. 탄소 원자(들)의 대체는 알킬 기의 중간에서 또는 말단에서 일어날 수 있다. 헤테로알킬의 예는 -S-알킬, -O-알킬, -NH-알킬, 알킬-O-알킬 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0033] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아릴"은 완전 비국재화된 파이-전자 시스템을 갖는 카르보사이클릭(전 탄소) 고리 또는 2개 이상의 융합된 고리(2개의 인접한 탄소 원자를 공유하는 고리)를 지칭한다. 아릴 기의 예는 벤젠, 나프탈렌 및 아졸렌을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 수소 원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로젠, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설프아미도, N-설프아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설퍼닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트라이할로메탄설포닐, 트라이할로메탄설프아미도, 및 아미노(일치환 및 이치환된 아미노 기를 포함함), 및 이들의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)인 치환기(들)에 의해 대체된다. 치환되는 경우, 아릴 기 상의 치환체는 아릴 기에 융합된 비방향족 고리를 형성할 수 있으며, 이러한 비방향족 고리에는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 및 헤테로사이클릴이 포함된다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템(완전 비국재화된 파이-전자 시스템을 갖는 고리 시스템)이되, 질소, 산소 및 황을 포함하지만 이로 한정되지 않는 하나 이상의 헤테로원자, 즉 탄소 이외의 원소를 함유하는 1개 또는 2개 이상의 융합된 고리를 지칭한다. 헤테로아릴 고리의 예에는 푸란, 티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 트라이아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 및 트리아진이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 수소 원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로젠, 카르보닐, 티오카르보닐, C-아미도, N-아미도, S-설프아미도, N-설프아미도, 니트로, 실릴, 설페닐, 설퍼닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트라이할로메탄설포닐, 트라이할로메탄설프아미도, 및 아미노(일치환 및 이치환된 아미노 기를 포함함), 및 이들의 보호된 유도체로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)인 치환기(들)에 의해 대체된다. 치환되는 경우, 헤테로아릴 기 상의 치환체는 아릴 기에 융합된 비방향족 고리를 형성할 수 있으며, 이러한 비방향족 고리에는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 및 헤테로사이클릴이 포함된다.

[0035] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은, 치환체로서, 알킬렌 기를 통해 연결된 아릴 기이다. 아르알킬의 알킬렌 및 아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 예에는 벤질, 치환된 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 및 나프틸알킬이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0036] "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"은, 치환체로서, 알킬렌 기를 통해 연결된 헤테로아릴 기이다. 헤테로아르알킬의 알킬렌 및 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 예에는 2-티에닐메틸, 3-티에닐메틸, 푸릴메틸, 티에닐에틸, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 및 이미다졸릴알킬, 그리고 이들의 치환된 유사체 뿐만 아니라 벤조-융합된 유사체도 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.

[0037] "저급 알킬렌 기"는 직쇄형 테더링(tethering) 기로서, 분자 단편들의 말단 탄소 원자들을 통해 분자 단편들을 연결하도록 결합을 형성한다. 예에는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 및 부틸렌(-CH₂)₄- 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 저급 알킬렌 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로알킬렌"은, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합된 형태에서, 언급된 개수의 탄소 원자로 이루어진 알킬렌 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 탄소 원자, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자(들)는 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체된다. 헤테

테로알킬렌의 예에는 $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬리덴"은 2가 기, 예컨대 $=CR'R''$ 을 지칭하는데, 이 기는 또 다른 기의 하나의 탄소에 부착되어서, 이중 결합을 형성한다. 알킬리덴 기에는 메틸리덴($=CH_2$) 및 에틸리덴($=CHCH_3$)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아릴알킬리덴"은 R' 및 R" 중 어느 것이라도 아릴 기인 알킬리덴 기를 지칭한다. 알킬리덴 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알콕시"는 화학식 $-OR$ (여기서, R은 상기에서와 같이 정의된 알킬임)을 지칭하며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(이소프로폭시), n-부톡시, iso-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 아목시, tert-아목시 등이다. 알콕시는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알킬티오"는 화학식 $-SR$ (여기서, R은 상기에서와 같이 정의된 알킬임)을 지칭하며, 예를 들어 메틸메르캡토, 에틸메르캡토, n-프로필메르캡토, 1-메틸에틸메르캡토(이소프로필메르캡토), n-부틸메르캡토, iso-부틸메르캡토, sec-부틸메르캡토, tert-부틸메르캡토 등이다. 알킬티오는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아릴옥시" 및 "아릴티오"는 $RO-$ 및 $RS-$ (여기서, R은 상기에 정의된 바와 같은 아릴임)를 지칭하며, 예를 들어 페녹시, 나프탈레닐옥시, 아줄레닐옥시, 안트라세닐옥시, 나프탈레닐티오, 페닐티오 등이다. 아릴옥시 및 아릴티오 둘 모두는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알케닐옥시"는 화학식 $-OR$ (여기서, R은 상기에 정의된 바와 같은 알케닐임)을 지칭하며, 예를 들어 비닐옥시, 프로페닐옥시, n-부테닐옥시, iso-부테닐옥시, sec-펜테닐옥시, tert-펜테닐옥시 등이다. 알케닐옥시는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아실"은, 치환기로서, 카르보닐 기를 통해 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 또는 아릴을 지칭한다. 예에는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴이 포함된다. 아실은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 완전 포화된(이중 결합이 없는) 모노- 또는 멀티-사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 이들 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로-연결된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬 기는 C_3 내지 C_{10} 의 범위일 수 있으며, 다른 구현예에서 이는 C_3 내지 C_6 의 범위일 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만 어떤 식으로든 이로 한정되지 않는다. 치환되는 경우, 치환체(들)는 알킬일 수 있거나, 달리 나타내지 않는 한 알킬 기의 치환에 관하여 상기에 나타난 것들로부터 선택될 수 있다. 치환되는 경우, 사이클로알킬 기 상의 치환체는 사이클로알킬 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있으며, 이러한 방향족 고리에는 아릴 및 헤테로아릴이 포함된다.

[0046] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알케닐"은 고리 내에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 사이클로알킬 기를 지칭하지만, 하나 초과가 존재하는 경우, 이들은 고리 내에 완전 비국재화된 파이-전자 시스템을 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 이 기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 "아릴"일 것이다). 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 이들 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로-연결된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환체(들)는 알킬일 수 있거나, 달리 나타내지 않는 한 알킬 기의 치환에 관하여 상기에 개시된 것들로부터 선택될 수 있다. 치환되는 경우, 사이클로알케닐 기 상의 치환체는 사이클로알케닐 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있으며, 이러한 방향족 고리에는 아릴 및 헤테로아릴이 포함된다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬닐"은 고리 내에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 사이클로알킬 기를 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 이들 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로-연결된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬닐 기는 C_3 내지 C_{10} 의 범위일 수 있으며, 다른 구현예에서 이는 C_3 내지 C_6 의 범위일 수 있다. 사이클로알킬닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환체(들)는 알킬일 수 있거나, 달리 나타내지 않는 한 알킬 기의 치환에 관하여 상기에 개시된 것들로부터 선택될 수 있다. 치환되는 경우, 사이클로알킬닐 기 상의 치환체는 사이클로알킬닐 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있으며, 이러한 방향족 고리에는 아릴 및 헤테로아릴이 포함된다.

- [0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3원 내지 18원 고리를 지칭한다. "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트라이사이클릭, 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있는데, 이때 이러한 고리 시스템은 융합된, 가교된 또는 스피로-연결된 방식으로 함께 연결될 수 있으며; "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴" 내의 질소, 탄소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소는 선택적으로 4차화될 수 있으며; 이들 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있는데, 단 이들이 모든 고리 전체에 걸쳐 완전 비국재화된 파이-전자 시스템을 형성하지 않는다는 조건에서이다. 헤테로알리사이클릴 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환체(들)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 실릴, 할로알킬, 할로알콕시, 트라이할로메탄설폰일, 트라이할로메탄설폰아미도, 및 아미노(일치환 및 이치환된 아미노 기를 포함함), 및 이들의 보호된 유도체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기일 수 있다. 그러한 "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"의 예에는 아제피닐, 다이옥솔라닐, 이미다졸리닐, 모르폴리닐, 옥시라닐, 피페리디닐 N-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 2-옥스포롤리디닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폰사이드, 및 티아모르폴리닐 설폰이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 치환되는 경우, 헤테로알리사이클릴 기 상의 치환체는 헤테로알리사이클릴 기에 융합된 방향족 고리를 형성할 수 있으며, 이러한 방향족 고리에는 아릴 및 헤테로아릴이 포함된다.
- [0049] "(사이클로알킬)알킬"은, 치환체로서, 알킬렌 기를 통해 연결된 사이클로알킬 기이다. (사이클로알킬)알킬의 알킬렌 및 사이클로알킬은 선택적으로 치환될 수 있다. 예에는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필부틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로프로필이소프로필, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헥틸메틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.
- [0050] "(사이클로알케닐)알킬"은, 치환체로서, 알킬렌 기를 통해 연결된 사이클로알케닐 기이다. (사이클로알케닐)알킬의 알킬렌 및 사이클로알케닐은 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.
- [0051] "(사이클로알키닐)알킬"은, 치환체로서, 알킬렌 기를 통해 연결된 사이클로알키닐 기이다. (사이클로알키닐)알킬의 알킬렌 및 사이클로알키닐은 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 경우에, 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기이다.
- [0052] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로" 또는 "할로겐"은 F(플루오로), Cl(클로로), Br(브로모) 또는 I(요오드)를 지칭한다.
- [0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로알킬"은 수소 원자들 중 하나 이상이 할로겐에 의해 대체된 알킬 기를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸 및 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로이소부틸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 할로알킬은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0054] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "할로알콕시"는 RO-기(여기서, R은 할로알킬 기임)를 지칭한다. 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시 및 1-클로로-2-플루오로메톡시, 2-플루오로이소부티옥시를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 할로알콕시는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0055] "O-카르복시" 기는 "RC(=O)O-" 기를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아르알킬, 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있으며, 이들은 본 명세서에 정의된 바와 같다. O-카르복시는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0056] "C-카르복시" 기는 "-C(=O)OR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. C-카르복시는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0057] "트라이할로메탄설폰일" 기는 "X₃CSO₂-" 기를 지칭하며, 여기서 X는 할로겐이다.
- [0058] "시아노" 기는 "-CN" 기를 지칭한다.
- [0059] "시아네이트" 기는 "-OCN" 기를 지칭한다.
- [0060] "이소시아네이트" 기는 "-NCO" 기를 지칭한다.

- [0061] "티오시아네이트" 기는 "-SCN" 기를 지칭한다.
- [0062] "이소티오시아네이트" 기는 " -NCS" 기를 지칭한다.
- [0063] "설피닐" 기는 "-S(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설피닐은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0064] "설포닐" 기는 "SO₂R" 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0065] "S-설피온아미도" 기는 "-SO₂NR_AR_B" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. S-설피온아미도는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0066] "N-설피온아미도" 기는 "RSO₂N(R_A)-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 설피닐은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0067] "트라이할로메탄설피온아미도" 기는 할로젠으로서 X를 갖는 "X₃CSO₂N(R)-" 기를 지칭하며, R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 트라이할로메탄설피온아미도는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0068] "C-아미도" 기는 "-C(=O)NR_AR_B" 기를 지칭하며, 여기서 R_A 및 R_B는 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. C-아미도는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0069] "N-아미도" 기는 "RC(=O)NR_A-" 기를 지칭하며, 여기서 R 및 R_A는 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. N-아미도는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0070] "에스테르"는 "-C(=O)OR" 기를 지칭하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0071] 저급 아미노알킬은 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 아미노 기를 지칭한다. 저급 아미노알킬은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0072] 저급 알콕시알킬은 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 알콕시 기를 지칭한다. 저급 알콕시알킬은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0073] 당업자에게 잘 알려진 기법을 사용하여, 본 명세서에서의 화합물 상의 임의의 비치환 또는 일치환된 아민 기는 아미드로 전환될 수 있으며, 임의의 하이드록실 기는 에스테르로 전환될 수 있으며, 임의의 카르복실 기는 아미드 또는 에스테르로 전환될 수 있다(예를 들어, 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 참조).
- [0074] 치환체의 개수가 명시되지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, "C₁-C₃ 알콕시페닐"은 1, 2 또는 3개의 원자를 함유하는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시 기를 포함할 수 있다.
- [0075] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는, 달리 나타내지 않는 한, 이들의 일반 용법, 인식된 약어, 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)에 따른다(문헌[Biochem. 11:942-944 (1972)] 참조).
- [0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 하기의 용어들은 화학 문헌에서 이들이 받아들여지고 있는 의미를 갖는다.
- [0077] AcOH 아세트산
- [0078] anhyd 무수
- [0079] (BOC)₂O 또는 Boc₂O 다이-*t*-부틸 다이카르보네이트
- [0080] BOC 또는 Boc *t*-부톡시 카르보닐
- [0081] CDCl₃중수소화 클로로포름
- [0082] CDI 1,1'-카르보닐다이이미다졸

[0083]	CH ₃ CN 아세토니트릴
[0084]	Cs ₂ CO ₃ 탄산세슘
[0085]	DCM 다이클로로메탄 또는 CH ₂ Cl ₂
[0086]	DIBAL-H 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드
[0087]	DIPEA N,N-다이이소프로필에틸아민
[0088]	DMF N,N-다이메틸포름아미드
[0089]	DMSO 다이메틸 설펝사이드
[0090]	EDTA 에틸렌다이아민테트라아세트산
[0091]	Et ₂ O 다이에틸 에테르
[0092]	Et ₃ N 트라이에틸 아민
[0093]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0094]	EtOH 에탄올
[0095]	h 시간
[0096]	HMDS 헥사메틸다이실라잔
[0097]	i-PrOH 이소프로판올
[0098]	KOtBu 칼륨 t-부톡사이드
[0099]	MeOH 메탄올
[0100]	MsCl 염화메실
[0101]	MTBE 메틸 tert-부틸 에테르
[0102]	Na ₂ SO ₄ 황산나트륨
[0103]	NaHCO ₃ 중탄산나트륨
[0104]	NaOEt 나트륨 에톡사이드
[0105]	NaOH 수산화나트륨
[0106]	NaOMe 나트륨 메톡사이드
[0107]	NH ₄ OAc 아세트산암모늄
[0108]	Pd/C 활성탄 상의 팔라듐
[0109]	(Ph) ₃ P 트라이페닐포스핀
[0110]	rt 실온
[0111]	SiO ₂ 이산화규소/실리카
[0112]	TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
[0113]	TEA 트라이에틸 아민
[0114]	TFA 트라이플루오로아세트산
[0115]	THF 테트라하이드로퓨란
[0116]	TsCl 염화토실

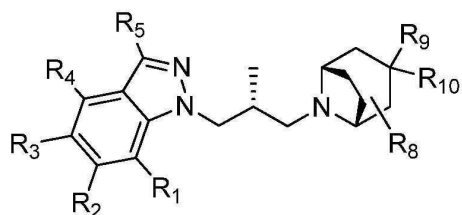
- [0117] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본 명세서에 개시된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명시적으로 나타나 있지 않는 경우, 이때에는 각각의 중심이 독립적으로 R-배치 또는 S-배치 또는 이들의 조합을 가질 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물은 거울상 이성체적으로 순수하거나 입체이성체 혼합물일 수 있다. 게다가, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성체들을 발생시키는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 이들의 조합일 수 있는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 모든 호변이성체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.
- [0118] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용되는 염"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실하지 않은 화합물의 염을 지칭한다. 약학적 염은 본 명세서에 개시된 화합물과 산 또는 염기의 반응에 의해 수득될 수 있다. 염기-형성된 염은, 한정됨이 없이, 암모늄 염(NH₄⁺); 알칼리 금속 염, 예컨대 한정됨이 없이, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 한정됨이 없이, 칼슘 또는 마그네슘 염; 유기 염기의 염, 예컨대 한정됨이 없이, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민의 염; 및 아미노산 염, 예컨대 한정됨이 없이, 아르기닌 및 리신의 아미노기를 갖는 염을 포함한다. 유용한 산-기반 염은, 한정됨이 없이, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, p-톨루엔설폰산염 및 살리실산염을 포함한다.
- [0119] 약학적으로 허용되는 용매화물 및 수화물은 화합물과 하나 이상의 용매 또는 물 분자의, 또는 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4개의 용매 또는 물 분자의 복합체이다.
- [0120] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "전구약물"은 약학적으로 활성이 아닐 수 있지만 생체내(*in vivo*) 투여시에 활성 약물로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물은 약물의 대사 안정성 또는 수송 특성을 변경시키도록, 부작용 또는 독성을 차폐하도록, 약물의 향미를 개선하도록, 또는 약물의 다른 특성 또는 성질을 변경시키도록 설계될 수 있다. 전구약물은 부모 약물보다 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문에, 이는 종종 유용하다. 전구약물은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면, 부모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 약학 조성물 중에서 활성 부모 약물보다 더 우수한 용해도를 가질 수 있다. 전구약물의 일 예는, 한정됨이 없이, 본 명세서에 개시된 화합물일 것인데, 이는, 수용성이 이동성에 대해 해로운 세포막을 통한 흡수를 촉진시키기 위하여 에스테르("전구약물")로서 투여되지만, 이어서 이는, 일단 수용성이 이로운 세포 내부에 있으면, 카르복실산(활성 실체(entity))으로 대사적으로 가수분해된다. 전구약물의 추가의 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있는데, 여기서 펩티드는 생체내에서 대사되어서 활성 부모 화합물을 방출한다. 생체내에서의 약물 대사 및 약력학적 과정에 대한 지식에 의해, 일단 약학적으로 활성인 화합물이 알려지면, 당업자는 그 화합물의 전구약물을 설계할 수 있다(예를 들어, 문헌[Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392] 참조).
- [0121] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 수용체의 활성을 "조절한다"는 것은 그것을 활성화한다는 것, 즉 그것이 발견되는 특정 환경에서 측정된 베이스 수준을 증가하여 그의 세포 기능을 증가시킨다는 것을 의미하거나, 그것을 불활성화한다는 것, 즉 그것이 발견되는 환경에서 측정된 베이스 수준 미만으로 그의 세포 기능을 감소시키고/시키거나, 심지어 천연 결합 파트너(natural binding partner)의 존재 하에서도 그것이 그의 세포 기능을 전혀 수행할 수 없게 한다는 것을 의미한다. 천연 결합 파트너는 수용체에 대해 효능제인 내인성 분자이다.
- [0122] "효능제"는 수용체의 기초 활성(basal activity)(즉, 수용체에 의해 매개된 신호 변환)을 증가시키는 화합물로서 정의된다.
- [0123] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "부분 효능제"는, 수용체에 대한 친화성을 갖지만, 효능제와 달리, 수용체에 결합될 때, 다수의 수용체가 그 화합물에 의해 점유되어 있을지라도 그것이 수용체와 통상적으로 관련된 약리학적 반응을 약간의 정도만 이끌어내는 화합물을 지칭한다.
- [0124] "역효능제(inverse agonist)"는 수용체의 기초 활성을 감소시키거나 억제하는 화합물로서 정의되며, 이에 따라 그 화합물은 기술적으로 길항제가 아니라, 오히려 음성 고유 활성(negative intrinsic activity)을 갖는 효능제이게 된다.
- [0125] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "길항제"는 수용체에 결합하여, 마치 그 수용체가 비점유된 것처럼, 어떠한 반응도 일으키지 않는 복합체를 형성하는 화합물을 지칭한다. 길항제는 수용체에 대한 효능제의 작용을 약화시킨다. 길항제는 가역적으로 또는 비가역적으로 결합하여, 수용체의 활성을 영구적으로 또는 적어도 길항제가 대사되거나 해리되거나 물리적 또는 생물학적 과정에 의해 달리 제거될 때까지 효과적으로 제거할 수 있다.

- [0126] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 객체인 동물을 지칭한다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 파충류 및, 특히 포유류를 포함한다. "포유류"는, 한정됨이 없이, 마우스; 래트; 토끼; 기니아 피그; 개; 고양이; 양; 염소; 소; 말; 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 및 유인원, 그리고 특히 인간을 포함한다.
- [0127] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "환자"는 특정 질병 또는 장애를 치유하거나, 적어도 그의 영향을 개선하도록 시도하기 위해, 또는 이러한 질병 또는 장애가 최초로 발생하는 것을 예방하기 위해 의료 전문가, 예컨대 M.D. 또는 D.V.M.에 의해 치료 중인 대상체를 지칭한다.
- [0128] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 도입을 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 한정됨이 없이, 다이메틸 설펝사이드(DMSO)는 대상체의 세포 또는 조직 내로의 많은 유기 화합물의 흡수를 촉진시키는 일반적으로 이용되는 담체이다.
- [0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "희석제"는, 약학 조성물 내의 성분으로서, 약리학적 활성은 결여되어 있지만 약학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는 제조 또는 투여하기에 질량이 너무 작은 강력한 약물(potent drug)의 벌크를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 이는 또한, 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여하고자 하는 약물을 용해시키기 위한 액체일 수 있다. 당업계에서의 희석제의 일반적인 형태는 완충 수용액이며, 이러한 완충 수용액은, 예컨대 한정됨이 없이, 인간 혈액의 조성을 모방하는 인산염 완충 식염수이다.
- [0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "부형제"는, 한정됨이 없이, 벌크, 주도(consistency), 안정성, 결합 능력, 유통, 봉쇄 능력 등을 조성물에 제공하기 위하여 약학 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 지칭한다. "희석제"는 부형제의 한 유형이다.
- [0131] "수용체"는, 세포의 내부 또는 그의 표면 상에 존재하고 그것이 리간드에 의해 억제 또는 자극될 때 세포 생리 (cellular physiology)에 영향을 줄 수 있는 임의의 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 전형적으로, 수용체는 리간드-결합 특성을 갖는 세포의 도메인, 수용체를 세포막 내에 고착시키는 막형단 도메인, 및 리간드 결합에 반응하여 세포 신호를 발생시키는("신호 변환") 세포질 도메인을 포함한다. 수용체는 또한, 수용체의 특징적 구조를 갖지만 확인가능한 리간드를 갖지 않는 임의의 분자도 포함한다. 게다가, 수용체는 절두된(truncated), 변형된, 돌연변이된 수용체, 또는 수용체의 서열의 일부 또는 전부를 포함하는 임의의 분자를 포함한다.
- [0132] "리간드"는 수용체와 상호작용하는 임의의 물질을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0133] "M1 수용체"는 분자 클로닝 및 약리학을 통해 특징규명되는 M1 무스카린성 수용체 아형의 활성화에 상응하는 활성을 갖는 수용체로서 정의된다.
- [0134] "선택적" 또는 "선택성"은 다른 수용체 유형으로부터의 반응을 더 적게 발생시키거나 거의 발생시키지 않으면서 특정 수용체 유형, 아형, 부류 또는 하위부류로부터 원하는 반응을 발생시키는 화합물의 능력으로서 정의된다. 무스카린성 효능제 화합물의 하나 이상의 특정 아형의 "선택적" 또는 "선택성"은 다른 아형의 활성을 거의 또는 전혀 증가시키지 않으면서 하나 이상의 특정 아형의 활성을 증가시키는 화합물의 능력을 의미한다.
- [0135] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 약리학적으로 활성인 화합물의 "공동 투여(coadministration)"는 시험관내(*in vitro*) 또는 생체내 어느 곳에서든 2개 이상의 별개의 화학적 실체의 전달을 지칭한다. 공동 투여는 별개의 작용제(agent)들의 동시 전달; 작용제들의 혼합물의 동시 전달; 이뿐만 아니라 하나의 작용제의 전달 후 또 다른 작용제 또는 추가 작용제들의 전달을 의미한다. 공동 투여되는 작용제들은 전형적으로 서로 함께 작용하도록 의도된다.
- [0136] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상가가 모색 중인 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의약적 반응(이는 치료 중인 질병의 증상의 경감(alleviation) 또는 고식(palliation)을 포함함)을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약학적 작용제의 양을 의미한다.
- [0137] **화합물**
- [0138] 무스카린성 수용체를 포함한 콜린성 수용체를 조절하는 화합물이 본 명세서에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물은 콜린성 수용체의 효능제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 치료학적 효과를 갖고 하기와 같은 질병 또는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다: 인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각 결핍, 및 정신 장애와 관련된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하, 및 다운증후군; 신경정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증,

정신분열증, 주의력 결핍 장애, 및 질 드 라 튜렛 증후군; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애, 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 루이 소체 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병, 픽병, 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 안압, 녹내장, 고안압증 및 기타 안과적 질환, 예컨대 안구 표면 적응증 및 질환, 예컨대 안구건조증, 안건염 및 마이봄선 질병, 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각, 알러지성 결막염 및 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 및 검열반. 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 각막 이식 거부를 예방하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 신경보호 효과를 갖고 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 망막 정맥 폐색, 시신경병증, 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염을 치료하는 데 사용될 수 있다.

- [0139] 이들 질병/질환은 콜린성 수용체, 예컨대 무스카린성 수용체와 관련된다.
- [0140] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 우수한 용액 안정성, 즉 최소한의 염기-촉매 가수분해를 갖도록 최적화되었다. 이러한 의료용 장치의 예는 저밀도 폴리에틸렌 또는 폴리에틸렌 테레프탈레이트와 같은 플라스틱의 점착기 병이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 안구 효능(ocular efficacy)을 상실하지 않고서 우수한 전신 대사 불안정성(systemic metabolic lability)을 갖도록 개발되었다. 이는 본 명세서에 개시된 화합물이 일단 안구를 떠나면 용이하게 대사되어서 안구 효과에 대한 선택성을 개선한다는 것을 일반적으로 의미한다.
- [0141] 결과적으로, 본 명세서에 개시된 구현예 및 양태는 다른 알려진 무스카린성 수용체 효능제, 예를 들어 W02006/068904에 개시된 것들과 비교하여 표적화된 특성을 갖도록 설계된 화합물(예컨대, 상기에 개시된 것들)을 포함한다. 따라서, 본 명세서의 화합물은 무스카린성 수용체 효능제이도록 설계된다.
- [0142] 일부 구현예에서, 화합물은 M1 효능제이며, 이는, 예를 들어 표 1에 나타나 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 M1 선택적 효능제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 M3 활성이 없거나 낮은 M1 효능제이다.
- [0143] 본 명세서에 개시된 화합물들 중 일부는, 예를 들어 R-SAT 및 GTP γ S 결합에 의해 검정되었다.
- [0144] 일부 구현예에서, 화합물은 R-SAT에 의해 검정할 때 M1 pEC50 값이 7.5 이상, 또는 8.0 이상, 또는 8.5 이상이어야 한다.
- [0145] 일부 구현예에서, 화합물은 GTP γ S 결합에 의해 검정할 때 M1 pEC50 값이 6.5 이상, 또는 7.0 이상, 또는 7.5 이상이어야 한다.
- [0146] 일부 구현예에서, 화합물은 GTP γ S 결합에 의해 검정할 때 EFF%(%효능)가 25 이상, 예컨대 30 이상, 예컨대 30 초과, 예컨대 40 초과, 예컨대 50 초과이어야 한다.
- [0147] 일부 구현예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 입체이성체, 및 전구약물을 제공한다:

[0148] [화학식 I]



- [0149] 상기 식에서,
- [0150]
- [0151] R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋

6 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0152] R₅는 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐, 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0153] R₈은 0, 1, 또는 2회 존재하고, 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 0-C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

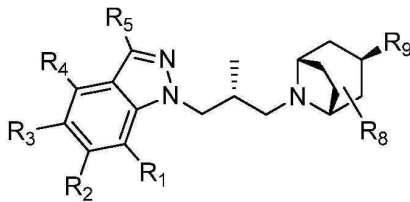
[0154] R₉는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐옥시, 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐옥시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0155] R₁₀은 수소이거나,

[0156] R₉와 R₁₀은 함께 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴을 형성한다.

[0157] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia로부터 선택된다:

[0158] [화학식 Ia]



[0159]

[0160] 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 독립적으로 수소, 할로젠, 할로젠 또는 하이드록시에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] 일부 구현예에서, R₄는 수소이고, R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₁ 및 R₄는 수소이고, R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄는 독립적으로 수소, Br, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, 및 -OCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₁은 Br, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, 및 -OCH₃으로부터 선택되고, 다른 R 기는 수소이다. 일부 구현예에서, R₂는 수소, Br, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, 및 -OCH₃으로부터 선택되고, 다른 R 기는 수소이다. 일부 구현예에서, R₃은 Br, F, Cl, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, 및 -OCH₃으로부터 선택되고, 다른 R 기는 수소이다. 일부 구현예에서, R₂는 수소, F, -CH₃으로부터 선택되고, 다른 R 기는 수소이다.

[0163] 일부 구현예에서, R₅는 수소, 메틸, 에틸, 벤질, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₅는 수소 또는 메틸이다.

[0164] 일부 구현예에서, R₉는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬(-C₁₋₆ 알킬-0-C₁₋₆ 알킬), 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알케닐옥시(-O-C₂₋₆ 알케닐), 선택적으로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐옥시(-O-C₂₋₆ 알킬닐), 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시(-O-C₃₋₆ 사이클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0165] 일부 구현예에서, R₉는 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알콕시(-O-C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬), C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬(-C₁₋₆ 알킬-O-C₁₋₆ 알킬), C₂₋₆ 알케닐옥시(-O-C₂₋₆ 알케닐), C₂₋₆ 알키닐옥시(-O-C₂₋₆ 알키닐), 및 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시(-O-C₃₋₆ 사이클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R₉는 C₁₋₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐옥시, C₂₋₆ 알키닐옥시, 및 C₃₋₆ 사이클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0166] 일부 구현예에서, R₉는 프로폭시, 사이클로프로필메톡시, 사이클로부틸메톡시, 알릴옥시, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 사이클로펜틸옥시, 및 프로프-2-이닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0167] 일부 구현예에서, R₉는 사이클로프로필메톡시, 알릴옥시, 및 메톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0168] 일부 구현예에서, R₉와 R₁₀은 함께 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴(-C₁₋₆ 알킬리덴-O-C₁₋₆ 알킬)을 형성한다. 일부 구현예에서, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬리덴은 메톡시에틸리덴이다.
- [0169] 상기 개시된 구현예들 중 임의의 것은 다른 구현예들과 조합되어, 예를 들어 첨부된 청구범위에 개시된 바와 같은, 더 구체적인 구현예들을 만들 수 있다.
- [0170] 화학식 I에 따른 화합물의 비제한적인 예에는 하기가 포함된다:
- [0171] 1-(3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0172] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0173] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0174] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸;
- [0175] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0176] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-(트라이플루오로메틸)-1H-인다졸;
- [0177] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸;
- [0178] 1-((R)-3-(3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸;
- [0179] 1-((R)-3-(3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸;
- [0180] (1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸-6-일)메탄올;
- [0181] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸;
- [0182] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸;
- [0183] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸;
- [0184] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로펜틸옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0185] 1-((R)-3-(3-(사이클로부틸메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0186] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-3-메틸-1H-인다졸;
- [0187] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-인다졸;
- [0188] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;
- [0189] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로폭시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

[0190] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸;

[0191] 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-인다졸;

[0192] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸;

[0193] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸; 및

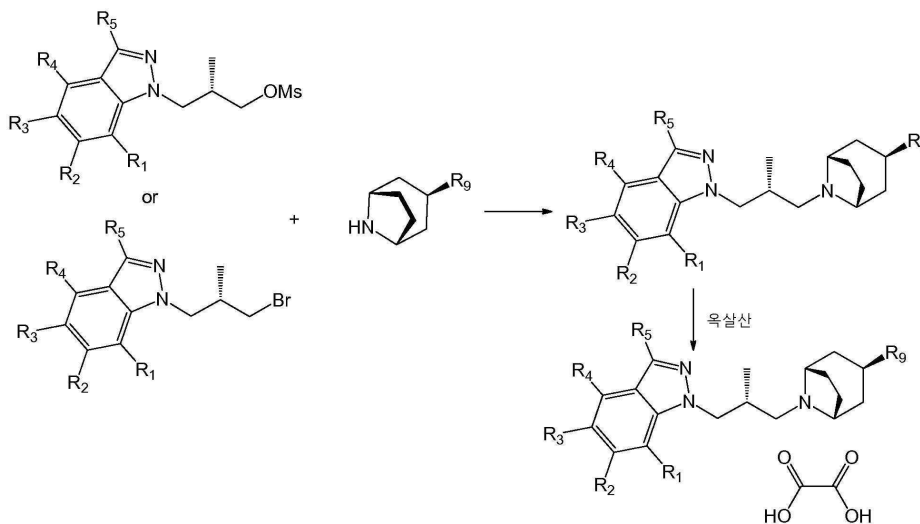
[0194] 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸.

[0195] 제조 방법

[0196] 본 명세서에 개시된 화합물은 하기에 기재된 방법에 의해, 또는 이들 방법의 변형에 의해 합성될 수 있다. 방법을 변형하는 방법은, 특히 온도, 용매, 시약 등을 포함하며, 당업자에게 명백할 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 화합물의 제조를 위한 방법들 중 임의의 것을 수행하는 동안, 관련된 분자들 중 임의의 것 상의 감수성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 통상의 보호기, 예컨대 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973)]; 및 문헌 [Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기재된 것들에 의해 달성될 수 있으며, 이들 문헌은 둘 모두 이로써 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 보호기는 당업계로부터 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다. 적용가능한 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변환은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 문헌 [R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989], 또는 문헌 [L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995]에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌은 둘 모두 이로써 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0197] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 반응식 I에 따라 합성될 수 있다. 당업자는 반응식 I에 나타난 반응이 치환된 인다졸 및 다른 선택적으로 치환된 방향족 화합물에까지 확장될 수 있음을 이해할 것이다. 변수 R은 화학식 I에 정의된 바와 같은 R₁, R₂, R₃, 또는 R₄이고, R₉는 화학식 I에 정의된 것과 동일하다. 추가적으로, 다른 유사한 반응식이 가능하며, 실시예에 기초하여 당업자에 의해 잘 이해된다.

[0198] [반응식 I]



[0199]

[0200] 본 명세서에 개시된 화합물의 제조를 위한 방법들 중 임의의 것을 수행하는 동안, 관련된 분자들 중 임의의 것 상의 감수성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 통상의 보호기, 예컨대 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry (McOmie ed., Plenum Press, 1973)]; 및 문헌 [Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1991)]에 기재된 것들에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계로부터 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0201] 사용 방법

- [0202] 일반적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 콜린성, 특히 무스카린성 수용체에서 활성이다. 일부 구현예에서, 화합물은 M1 무스카린성 수용체에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 화합물은 무스카린성(M1) 수용체 선택적 효능제이다.
- [0203] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 낮은 M₃ 활성을 나타내거나 M₃ 활성을 나타내지 않는다.
- [0204] 본 명세서에 개시된 화합물은 전형적으로 치료학적 효과를 갖고 하기와 같은 콜린성 수용체와 관련된 질병 또는 질환의 증상을 치료 또는 경감시키는 데 사용될 수 있다: 인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각 결핍, 및 정신 장애와 관련된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하, 및 다운증후군; 신경정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증, 정신분열증, 주의력 결핍 장애, 및 질 드 라 튜렛 증후군; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애, 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 루이 소체 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병, 픽병, 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 안압, 녹내장, 고안압증 및 기타 안과적 질환, 예컨대 안구 표면 적응증 및 질환, 예컨대 안구건조증, 안건염 및 마이봄선 질병, 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각, 알리지성 결막염 및 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알리지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 및 검열반. 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 각막 이식 거부를 예방하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 신경보호 효과를 갖고 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 망막 정맥 폐색, 시신경병증, 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0205] 질병 또는 질환은 콜린성 수용체, 특히 무스카린성 수용체의 기능이상, 감소된 활성, 변형, 돌연변이, 절두, 또는 손실로부터, 이뿐만 아니라 아세틸콜린의 감소된 수준으로부터 기인될 수 있다.
- [0206] 본 명세서에 개시된 화합물은 또한 질병, 예를 들어 하기를 치료하는 데 사용될 수 있다: 인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각 결핍, 및 정신 장애와 관련된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하, 및 다운증후군; 신경정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증, 정신분열증, 주의력 결핍 장애, 및 질 드 라 튜렛 증후군; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애, 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 루이 소체 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병, 픽병, 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 안압, 녹내장, 고안압증 및 기타 안과적 질환, 예컨대 안구 표면 적응증 및 질환, 예컨대 안구건조증, 안건염 및 마이봄선 질병, 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각, 알리지성 결막염 및 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알리지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 및 검열반이다. 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 각막 이식 거부를 예방하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 신경보호 효과를 갖고 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 망막 정맥 폐색, 시신경병증, 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0207] 본 명세서에 개시된 화합물은 콜린성 수용체 활성을 증가시키거나, 콜린성 수용체를 활성화하는 능력을 가질 수 있다. 콜린성 수용체 활성은 콜린성 신호전달 또는 활성화와 직접적으로 또는 간접적으로 관련된 신호전달 활성 또는 임의의 다른 활성을 포함한다. 콜린성 수용체는 무스카린 수용체를 포함한다. 무스카린 수용체는, 예를 들어 중추 신경계, 말초 신경계, 위장관계, 심장, 내분비선(endocrine gland), 또는 폐에 존재할 수 있다. 무스카린 수용체는 야생형인, 절두된, 돌연변이된, 또는 변형된 콜린성 수용체일 수 있다. 콜린성 수용체 활성을 증가시키거나 콜린성 수용체를 활성화하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 키트가 또한 고려된다.

- [0208] 콜린성 수용체를 함유하는 시스템은, 예를 들어, 포유류, 인간 이외의 영장류 또는 인간과 같은 대상체일 수 있다. 이러한 시스템은 또한, 콜린성 수용체를 발현시키는 세포 배양 모델 시스템, 콜린성 수용체를 함유하는 그의 무세포 추출물, 또는 정제된 수용체와 같은 생체내 또는 시험관내 실험 모델일 수 있다. 이러한 시스템의 비제한적인 예는 수용체를 발현시키는 조직 배양 세포, 또는 이의 추출물 또는 용해물(lysate)이다. 본 방법에 사용될 수 있는 세포는 콜린성 수용체, 예를 들어 M₁ 무스카린성 수용체를 통해 신호 변환(signal transduction)을 매개할 수 있는 임의의 세포를 포함하는데, 이러한 신호 변환 매개는 이 수용체의 내인성 발현(endogenous expression)(예를 들어, M₁ 수용체를 음성적으로 발현시키는 소정 유형의 신경 세포주)을 통해 행해지거나, 예를 들어 이 수용체 유전자를 함유하는 플라스미드를 갖는 세포의 형질감염에 의한, 세포 내로의 외인성 유전자의 도입과 같은 것을 통해 행해진다. 하등 생물(lower life) 형태의 세포는 일반적으로 본 목적에 적절한 신호 변환 경로가 결여되어 있으므로, 이러한 세포는 전형적으로 포유류 세포(또는 기타 진핵 세포, 예컨대 곤충 세포 또는 제노푸스(Xenopus) 난모세포)이다. 적합한 세포의 예에는 다음이 포함된다: 형질감염된 M₁ 수용체에 대해 증가된 성장으로 반응하는 마우스 섬유 아세포주 NIH 3T3(ATCC CRL 1658); RAT 1 세포(문헌[Pace et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7031-35 (1991)]); 및 뇌하수체 세포(문헌[Vallar et al., Nature 330:556-58 (1987)]). 본 방법에 유용한 기타 포유류 세포는 HEK 293 세포, CHO 세포, 및 COS 세포를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0209] 본 명세서에 개시된 화합물은 또한 안압을 감소시키는 능력을 가지며, 이에 따라 녹내장과 같은 질병의 치료에 사용될 수 있다. 녹내장은 전방(anterior chamber), 즉 각막과 수정체 사이에 형성된 공간을 충전하는 방수(aqueous humor)의 순환-제어 메커니즘(circulation-control mechanism)에서 비정상성이 관찰되는 질병이다. 이는 방수 부피의 증가 및 안압 증가를 초래하여, 결과적으로 시야 결함, 및 심지어는 시신경 유두(papillae)의 통제불능(compulsion) 및 수축에 기인하는 시력 상실을 초래한다. 본 명세서에 개시된 일부 구현예는 눈의 질병을 치료하기 위해 무스카린성 효능제를 탐구하는 것과 관련된다. 눈의 질병의 예는 증가된 안압, 녹내장, 고안압증, 안구건조증, 안건염 및 마이봄선 질병, 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 조각의 회복, 알러지성 결막염 및 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알러지, 아토피성 각결막염, 춘계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 및 껌결막이다. 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 각막 이식 거부를 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기에 언급된 바와 같이, 녹내장은 일반적으로 시신경의 손상을 지칭한다. 증가된 안압(IOP)이 시신경의 손상과 관련하여 고려해야 할 인자임을 나타내는 이론이 있다.
- [0210] 따라서, 본 명세서에 개시된 화합물은 안압을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 본 명세서에 개시된 화합물은 또한, 예를 들어 국소 투여에 의해 시험했을 때, 시험관내 및 생체내에서 개선된 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 명세서에 개시된 화합물들 중 일부의 효과를 도 1에서 알 수 있는데, 여기에는 본 명세서에 개시된 화합물이 AC00263201(비교 화합물 2)로서 이전에 기재된 바와 같은 화합물과 비교되어 있다. 화합물은 고안압성 원숭이 눈에 국소 투여된다.
- [0211] 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은, 특히 눈의 질병, 예컨대 녹내장 및 기타 안과 질환과 관련하여, 우수한 약동학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 약동학적(PK) 특성의 예는 24시간 이상 동안 우수한 각막 노출, 홍채-모양체 노출 및 망막 노출이며, 반면 전신 노출은 도 3에서 알 수 있는 바와 같이 낮다. 예를 들어, 개선된 약동학은 홍채-모양체 내에서의 화합물의 반감기가 개선될 수 있음을 의미한다.
- [0212] 본 명세서에 개시된 화합물은 눈의 질병을 치료하는 데 사용되는 알려진 약제와 비교하여 눈물 분비를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 약제의 예는 필로카르핀이다. 필로카르핀은 비선택적 무스카린성 효능제이며, 특히, 눈물 및 타액 분비를 증가시킴으로써 안구건조증 및 구강건조증(dry mouth) 증상을 치료하는 데 사용되어 왔다. 도 2는 본 명세서에 개시된 화합물과 AC00263201과 필로카르핀 사이의 증가된 눈물 분비 연구로부터 얻어진 결과를 예시한다. 놀랍게도, 본 명세서에 개시된 화합물(즉, M₁ 선택적 무스카린성 효능제)은 필로카르핀과 유사한 작용을 갖는다.
- [0213] 일부 구현예는 또한, 약리게놈학(pharmacogenomics)이 예후(예측) 목적으로 사용되는 예측용 의학(predictive medicine) 분야에 관한 것이다. 약리게놈학은 이환된 사람에서의 변경된 약물 배치 및 비정상적 작용으로 인해 약물에 대한 반응에 있어서의 임상적으로 유의한 유전적 변이를 다룬다(예를 들어, 문헌[Eichelbaum, Clin Exp Pharmacol. Physiol., 23:983-985 (1996)] 및 문헌[Linder, Clin. Chem. 43:254-66 (1997)] 참조). 일반적으로, 2가지 유형의 약리유전학적 질환으로 구별될 수 있다: 약물이 신체에 작용하는 방법을 변경시키는 단일 인

자로서 전달되는 유전자 질환(변경된 약물 작용) 또는 신체가 약물에 대해 작용하는 방법을 변경시키는 단일 인자로서 전달되는 유전자 질환(변경된 약물 대사). 이들 약리유전학적 질환은 천연 발생 다형(naturally-occurring polymorphism)으로서 일어날 수 있다.

- [0214] "전 게놈 관련(genome-wide association)"으로서 알려진, 약물 반응을 예측하는 유전자를 확인하기 위한 하나의 약리게놈학 접근은, 알려진 유전자-관련 마커들로 이루어진 인간 게놈의 고분해능 맵에 주로 의지한다(예를 들어, 인간 게놈 상의 60,000 내지 100,000개의 다형 또는 가변 부위로 이루어진 "이중-대립(bi-allelic)" 유전자 마커 맵으로서, 이들 각각은 2개의 변이체를 가짐). 이러한 고분해능 유전자 맵이, 특정한 관찰된 약물 반응 또는 부작용과 관련된 마커들을 확인하기 위해 II상/III상 약물 시험에 참여하는 통계학적으로 유의한 수의 환자들 각각의 게놈의 맵과 비교될 수 있다. 대안적으로, 이러한 고분해능 맵은 인간 게놈 내의 수천만 개의 알려진 단일 뉴클레오티드 다형(single nucleotide polymorphism, SNP)의 조합으로부터 생성될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "SNP"는 DNA의 신장에서 단일 뉴클레오티드 염기에서 일어나는 일반적인 변경이다. 예를 들어, SNP는 DNA의 염기 1,000개당 1회 일어날 수 있다. SNP는 질병 과정에 관여할 수 있지만, 대부분은 질병-관련이 아닐 수 있다. 유전자 맵이 이러한 SNP의 발생에 기초한다는 것을 고려할 때, 개체들은 그들의 개별 게놈에서의 SNP의 특정 패턴에 따라 유전자 범주로 그룹화될 수 있다. 이러한 방식으로, 치료 계획(treatment regimen)이 유전자적으로 유사한 개체들의 그룹에 맞추어질 수 있는데, 이때 이러한 유전자적으로 유사한 개체들 사이에서 공통적일 수 있는 특성(trait)을 고려한다.
- [0215] 대안적으로, "후보 유전자 접근(candidate gene approach)"이라고 하는 방법이 약물 반응을 예측하는 유전자를 확인하는 데 이용될 수 있다. 이 방법에 따르면, 약물의 표적(예를 들어, 단백질 또는 수용체)을 암호화하는 유전자가 알려져 있다면, 그 유전자의 모든 공통 변이체가 집단(population)에서 확인될 수 있다. 유전자의 특정 버전이 특정 약물 반응과 관련됨은 표준 기법에 의해 용이하게 결정할 수 있다.
- [0216] 대안적으로, "유전자 발현 프로파일링(gene expression profiling)"이라고 하는 방법이 약물 반응을 예측하는 유전자를 확인하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 약물(예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물)을 투여받은 동물의 유전자 발현은 독성과 관련된 유전자 경로가 작동되었는지에 관한 지표를 제공할 수 있다.
- [0217] 상기 약리게놈학 접근들 중 하나 초과로 것으로부터 발생된 정보가 개체의 예방학적 또는 치료학적 치료에 적절한 투여량 및 치료 계획을 결정하는 데 사용될 수 있다. 이러한 지식은, 투여 또는 약물 선택에 적용될 때, 불리한 반응 또는 치료학적 실패를 피할 수 있으며, 이에 따라 대상체를 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물, 예컨대 본 명세서에 기재된 예시적인 스크리닝 검정들 중 하나에 의해 확인된 조절제로 치료할 경우 치료학적 또는 예방학적 효율을 향상시킬 수 있다. 이들 접근은 또한 신규한 후보 수용체, 또는 시험관내 및 생체내에서의 추가의 약리학적 특성화에 적합한 다른 유전자를 확인하는 데 사용될 수 있다.
- [0218] 따라서, 다른 구현에는, 대상체가 본 명세서에 기재된 화합물에 대해 반응성이 되게 하는 유전자 다형을 확인하기 위한 방법을 포함한다. 본 방법은 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; 콜린성 수용체와 관련된 개선된 질병 또는 질환을 갖는 반응성 대상체를 확인하는 단계; 및 반응성 대상체에서 유전자 다형을 확인하는 단계를 포함하며, 여기서 유전자 다형은 대상체가 화합물에 대해 반응성이 되게 한다. 반응성 대상체에서 유전자 다형을 확인하는 것은 상기에 논의된 방법을 포함한 당업계에 알려진 임의의 수단에 의해 수행될 수 있다. 게다가, 대상체가 본 명세서에 개시된 화합물에 대해 반응성이 되게 하는 유전자 다형을 확인하는 데 사용되는 키트는 본 명세서에 개시된 화합물, 및 바람직하게는 유전자 다형 시험을 수행하기 위한 시약 및 사용설명서를 포함한다.
- [0219] 일 구현예에서, 대상체는, 대상체가 본 명세서에 개시된 화합물에 대해 반응성이 되게 하는 알려진 다형에 대해 시험될 수 있다. 이러한 다형의 존재는 대상체가 치료에 적합함을 나타낸다.
- [0220] 특정 무스카린성 수용체 아형에 대한 본 명세서에 개시된 화합물의 약리학적 특성 및 선택성은, 예를 들어 재조합 수용체 아형, 바람직하게는 이용가능한 경우 인간 수용체의 재조합 수용체 아형을 사용하는 다수의 상이한 검정 방법, 예를 들어 통상의 제2 메신저 또는 결합 검정에 의해 입증될 수 있다. 특히 편리한 기능적 검정 시스템은 미국 특허 제5,707,798호에 개시된 수용체 선택 및 증폭 검정이며, 이 특허는, 예를 들어 상이한 무스카린성 아형을 암호화하는 수용체 DNA로 형질감염된 세포가, 수용체의 리간드의 존재 하에 증폭되는 능력을 이용함으로써 생체활성 화합물을 스크리닝하는 방법을 기재한다. 세포 증폭은 그 세포에 의해 또한 발현된 마커의 증가된 수준으로 검출된다.
- [0221] 일 구현예는 콜린성 수용체의 활성을 증가시키는 방법을 포함하며, 본 방법은 콜린성 수용체 또는 콜린성 수용

체를 함유하는 시스템을 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 하나 이상의 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계 를 포함한다.

[0222] 본 명세서에 개시된 화합물에 의해 치료하기에 적합한 장애는 하기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 인지 기능이상, 예컨대 인지 손상, 건망증, 착란, 기억 상실, 우울증, 주의력 결핍, 시지각 결핍, 및 정신 장애와 관련 된 인지 기능이상, 예컨대 신경정신 장애, 신경변성 장애, 치매, 연령-관련 인지 저하, 및 다운증후군; 신경 정신 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 환각, 공격성, 편집증, 정신분열증, 주의력 결핍 장애, 및 질 드 라 튜렛 증후군; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진 및 과식증; 불안 장애, 예컨대 강박 장애, 공황 장애, 공포 장애, 범불안 장애, 및 외상후 스트레스 장애; 기분 장애, 예컨대 임상적 우울증, 양극성 장애, 및 주요 우울 장애; 신경변성 장애 및 질환, 예컨대 알코올 중독, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변 성, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 루이 소체 치매, 다발성 경화증, 파킨슨병, 픽병, 및 진행성 핵상 마비; 및 기타 질병 및 장애, 예컨대 통증, 예컨대 신경병증성 통증; 증가된 압박, 녹내장, 고안압증, 안구 건조증, 안건염 및 마이봄선 질병, 각막 또는 안구의 다른 표면에 대한 수술로 인해 손상된 각막 지각의 회복, 알리지성 결막염 및 아토피성 및 춘계 각결막염, 익상편, 이식편 대 숙주 질병의 안구 증후군, 안구 알리지, 아토피성 각결막염, 춘 계 각결막염, 포도막염, 전부 포도막염, 베체트병, 쇼그렌 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 반흔성 유사천 포창, 바이러스성 감염에 의해 야기된 만성 안구 표면 염증, 단순 헤르페스 각막염, 안구 주사, 및 검열반. 게 다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 각막 이식 거부를 예방하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 신경보호 효과를 갖고 연령-관련 황반 변성, 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 지도형 위축증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 중앙, 망막 정맥 폐색, 시신경병증, 안구 허혈성 신경병증, 시신경염, 색소성 망막염 및 다발성 경화증에 속발되는 신경염을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0223] 틱 장애(Tic disorder)는 또한 튜렛 및 강박 장애(OCD)를 포함한 다양한 장애를 포함한다.

[0224] 단극성, 양극성을 포함한 정동 장애 스펙트럼이 또한 화학식 I의 화합물을 사용하여 치료하기에 적합한 것으로 고려된다.

[0225] 신경병증성 통증은 통증 수용체의 자극이라기보다는 오히려 말초 신경계 또는 중추 신경계에 대한 손상 또는 그 의 기능이상으로부터 기인된다.

[0226] 약학 조성물

[0227] 또 다른 양태에서, 본 발명은 생리학적으로 허용되는 표면 활성제, 담체, 희석제, 부형제, 평활제, 현탁화제, 필름 형성 물질, 및 코팅 보조제, 또는 이들의 조합; 및 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 치료학적 용도를 위해 허용되는 담체 또는 희석제는 제약 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문 헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]에 기재되어 있으며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 방부제, 안정제, 염료, 감미제, 방향제, 향미제 등이 약학 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨, 아스코르브산 및 p-하이드록시벤조산의 에스테르가 방부제로서 첨가될 수 있다. 게다가, 산화방지제 및 현탁화제가 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 알코올, 에스테르, 셀레이트화 지방족 알코올 등이 표면 활성제로서 사용될 수 있고; 수크로스, 글루코스, 락토스, 전분, 결정화된 셀룰로스, 만니톨, 경질 무수 규산염, 알루미늄산화물, 메타규산알루미늄산화물, 합성 규산 알루미늄, 탄산칼슘, 중탄산나트륨(sodium acid carbonate), 인산수소칼슘, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스 등이 부형제로서 사용될 수 있고; 스테아르산마그네슘, 활석, 경화유 등이 평활제로서 사용될 수 있고; 코코넛유, 올리브유, 참깨유, 땅콩유, 대두가 현탁화제 또는 윤활제로서 사용될 수 있고; 탄수화물, 예컨대 셀룰로스 또는 당의 유도체로서의 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 또는 폴리비닐의 유도체로서의 메틸아세테이트-메타크릴 레이트 공중합체가 현탁화제로서 사용될 수 있고; 가소제, 예컨대 에스테르 프탈레이트 등이 현탁화제로서 사용 될 수 있다.

[0228] 용어 "약학 조성물"은 본 명세서에 개시된 화합물과 다른 화학 성분들, 예컨대 희석제 또는 담체의 혼합물을 지 칭한다. 약학 조성물은 유기체로의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다수의 기법이 당업계에 존재하며, 이러한 기법에는 경구, 주사, 에어로졸, 비경구, 및 국소 투여가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 약학 조성물은 또한 화합물을 무기 또는 유기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

[0229] 용어 "담체"는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 도입을 촉진시키는 화학적 화합물로서 정의된다. 예를 들어, 다 이메틸 설펝사이드(DMSO)는 일반적으로 이용되는 담체인데, 그 이유는 이것은 유기체의 세포 또는 조직 내로의

많은 유기 화합물의 흡수를 촉진시키기 때문이다.

- [0230] 용어 "희석제"는, 관심 대상인 화합물을 용해시킬 뿐만 아니라 화합물의 생물학적으로 활성인 형태를 안정화하기도 할, 물 중에 희석되는 화학적 화합물로서 정의된다. 완충 용액 중에 용해된 염이 당업계에서 희석제로서 이용된다. 하나의 일반적으로 사용되는 완충 용액은 인산염 완충 식염수인데, 그 이유는 이는 인간 혈액의 염 조건을 모방하기 때문이다. 완충 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 완충된 희석제는 화합물의 생물학적 활성을 거의 변형시키지 않는다.
- [0231] 용어 "생리학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 소실시키지 않는 담체 또는 희석제로서 정의된다.
- [0232] 본 명세서에 기재된 약학 조성물은 인간 환자에게, 그 자체로 투여될 수 있거나, 병용 요법으로서 이것이 다른 활성 성분들과 혼합되거나, 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합된 약학 조성물로 투여될 수 있다. 본 출원의 화합물의 투여 및 제형화를 위한 기법은 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990]에서 찾을 수 있다.
- [0233] 적합한 투여 경로는, 예를 들어 경구, 직장, 경점막, 국소, 또는 장관 투여; 비경구 전달, 예컨대 근육내, 피하, 정맥내, 수강내 주사뿐만 아니라 경막내(intrathecal), 직접 뇌실내(direct intraventricular), 복막내, 비강내, 또는 안내(intraocular) 주사도 포함할 수 있다. 화합물은 또한, 사전결정된 속도로의 장기형(prolonged) 및/또는 서방형(timed), 펄스형(pulsed) 투여를 위하여, 지속형 또는 제어형 방출 투여형으로 투여될 수 있는데, 이러한 투여형에는 데포(depot) 주사, 삼투압 펌프, 환제(pill), 경진피(전기적 수송(electrotransport)을 포함함) 패치 등이 포함된다.
- [0234] 약학 조성물은 그 자체가 알려진 방식으로, 예를 들어 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 분말화(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화(encapsulating), 포획(entrapping) 또는 정제화(tabletting) 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0235] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용도를 위한 약학 조성물은, 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 보조제 및 부형제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 잘 알려진 기법들, 담체들, 및 부형제들 중 임의의 것이 적합한 것으로서 그리고 당업계에서, 예를 들어 상기 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다.
- [0236] 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서의 통상의 형태로, 주사 전에 액체 중에서의 용해 또는 현탁에 적합한 고체 형태로, 또는 에멀전으로서 제조될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어 물, 식염수, 텍스트로스, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알부민, 글루탐산나트륨, 시스테인 염산염 등이다. 게다가, 필요하다면, 주사용 약학 조성물은 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제, pH 완충제 등을 함유할 수 있다. 생리학적으로 적합한 완충액은 한스 용액(Hanks's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리학적 식염 완충액을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 필요하다면, 흡수 향상 제제(예를 들어, 리포솜)가 이용될 수 있다.
- [0237] 경점막 투여의 경우, 투과하고자 하는 장벽에 대한 적절한 침투제(penetrant)가 제형에 사용될 수 있다.
- [0238] 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위한 약학 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성(oily) 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참깨유, 또는 다른 유기 오일, 예컨대 대두유, 그레이프프루트유 또는 아몬드유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트라이글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한, 고농축 용액의 제조를 가능하게 하기 위하여, 적합한 안정제 또는 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유할 수 있다. 주사용 제형은, 첨가된 방부제와 함께, 단위 투여형으로, 예를 들어 앰플로 또는 다회 용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형화제(formulatory agent)를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 무발열성 멸균수와와의 구성을 위한 분말 형태일 수 있다.
- [0239] 경구 투여를 위하여, 활성 화합물을 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 화합물을 용이하게 제형화할 수 있다. 이러한 담체는, 본 명세서에 개시된 화합물이, 치료하고자 하는 환자에 의한 경구 섭취를 위하여 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다. 경

구 사용을 위한 약학 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 선택적으로, 생성된 혼합물을 그라인딩하고, 필요하다면 적합한 보조제를 첨가한 후에 파립들의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예컨대 당(락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함함); 셀룰로스 조제물, 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 필요하다면, 붕해제가 첨가될 수 있으며, 이는, 예컨대 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨이다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위하여, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 식별을 위하여 또는 활성 화합물 용량들의 상이한 조합을 특징짓기 위하여 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 식별을 위하여 또는 활성 화합물 용량들의 상이한 조합을 특징짓기 위하여 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0240] 경구 사용될 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐(push-fit capsule)뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐도 포함한다. 푸시-피트 캡슐은, 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 선택적인 안정제와의 혼합물로 활성 성분들을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 게다가, 안정제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0241] 협측(buccal) 투여를 위하여, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지(lozenge) 형태를 취할 수 있다.

[0242] 흡입에 의한 투여를 위하여, 본 명세서에 기재된 바와 같은 용도를 위한 화합물은, 적합한 추진제, 예를 들어 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용과 함께, 가압형 팩 또는 네블라이저(nebulizer)로부터의 에어로졸 스프레이 프리젠테이션(aerosol spray presentation)의 형태로 편리하게 전달된다. 가압형 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 본 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는 흡입기 또는 취입기(insufflator)에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로부터 제조됨)가 제형화될 수 있다.

[0243] 안내, 비강내, 및 이내(intraauricular) 전달을 포함한 사용을 위하여 제약 분야에서 잘 알려진 다양한 약학 조성물이 본 명세서에 추가로 개시된다. 이들 사용을 위한 적합한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다. 국소 안과용 조성물은 5.0 내지 8.0의 pH에서 완충된 물 중 용액으로서 제형화될 수 있다. 안과용 제제에 사용하기에 바람직할 수 있는 다른 성분들은 방부제(예컨대, 벤잘코늄 클로라이드, 안정화된 옥시클로로 착물(Purite (상표)로 판매됨), 또는 안정화된 이산화염소), 공용매(예컨대, Polysorbate 20, 60 및 80, Pluronic(등록상표) F-68, F-84 및 P-103, 사이클로텍스트린, 또는 Solutol) 및 점도-증가제(viscosity-building agent)(예컨대, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 하이드록시프로필 셀룰로스)를 포함한다. 본 명세서에 개시된 화합물은 또한 미국 특허 제7,931,909호에 기재된 바와 같은 안내 삽입체(intraocular implant)에 사용될 수 있으며, 이 특허는 본 명세서에 참고로 포함된다. 안내 전달을 위한 약학 조성물은 수용성 형태, 예컨대 점안제의, 또는 젤란 검(gellan gum)(문헌[Shedden et al., *Clin. Ther.*, 23(3):440-50 (2001)]) 또는 하이드로겔(문헌[Mayer et al., *Ophthalmologica*, 210(2):101-3 (1996)])로의 활성 화합물의 수성 안과용 용액; 안과용 연고; 안과용 현탁액, 예컨대 마이크로미립자, 액체 담체 매체 중에 현탁된 약물-함유 작은 중합체 입자(문헌[Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.*, 10(1):29-45 (1994)]), 지질-가용성 제형(문헌[Alm et al., *Prog. Clin. Biol. Res.*, 312:447-58 (1989)]), 및 미소구체(문헌[Mordenti, *Toxicol. Sci.*, 52(1):101-6 (1999)]); 및 다른 안구용 삽입물(ocular insert)을 포함한다. 상기 언급된 참고문헌 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 이러한 적합한 약학적 제형은 대부분의 경우에 그리고 바람직하게는 안정성 및 편안함을 위하여 멸균, 등장성, 및 완충 상태로 제형화된다. 비강내 전달을 위한 약학 조성물은 또한 점비제 및 스프레이를 포함할 수 있는데, 이들은 정상 점도 작용의 유지를 보장하기 위하여, 많은 점에서 비즙(nasal secretion)을 시뮬레이션하도록 종종 제조된다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co.,

Easton, PA (1990)](이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨)에 게시되고 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 적합한 제형은 대부분의 경우에 그리고 바람직하게는, 5.5 내지 6.5의 pH를 유지하기 위하여 등장성이고 약간 완충되고, 대부분의 경우에 그리고 바람직하게는 항미생물성 방부제 및 적절한 약물 안정제를 포함한다. 이내 전달을 위한 약학적 제형은 귀 안에서 국소 적용을 위한 현탁액 및 연고를 포함한다. 이러한 귀용 제형을 위한 일반적인 용매는 글리세린 및 물을 포함한다.

[0244] 본 화합물은 또한, 예를 들어 통상의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 직장 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장제(retention enema)로 제형화될 수 있다.

[0245] 앞서 기재된 제형에 더하여, 본 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용형(long acting) 제형은 삼입에 의해(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화될 수 있거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0246] 소수성 화합물의 경우, 적합한 약학적 담체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수산화성 유기 중합체, 및 수성 상(aqueous phase)을 포함하는 공용매 시스템일 수 있다. 사용되는 일반적인 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템으로서, 이는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 계면활성제 Polysorbate 80(상표), 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이며, 절대 에탄올 중에서 소정 부피가 형성된 것이다. 당연히, 공용매 시스템의 이들 비율은 이의 용해도 및 독성 특성을 파괴하지 않고서 상당히 변동될 수 있다. 더욱이, 공용매 성분들의 정체(identity)가 변동될 수 있다: 예를 들어, 다른 저독성 비극성 계면활성제가 POLYSORBATE 80(상표) 대신에 사용될 수 있으며; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기가 변동될 수 있으며; 다른 생체적합성 중합체, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈이 폴리에틸렌 글리콜을 대체할 수 있으며; 다른 당 또는 다당이 텍스트로스 대신 사용될 수 있다.

[0247] 대안적으로, 소수성 약학 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀전이 소수성 약물을 위한 전달 비히클 또는 담체의 잘 알려진 예이다. 소정 유기 용매, 예컨대 다이메틸설폭사이드가 또한 사용될 수 있지만, 통상 더 큰 독성을 대가로 한다. 추가적으로, 본 화합물은 지속-방출형(sustained-release) 시스템, 예컨대 치료제(therapeutic agent)를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 지속-방출형 물질이 확립되어 있으며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 지속-방출형 캡슐은, 이의 화학적 성질에 따라, 수 주 내지 최대 100일 초과 동안 화합물을 방출할 수 있다. 치료학적 시약(therapeutic reagent)의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가 전략이 사용될 수 있다.

[0248] 세포내로 투여되도록 의도된 작용제가 당업자에게 잘 알려진 기법을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 작용제는 리포솜 내로 캡슐화될 수 있다. 리포솜 형성 시점에서 수용액 내에 존재하는 모든 분자들은 수성 내부(aqueous interior)로 도입된다. 리포솜 내용물은 외부 미세환경으로부터 보호되고, 이뿐만 아니라 리포솜이 세포막과 융합되기 때문에, 세포질 내로 효율적으로 전달되기도 한다. 리포솜은 조직-특이적 항체로 코팅될 수 있다. 리포솜은 원하는 기관에 대해 표적화되고 이에 의해 선택적으로 흡수될 것이다. 대안적으로, 작은 소수성 유기 분자가 세포내로 직접 투여될 수 있다.

[0249] 추가의 치료제 또는 진단제가 약학 조성물 내로 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 약학 조성물은 다른 치료제 또는 진단제를 함유하는 다른 조성물과 배합될 수 있다.

[0250] 투여 방법

[0251] 본 화합물 또는 약학 조성물은 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 투여 방법의 비제한적인 예에는 특히 (a) 경구 경로를 통한 투여로서, 이러한 투여는 캡슐, 정제, 과립, 스프레이, 시럽, 또는 다른 이러한 형태의 투여를 포함함; (b) 비경구 경로를 통한 투여, 예컨대 직장, 질내, 요도내, 안내, 비강내 또는 이내 투여로서, 이러한 투여는 수성 현탁액, 유성 제제 등으로서의 또는 점적제, 스프레이, 좌제, 고약(salve), 연고 등으로서의 투여를 포함함; (c) 주사를 통하거나, 피하, 복막내, 정맥내, 근육내, 진피내, 안와내, 낭내(intracapsularly), 척수내, 흉골내 등으로의 투여로서, 이러한 투여는 주입 펌프 전달을 포함함; (d) 국부(locally) 투여로서, 예컨대 직장 또는 심장 부위 내의 직접 주사에 의한, 예를 들어 데포 삼입체에 의한 투여; 및 (e) 국소 투여가 포함되며; 이는 본 명세서에 게시된 화합물을 살아있는 조직과 접촉되게 하기에 당업자에 의해 적절하다고 여겨지는 바와 같다.

[0252] 투여하기에 적합한 약학 조성물은 활성 성분들이 이의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 용량으로서 필요한 본 명세서에 게시된 화합물의 치료학적 유효량은 투여 경로, 인간을 포함하여 치료 중인 동물의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적 특성에 좌우될 것이다. 이러한 용량은 원하는 효과를

달성하도록 맞추어질 수 있지만, 체중, 식이, 병용 투약물(concurrent medication) 및 의료 분야에서의 숙련자가 인식하고 있을 다른 인자들과 같은 인자들에 좌우될 것이다. 더 구체적으로는, 치료학적 유효량은 질병의 증상을 예방, 경감 또는 개선하거나 치료 중인 대상체의 생존을 연장시키기에 유효한 화합물의 양을 의미한다. 치료학적 유효량의 결정은, 특히 본 명세서에 제공된 상세한 개시 내용을 고려할 때, 당업자의 능력 범위 내에 충분히 있다.

[0253] 당업자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 투여되기에 유용한 생체내 투여량 및 특정 투여 방식은 연령, 체중 및 치료되는 포유류 종, 사용되는 특정 화합물, 및 이들 화합물이 사용되는 특정 용도에 따라 변동될 것이다. 유효 투여량 수준, 즉 원하는 결과를 달성하기에 필요한 투여량 수준의 결정은 일상적인 약리학적 방법을 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 전형적으로, 제품의 인간 임상 적용은 더 낮은 투여량 수준에서 개시되며, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량 수준을 증가시킨다. 대안적으로, 확립된 약리학적 방법을 사용하여 본 방법에 의해 확인되는 조성물의 유용한 용량 및 투여 경로를 확립하기 위하여, 허용되는 시험관내 연구가 사용될 수 있다.

[0254] 인간 이외의 동물 연구에서, 잠재적인 제품의 적용은 더 높은 투여량 수준에서 개시되며, 원하는 효과가 더 이상 달성되지 않거나 불리한 부작용이 사라질 때까지 투여량을 감소시킨다. 투여량은 원하는 효과 및 치료학적 지표(therapeutic indication)에 따라 범위가 넓을 수 있다. 전형적으로, 투여량은 약 10 µg/kg 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 100 µg/kg 내지 10 mg/kg 체중일 수 있다. 대안적으로, 투여량은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 환자의 표면적을 기준으로 계산될 수 있다.

[0255] 본 명세서에 개시된 약학 조성물에 대한 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 의사 개개인에 의해 선택될 수 있다. (예를 들어, 문헌[Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics"] (이는 이로써 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨)을 참조하며, 특히 Ch. 1, p. 1을 참고한다). 전형적으로, 환자에게 투여되는 조성물의 용량 범위는 환자의 체중당 약 0.5 내지 1000 mg/kg일 수 있다. 이러한 투여량은, 환자에 의해 요구될 때, 하루 이상의 일수의 과정에서 단일 1회로 또는 2회 이상 연속해서 제공될 수 있다. 화합물에 대한 인간 투여량이 적어도 일부 질환에 대해 확립된 경우에, 이러한 동일한 용량이 사용될 수 있거나, 확립된 인간 투여량의 약 0.1% 내지 500%, 더 바람직하게는 약 25% 내지 250%의 용량이 사용될 수 있다. 새로 발굴된 약학 화합물에 대한 경우와 같이, 인간 투여량이 확립되어 있지 않은 경우에는, 적합한 인간 투여량이 ED₅₀ 또는 ID₅₀ 값이나, 시험관내 또는 생체내 연구로부터 도출된 다른 적절한 값으로부터 추론될 수 있는데, 이는 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에 의해 확인된 바와 같다.

[0256] 담당 의사는 독성 또는 기관 기능이상으로 인해 투여를 종료, 중단, 또는 조정하는 방법 및 시기를 알고 있을 것임을 유의해야 한다. 역으로, 담당 의사는 또한, 임상 반응이 적절하지 않다면(독성 배제), 치료를 더 높은 수준으로 조정하는 것을 알고 있을 것이다. 관심 대상인 장애의 관리에서의 투여되는 용량의 크기는 치료하고자 하는 질환의 중증도 및 투여 경로에 따라 변동될 것이다. 질환의 중증도는, 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 더욱이, 용량 및 아마도 용량 빈도 또한 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응에 따라 변동될 것이다. 상기 논의된 것과 비견되는 프로그램이 수의용 의약에 사용될 수 있다.

[0257] 정확한 투여량은 개별 약물에 기초하여 결정될지라도, 대부분의 경우에, 투여량에 관한 몇 가지 일반화가 이루어질 수 있다. 성인 환자에 대한 일일 투여량 계획은, 예를 들어 경구 용량이 0.1 mg 내지 2000 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 500 mg, 예를 들어 5 내지 200 mg의 각각의 활성 성분일 수 있다. 점안제는 0.005 내지 5% 농도의 범위일 수 있다. 일 구현예에서, 점안제는 0.01 내지 1%의 범위일 수 있거나, 또 다른 구현예에서는 0.01 내지 0.3%의 범위일 수 있다. 다른 구현예에서, 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.1 mg 내지 60 mg, 예를 들어 1 내지 40 mg의 각각의 활성 성분의 정맥내, 피하, 또는 근육내 용량이 사용된다. 약학적으로 허용되는 염의 투여의 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 하루당 1 내지 4회 투여된다. 대안적으로, 본 명세서에 개시된 조성물은 연속 정맥내 주입에 의해, 바람직하게는 하루당 최대 1000 mg의 각각의 활성 성분의 용량으로 투여될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 소정 상황에서는, 본 명세서에 개시된 화합물을, 특히 공격적인(aggressive) 질병 또는 감염을 효과적으로 그리고 공격적으로 치료하기 위하여, 상기 기재된 바람직한 투여량 범위 또는 빈도를 초과하거나 심지어는 훨씬 초과하는 양으로 투여하는 것이 필요할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 연속 요법의 기간 동안, 예를 들어 1주 이상 동안, 또는 수 개월 또는 수 년 동안 투여될 것이다.

[0258] 투여량 및 간격은 조절 효과 또는 최소 유효 농도(minimal effective concentration, MEC)를 유지하기에 충분한 활성 모이티(moiety)의 혈장 또는 조직 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각각의 화합

물에 대해 변동되겠지만, 시험관내 데이터로부터 추산될 수 있다. MEC를 달성하는 데 필요한 투여량은 개체 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생물검정(bioassay)이 혈장 농도를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0259] 투여 간격 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 혈장 수준을 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 MEC 초과로 유지하는 계획을 사용하여 투여되어야 한다.

[0260] 국부 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 유효 국부 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0261] 투여되는 조성물의 양은 치료 중인 대상체, 대상체의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 좌우될 수 있다.

[0262] 본 명세서에 개시된 화합물은 알려진 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물, 또는 소정의 화학 모이어티를 공유하는 화합물들의 하위세트의 독성학은 세포주(cell line), 예컨대 포유류 세포주, 바람직하게는 인간 세포주에 대한 시험관내 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 이러한 연구의 결과는 종종 동물, 예컨대 포유류, 더 구체적으로는 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇몇 인식된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상 시험을 사용하여 확립될 수 있다. 인식된 시험관내 모델은 거의 모든 개개의 질환 부류에 대해 존재하며, 이러한 질환 부류에는 암, 심혈관 질병, 및 다양한 면역 이상이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 유사하게, 허용되는 동물 모델이 이러한 질환을 치료하기 위하여 화학물질의 효능을 확립하는 데 사용될 수 있다. 효능을 결정하기 위하여 모델을 선택할 때, 당업자는 당업계의 최신 기술에 의해 적절한 모델, 용량, 및 투여 경로, 그리고 계획을 선택하도록 안내받을 수 있다. 물론, 인간 임상 시험이 또한 인간에서의 화합물의 효능을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0263] 필요하다면, 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여형을 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치(dispenser device)로 제공될 수 있다. 예를 들어, 팩은 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩(blister pack)을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배 장치에는 투여를 위한 사용설명서가 부수될 수 있다. 팩 또는 분배기에는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 미리 정해진 형식으로 용기와 관련된 안내문이 부수될 수 있는데, 이러한 안내문은 인간 또는 수의용 투여를 위한 해당 약물의 형태에 대해 정부 기관이 승인했음을 반영한다. 예를 들어, 이러한 안내문은 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대한 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨일 수 있다. 상용성인 약학적 담체 중에서 제형화된 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 넣어지고, 적응 질환(indicated condition)의 치료를 위한 라벨을 부착할 수 있다.

[0264] 하기의 실시예에서는 추가의 상세한 설명이 제공되는데, 이러한 실시예는 첨부된 청구범위의 범주를 어떠한 식으로든 제한하고자 하지 않는다.

[0265] 실시예

[0266] 제조 방법

[0267] 본 명세서에 개시된 화합물은 하기에 기재된 방법에 의해 합성되거나, 이들 방법을 변형하여 합성될 수 있다. 방법을 변형하는 방법은, 예를 들어 온도, 용매, 시약 등을 포함하며, 당업자에게 명백할 것이다.

[0268] 일반적인 분석용 LC-MS 절차

[0269] LC-MS 절차 1:

[0270] HP1100 LC/MSD-기기를 사용하여 스펙트럼을 얻었다. 2원 펌프(binary pump), 자동 샘플러, 컬럼 오븐, 다이오드 어레이 검출기(diode array detector), 및 전기 분무 이온화 인터페이스(electro spray ionisation interface)가 구비된 셋업을 사용하였다. 가드 컬럼 카트리지 시스템(guard column cartridge system)이 구비된 역상 컬럼(reversed phase column)(C18 Luna 3 μ, 75 x 4.6 mm ID)을 사용하였다. 이동상은 아세트니트릴/8 mM 수성 아세트산암모늄이었다. 70% 아세트니트릴로 시작하여 12분에 걸쳐 95% 아세트니트릴에 이르고, 1분에 걸쳐 70% 아세트니트릴에 이르고, 2분 동안 유지하는 15분 구배 프로그램을 사용하였다. 유량은 0.6 mL/min이었다.

[0271] LC-MS 절차 2:

[0272] Waters LC/ZMD-기기를 사용하여 스펙트럼을 얻었다. 600 구배 펌프, 2700 샘플 매니저(sample manager), 996

다이오드 어레이 검출기, 및 전기 분무 이온화 인터페이스가 구비된 셋업을 사용하였다. 가드 컬럼 카트리지 시스템이 구비된 역상 컬럼(C18 X-Terra 5 μ , 50 x 4.6 mm ID)을 사용하였다. 이동상은 아세토니트릴/10 mM 수성 아세트산암모늄이었다. 30% 아세토니트릴로 시작하여, 10분에 걸쳐 95% 아세토니트릴에 이르고, 2분 동안 유지하고, 0.5분에 걸쳐 30% 아세토니트릴에 이르고, 4.5분 동안 유지하는 14분 구배 프로그램을 사용하였다. 유량은 1 mL/min이었다.

[0273] 일반적인 분취용 HPLC 절차:

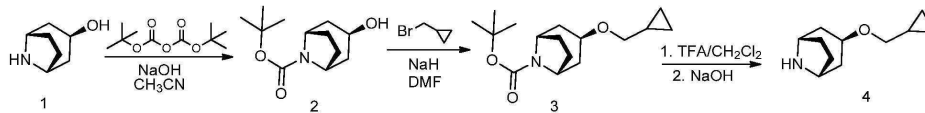
[0274] Waters Delta 4000 분취용 시스템, Water 2487 이중 흡광도 검출기, 및 Waters 분취 수집기(Fraction collector) II 상에서 분취용 정제를 실시하였다. 사용된 컬럼은 Luna 15 μ m C18, 250x21.2 mm였다. 하기 이동상을 사용하였다: H₂O/아세토니트릴 아세트산암모늄 완충액(25 nM) 또는 H₂O/아세토니트릴 TFA 완충액(25 nM).

[0275] Varian BOND ELUT(mega BE-SCX, 1 g, 6 mL) 컬럼을 사용하여 양이온-교환 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 화합물을 컬럼에 적용한 후, 이를 먼저 MeOH(2 컬럼 부피)로 세척하고, 이후에 2 컬럼 부피의 NH₄OH(H₂O 중 25% NH₃)/MeOH 혼합물(1:9)을 적용하여 원하는 화합물을 용리하였다.

[0276] 출발 물질

[0277] 출발 물질 및 실시예의 화학명은 Beilstein CrossFire AutoNom Name 또는 ChemDraw Ultra 10.0에 의해 생성하였다.

[0278] 3 α -사이클로프로필메톡시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(4)



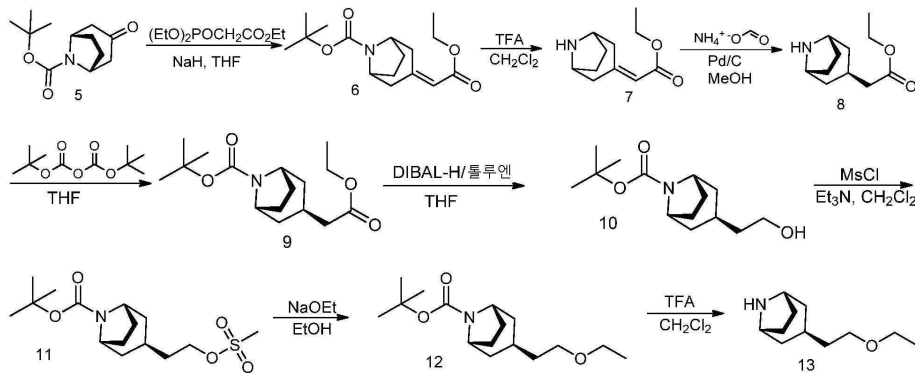
[0279]

[0280] 반응 플라스크에 아세토니트릴(500 mL) 및 1 M NaOH(150 mL) 중의 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3 α -올(1)(42.3 g, 0.33 mol) 및 다이-tert-부틸다이카르보네이트(80 g, 0.37 mol)를 장입하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 물로 켄칭(quenching)하고, 생성물을 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 합한 유기상을 5% 수성 시트르산 및 염수로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 고체 물질을 n-헵탄으로 세척하고 건조시켜 조 화합물(crude compound) 2, 3 α -하이드록시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(76.2 g)를 수득하였다.

[0281] 반응 플라스크에 아르곤 하에서 건조 DMF(25 mL) 중의 조 화합물(2)(5.5 g)을 장입하였다. NaH(오일 중 60%, 0.968 g, 24.2 mmol)를 일부씩 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 브로모메틸사이클로프로판(3.252 g, 24.2 mmol)을 첨가한 후, 아르곤 하에서 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄/에틸 아세테이트 2:1)로 정제하여 화합물(3), 3 α -사이클로프로필메톡시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.354 g)를 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 6H), 1.29 (s, 9H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.35 - 0.30 (m, 2H), 0.04 - 0.00 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 153.4, 78.9, 73.0, 72.5, 52.7, 34.9, 28.5, 28.1, 10.9, 2.8.

[0282] 반응 플라스크에 다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물(3)(3.35 g, 11.9 mmol)을 장입하였다. TFA(5 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M NaOH로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물(4), 3 α -사이클로프로필메톡시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(2.028 g, 94%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.38 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 2), 3.02 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (br s, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.44 (m, 4H), 0.89 - 0.76 (m, 1H), 0.36 - 0.23 (m, 2H), 0.04 - 0.00 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 72.6, 72.2, 53.5, 36.5, 29.0, 10.7, 2.6.

[0283] 3a-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(13)



[0284]

[0285]

반응 플라스크에 아르곤 하에서 건조 THF(20 mL) 중의 트라이에틸 포스포노아세테이트(7.458 g, 33.3 mmol)를 장입하였다. NaH(오일 중 60%, 1.33 g, 33.3 mmol)를 일부씩 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 투명 용액을 빙조(icebath)를 사용하여 10°C 미만까지 냉각시킨 후, THF(5 mL) 중에 용해된 3-옥소-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(5)(4.977 g, 22.2 mmol, 예를 들어 Sigma Aldrich 사로부터 구매가능함)를 45분에 걸쳐 적가하였다. 온도를 실온까지 서서히 상승시켰다. 반응물을 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄/에틸 아세테이트 4:1)로 정제하여 화합물(6), 3-에톡시카르보닐메틸렌-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(5.416 g, 82%)를 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.76 - 5.74 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 4.19 - 4.07 (m 2), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 2.76 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (m, 9H), 1.26 (m, 3H).

[0286]

다이클로로메탄 중의 3-에톡시카르보닐메틸렌-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(12.3 g, 41.8 mmol)에 TFA(10 mL)를 첨가하고, 반응물을 8시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 먼저 2 M NaOH로, 그리고 이어서 염수로 세척하였다. 이후에, 수상을 에틸 아세테이트로 역추출하고, 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 화합물(7), (8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일리덴)아세트산 에틸 에스테르(7.04 g, 37.9 mmol, 91%)를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0287]

250 mL 반응 플라스크에 150 mL의 MeOH 중의 화합물(7)(3.7 g, 19 mmol), 포름산암모늄(14 g, 190 mmol), 및 Pd/C(0.32 g, 8.6%)를 장입하였다. 포름산암모늄 전부가 용해되었을 때, 반응 플라스크를 소기(evacuate)하고 질소로 플러싱(flushing)하였다. 반응물을 불활성 대기(N₂) 하에서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 2 M NaOH(약 pH 10)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3a-일)아세트산 에틸 에스테르(8)(3.1 g, 16 mmol, 83%; 85:15 α:β)를 추가의 정제 없이 사용하였다. 다수 이성체: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.45 - 3.41 (m, 2 H), 2.40 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.25 - 2.18 (m, 1 H), 2.06 - 1.96 (m, 2 H), 1.82 - 1.55 (m, 5 H), 1.31 - 1.23 (m, 2 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.3, 60.4, 53.6, 42.6, 36.7, 30.4, 25.4, 14.4.

[0288]

THF(10 mL) 중 다이-tert-부틸다이카르보네이트(4.3 g, 20 mmol)의 용액을 THF(40 mL) 중 화합물(8)(2.8 g, 14 mmol)의 냉각된 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축시켰다. 반고체 잔류물을 에틸 아세테이트로 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 유성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄/에틸 아세테이트 70:30)로 정제하여, 오일로서 3a-에톡시카르보닐메틸렌-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(9)(3.8 g, 73%)를 수

특하였다. 다수 이성체: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 4.16 (vbr s, 2 H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.43 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.24 - 2.12 (m, 3 H), 2.00 - 1.92 (m, 2 H), 1.70 - 1.61 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0289]

불활성 대기 하에서, 톨루엔 중 DIBAL-H(20 mL, 1.5 M)의 용액을 건조 THF(20 mL) 중 화합물(9)(3.7 g, 12 mmol)의 -72°C 용액에 서서히 첨가하였다. 반응물을 -72°C 에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 온도를 서서히 상승시켰다. -10°C 에서, 반응물을 i-PrOH로 켄칭하고, 15분 동안 교반하고, 이어서 물을 첨가하였다. 생성된 겔-유사 물질을 다이클로로메탄을 사용하는 셀라이트를 통해 여과하고, 용리액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 유성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; n-헵탄/에틸 아세테이트 40:60)로 정제하여, 오일로서 3 α -(2-하이드록시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(10)(2.4 g, 74%)를 수득하였다. 다수 이성체: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 4.15 (vbr s, 2H), 3.64 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 2.24 - 2.15 (m, 2 H), 1.99 - 1.92 (m, 2 H), 1.77 - 1.61 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 1.28 - 1.17 (m, 2 H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 154.2, 79.2, 61.7, 52.4, 40.5, 35.9, 29.9, 28.7, 25.2.

[0290]

화합물(10)(2.3 g, 9.0 mmol)을 다이클로로메탄(20 mL) 중 Et_3N (5 mL)의 용액에 첨가하고, 이어서 빙조 상에서 냉각시켰다. 이후에, MsCl (1.0 mL, 13.5 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 0°C 에서 5분 동안, 그리고 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 켄칭하고, 상들을 분리하고, 수상을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 유성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; n-헵탄/에틸 아세테이트 50:50)로 정제하여, 오일로서 3 α -(2-메탄설포닐옥시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(11)(2.9 g, 95%)를 수득하였으며, 이를 방치하여 고화시켰다.

[0291]

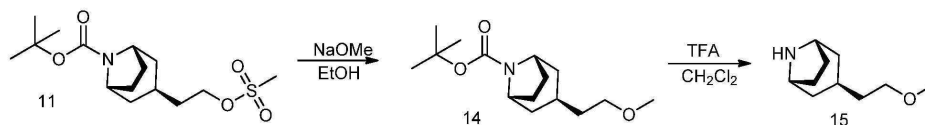
건조 EtOH(15 mL) 중 화합물(11)(2.8 g, 8.4 mmol)의 용액을 NaOEt (17 mL, EtOH 중 2.8 M)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 불활성 대기 하에서 40°C 에서 64시간 동안 교반하고, 감압 하에서 농축시키고, 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 유성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; n-헵탄/에틸 아세테이트 70:30)로 정제하여, 오일로서 3 α -(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(12)(2.9 g, 7.1 mmol, 83%)를 수득하였다. 다수 이성체: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 4.14 (vbr s, 2 H), 3.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.39 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.13 (m, 2 H), 1.98 - 1.90 (m, 2 H), 1.74 - 1.62 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 - 1.18 (m, 2 H), 1.17 (t, J, = 6.6 Hz); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 154.1, 79.1, 69.6, 66.4, 52.5, 37.6, 35.9, 29.8, 28.7, 25.7, 15.4.

[0292]

다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물(12)(2.0 g, 7.1 mmol)에 TFA(5 mL)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 용액을 수성 NaOH (2 M) 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 3 α -(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(13)(1.2 g, 6.3 mmol, 88%)을 추가의 정제 없이 사용하였다. 다수 이성체: $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 3.47 - 3.34 (m, 6 H), 2.04 - 1.94 (m, 2 H), 1.82 - 1.64 (m, 8 H), 1.30 - 1.23 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 69.8, 66.3, 53.7, 37.9, 37.3, 30.6, 25.3, 15.4

[0293]

3 α -(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(15)



[0294]

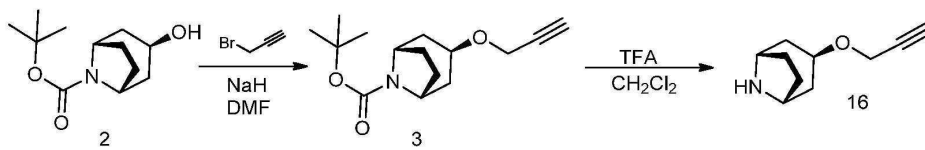
[0295]

건조 EtOH(7 mL) 중 화합물(11)(1.0 g, 3.0 mmol)의 용액을 NaOMe (17 mL, EtOH 중 2.8 M)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 불활성 대기(N_2) 하에서 40°C 에서 6일 동안 교반하고, 농축시키고, 염수에 붓고, 에틸 아

세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 유성 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄/에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여, 오일로서 3- α -(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(14)(0.7 g, 86%)를 수득하였다. 다수 이성체: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.14 (vbr s, 2 H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.16 (brs, 2 H), 1.98 - 1.87 (m, 2 H), 1.74 - 1.62 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 - 1.15 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.1, 79.1, 71.8, 58.8, 52.6(br), 37.4, 35.8(br), 29.8(br), 28.7, 25.7.

[0296] 다이클로로메탄(2 mL) 중의 화합물(14)(0.7 g, 2.6 mmol)에 TFA(1 mL)를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에테르로 희석시키고, 용액을 수성 NaOH(2 M) 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 화합물(15), 3- α -(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(0.400 g, 91%)을 추가의 정제 없이 사용하였다.

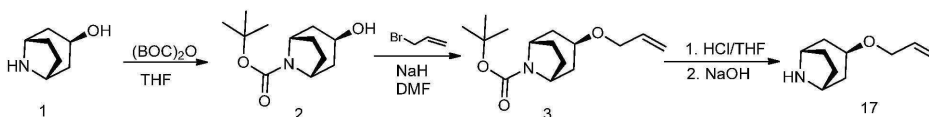
[0297] 3- α -프로프-2-이닐옥시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(16)



[0298] 반응 플라스크에 아르곤 하에서 건조 DMF(15 mL) 중의 조 화합물(2)(2.852 g, 12.5 mmol)을 장입하였다. NaH (오일 중 60%, 0.550 g, 12.5 mmol)를 일부씩 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 3-브로모프로핀(1.869 g, 톨루엔 중 80%, 12.5 mmol)을 첨가한 후, 아르곤 하에서 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트 중으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄/에틸 아세테이트 2:1)로 정제하여 3- α -프로프-2-이닐옥시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3)(0.977 g, 29%)를 수득하였다.

[0300] 반응 플라스크에 다이클로로메탄(0.2 mL) 중의 화합물(3)(0.100 g, 0.38 mmol)을 장입하였다. TFA(0.1 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 3- α -프로프-2-이닐옥시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(16)의 TFA 염을 수득하였다.

[0301] (1R,3R,5S)-3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(17)



[0302] 화합물(1)(10 g, 0.079 mol)을 테트라하이드로푸란(200 mL) 중에 흡수시킨 후, BOC-무수물(17.2 g, 0.079 mol)을 한꺼번에 첨가하였다. 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 95% 다이클로로메탄/5% 메탄올 중에 흡수시키고, 실리카 겔의 패드(95% 다이클로로메탄/5% 메탄올에 의한 용리)에 가하였다. 화합물(2)을 함유하는 분획들을 합하고 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 수율: 16.6 g (93%); MS [M+H]⁺ 171.8 (M-56), 127.8 (M-100); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.59 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 3H), 2.11 (bs, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm.

[0304] BOC-보호된 아민(2)(3 g, 0.013 mol)을 30 mL의 무수 N,N-다이메틸포름아미드 중에 흡수시키고, 소량씩의 60% 수소화나트륨(NaH)(1 g, 0.025 mol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 알릴 브로마이드(3.2 g, 0.026 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 동일한 분량의 물 및 다이에틸 에테르(각각 100 mL)로 희석시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하였으며, 여과액을 농축시켜 점성 액체를 수득하였다. 조 생성물을 80% 헥산/20% 에틸 아세테이트 중에 흡수시키고, 헥산/에틸 아세테이트 이동상으로 용리하는 실리카 겔의 패드에 통과시켰다. 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 농축시켜,

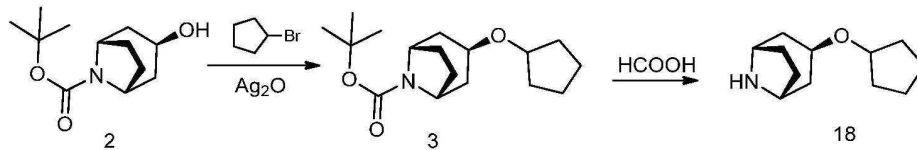
무색 액체로서 화합물(3)을 수득하였다. 수율: 2.98 g (86%); MS $[M+H]^+$ 211.9 (M-56).

[0305]

화합물(3)(2.98 g; 0.011 mol)을 20 mL의 테트라하이드로푸란 중에 흡수시킨 후, 진한 HCl(3 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2일 동안 교반하고, 이 시점에서 용매를 농축 건조시켰다. 생성된 점성 시럽을 테트라하이드로푸란으로 수 회 세척하고 농축시켰다. 고체를 다이에틸 에테르로 마쇄(triturate)하고, 여과에 의해 수집하여, HCl 염으로서 화합물(17)(1.76 g)을 수득하였다. 염(1.1 g)을 25 mL의 다이클로로메탄 중에 현탁시키고, 12 mL의 1 M 수산화나트륨(NaOH)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 유기상을 분리하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켜, 무색 액체로서 화합물(17)을 수득하였다. 수율 0.86 g; MS $[M+H]^+$ 167.8.

[0306]

(1R,3R,5S)-3-(사이클로펜틸옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(18)



[0307]

[0308]

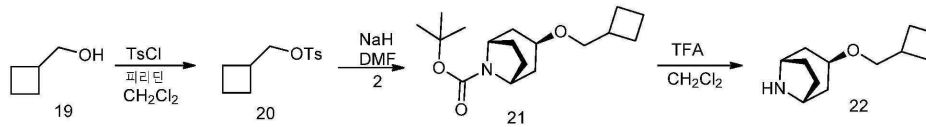
반응 플라스크에 화합물(2)(1 eq) 및 브로모사이클로펜탄(20 mL)을 장입하였다. 혼합물을 70°C로 가열하였으며 이는 투명하게 변화하였다. 용액에 분말 Ag_2O (2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 계속 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 화합물(3)(0.6 g)을 수득하였다.

[0309]

HCOOH(3 mL)와 화합물(3)(0.6 g, 1.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거한 후, NaOH 수용액에 의해 잔류물의 pH를 10 내지 11로 조정하고 5 내지 10분 동안 교반하였다. 유기 용액을 건조시키고 농축시켜, 황색 오일로서 생성물 화합물(18)(0.3 g)을 수득하였다.

[0310]

(1R,3R,5S)-3-(사이클로부틸메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(22)



[0311]

[0312]

0°C에서 CH_2Cl_2 (25.0 mL) 중 사이클로부탄메탄올(19)(1.0 g, 11.61 mmol) 및 피리딘(2.5 mL, 31.03 mmol)의 교반 중인 용액에 염화토실(1.8 g, 9.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온시키고 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 1% HCl, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 무색 오일을 고진공 하에서 건조시켜 화합물(20)(2.20 g)을 수득하였다.

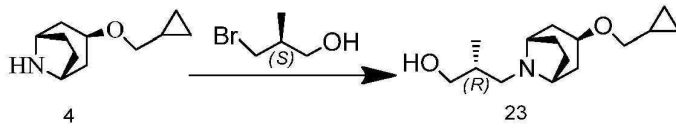
[0313]

DMF(50.0 mL) 중 3-하이드록시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2)(1.82 g, 8.0 mmol)의 교반 중인 용액에 NaH(0.384 g, 9.6 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 화합물(20)(1.97 g, 8.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 물로 조심스럽게 희석시키고, EtOAc(3 x 120 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켰다. 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 무색 오일로서 화합물(21)(1.35 g)을 수득하였다.

[0314]

CH_2Cl_2 (35.0 mL) 중 화합물(21)(1.35 g, 4.56 mmol)의 교반 중인 용액에 TFA(3.89 mL, 52.36 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반되게 하였다. 1 N NaOH(52.0 mL) 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축시켜, 암황색 오일로서 화합물(22)(0.70 g)을 수득하였다. 추가의 정제를 수행하지 않았다.

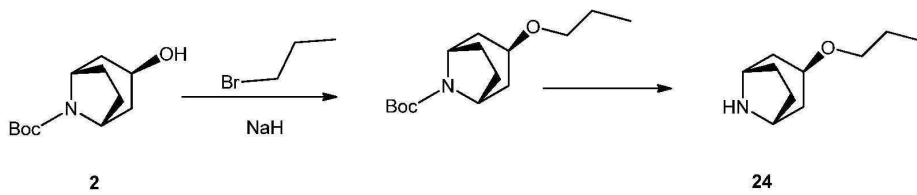
[0315] (R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-올(23)



[0316]

[0317] 화합물(4), (S)-3-브로모-2-메틸프로판-1-올 및 Cs₂CO₃의 용액을 DMF 중에서 50°C에서 7시간 동안 교반하였다. 현탁액을 실온까지 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 다이에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc("PE/EA") = 100:1) 후에, (R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-올(23)(0.063 g)을 수득하였다. 수율: 37.7%; m/z = 254[M+H]⁺.

[0318] (1R,3R,5S)-3-프로폭시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(24)

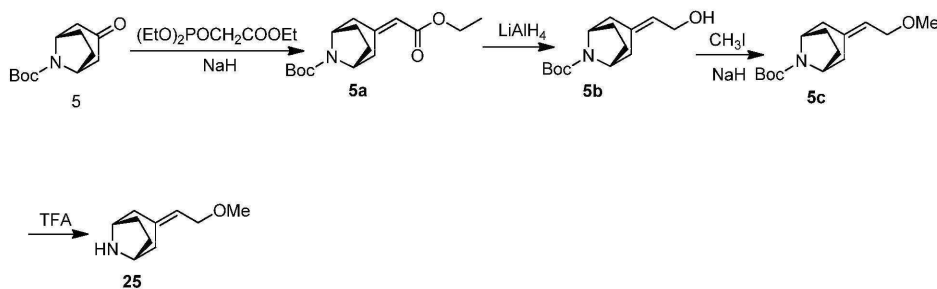


[0319]

[0320] DMF 중 화합물(2)(3.2 g, 14 mmol) 및 NaH(오일 중 60%, 2.12 g, 53 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 1-브로모프로판(1.72 g, 14 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물에 겔 상에서 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1)를 수행하여 N-보호된 중간 화합물(1.254 g, 수율: 32.9%)을 수득하였다; LC-MS (ESI): 270[M+H]⁺.

[0321] DCM(다이클로로메탄)(30 ml) 중 N-보호된 중간 화합물(1254 mg, 4.66 mmol) 및 50% TFA(트라이플루오로아세트산)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, DCM 50 ml 중에 용해시키고, 포화 Na₂CO₃ 20 ml로 세척하고, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,3R,5S)-3-프로폭시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(24)(780 mg, 수율: 99%)을 수득하였다; LC-MS (ESI): 170[M+H]⁺.

[0322] (1R,5S,Z)-3-(2-메톡시에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(25)



[0323]

[0324] N₂ 대기 하에서 0°C에서 THF(테트라하이드로푸란)(50 mL) 중 70% NaH(1.3 g, 38 mmol)의 슬러리에 트라이에틸 포스포노아세테이트(8.5 g, 38 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0°C까지 재냉각시키고, THF 중의 N-Boc-노르트로피논(5)(8.5 g, 38 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거한 후에, 잔류물을 실리카-겔 컬럼으로 정제하여 화합물(5a)(3.0 g)을 수득하였다.

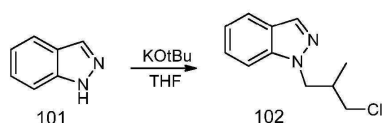
[0325] THF 중 화합물(5a)(3.0 g, 10 mmol)의 용액에 LiAlH₄(1.0 g, 26 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 질소 대기 하에서 1시간 동안 가열 환류하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 50 mL의 에틸 아세테이트를 조심스럽게 첨가하였다. 잦-유사 혼합물을 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 염수로 세척하고, 무수

황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물 (5b)(1.2 g)을 수득하였다.

[0326] DMF(20 mL) 중 화합물(5b)(1.0 g, 3.95 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH(1.0 g, 29.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 다시 0°C까지 냉각시키고, 메틸 요오다이드(4.0 g, 28.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 이어서, 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(5c)(0.6 g)을 수득하였다.

[0327] TFA(2 mL)를 DCM(5 mL) 중 5c(0.6g, 2.24 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 이어서 잔류물을 20 ml의 DCM 중에 용해시키고, NaOH 수용액으로 pH를 10 내지 11로 조정하고, 5 내지 10분 동안 교반하였다. 유기 용액을 분리하고, 건조시키고, 농축시켜 350 mg의 화합물(25)을 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

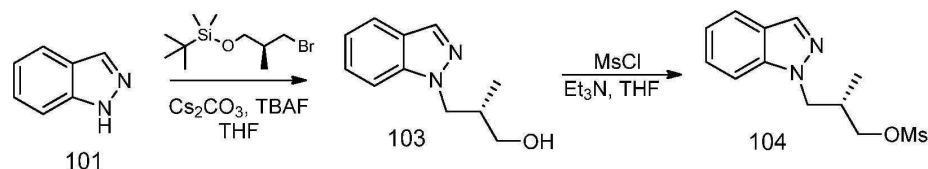
[0328] (R,S)-1-(3-클로로-2-메틸프로필)-1H-인다졸(102)



[0329]

[0330] 반응 플라스크에 건조 THF(100 mL) 중의 인다졸(101)(3.54 g, 30.0 mmol)을 장입하였다. KOtBu(3.54 g, 31.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, (R,S)-1-브로모-3-클로로-2-메틸프로판(3.68 mL, 31.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄/에틸 아세테이트 2:1)로 정제하여 표제 화합물(102)(4.66 g)을 수득하였다.

[0331] (S)-3-(1H-인다졸-1-일)-2-메틸프로필 메탄설포네이트(104)

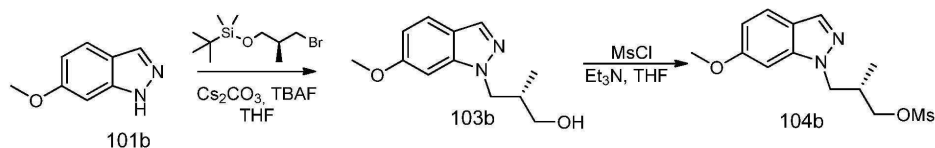


[0332]

[0333] 인다졸(101)(2.41 g, 20.4 mmol), ((S)-3-브로모-2-메틸프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란(4.81 g, 19.0 mmol), 및 Cs₂CO₃(10.03 g, 30.9 mmol)의 용액을 70°C에서 하룻밤 DMF(40 mL) 중에서 교반하였다. 현탁액을 실온까지 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 다이에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트 상에 흡착시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄 → n-헵탄/에틸 아세테이트 95:5) 후에, 조 1-[(R)-3-(tert-부틸다이메틸실라닐옥시)-2-메틸-프로필]-1H-인다졸을 무색 오일로서 수득하였다. 실온에서 THF(10 mL) 중에 용해된 이 물질에 THF 중 TBAF(테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드)의 용액(1.0 M, 12 mL, 12 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 용액을 셀라이트 상에 흡착시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; n-헵탄 → 에틸 아세테이트) 후에, (R)-3-인다졸-1-일-2-메틸프로판-1-올(103)(1.76 g, 45%)을 무색 결정으로서 수득하였다.

[0334] 건조한 반응 플라스크에 THF(10 mL) 중의 화합물(103)(1.5 mmol), Et₃N(3.0 mmol)을 장입하고, 0°C로 냉각시켰다. MsCl(0.19 mL, 2.45 mmol)을 적가하였다. 30분 후에, 1 M 수성 NaHCO₃(5 mL)를 첨가하고, 냉각을 제거하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 물, 0.5 M HCl, 물, 1 M 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켜 정량적 수율의 메실레이트, 화합물(104)을 수득하였다.

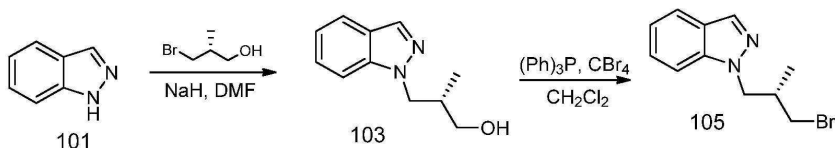
[0335] (S)-3-(6-메톡시-1H-인다졸-1-일)-2-메틸프로필 메탄설포네이트(104b)



[0336]

[0337] 화합물(104)과 동일한 절차에 따라 화합물(104b)을 합성하였다. 출발 물질 6-메톡시-1H-인다졸은, 예를 들어 Pure Chemistry Scientific Inc.사로부터 구매가능하다.

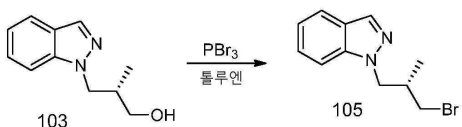
[0338] (S)-1-(3-브로모-2-메틸프로필)-1H-인다졸(105)



[0339]

[0340] 인다졸(101)(3 g, 0.025 mol)을 40 mL의 다이메틸포름아미드 중에 흡수시킨 후, 60% 수소화나트륨(1.27 g, 0.032 mol)을 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이 시점에서 (R)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올(4.08 g, 0.027 mol)을 적가를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 주말 동안 실온에서 교반하고, 이어서 150 mL의 물에 부었다. 원하는 생성물을 다이에틸 에테르의 2개의 100 mL의 분량으로 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시켜, 미반응 화합물(101), 화합물(103), 및 화합물(103)의 상응하는 위치 이성체를 함유하는 점성 액체를 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 헥산/에틸 아세테이트에 의한 용리)를 이용하여, 이 혼합물로부터 무색 액체로서 화합물(103)을 순수하게 분리하였다. 수율: 2.1 g (44%); MS [M+H]⁺ 190.8; ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 0.97 (d, 3H) ppm.

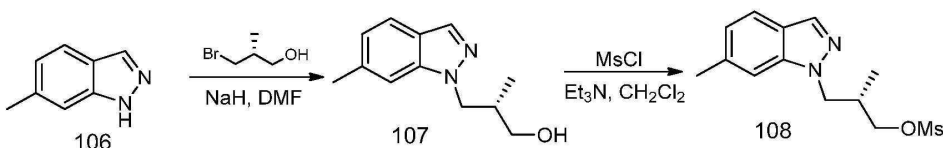
[0341] 알코올(103)(6.8 g, 0.036 mol)을 다이클로로메탄(275 mL) 중에 흡수시키고, 트라이페닐포스핀(10.36 g) 및 사브롬화탄소(13.1 g)로 각각 처리하였다. 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이 시점에서 용매를 농축시켜 약 50 mL를 수득하였다(침전이 일어난다). 슬러리를 4:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔의 패드에 가하였다. 생성물(최소 극성)을 함유하는 분획들을 합하고 농축시켜 점성 시럽 화합물(105)을 수득하였다. 수율: 6.2 g (69%); MS [M+H]⁺ 254.8.



[0342]

[0343] 톨루엔(7.0 mL) 중 화합물(103)(0.666 g, 3.50 mmol)의 교반 중인 용액에 PBr₃(0.329 mL, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 생성된 오일을 20% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 오일로서 화합물(105)(0.200 g)을 수득하였다.

[0344] (S)-2-메틸-3-(6-메틸-1H-인다졸-1-일)프로필 메탄설포네이트(108)



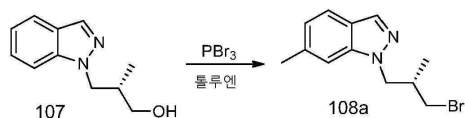
[0345]

[0346] DMF(20 mL) 중 6-메틸 인다졸(106)(1.0 g, 7.56 mmol)의 교반 중인 용액에 NaH(0.454 g, 11.35 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반하였다. (R)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올(0.833 mL, 7.94 mmol)을 첨가하

였다. 혼합물을 55°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 물로 조심스럽게 희석시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 25 내지 45% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 황색 오일로서 화합물(107), (R)-3-(6-메틸-인다졸-1일)-2-메틸프로판-1-올(0.750 g)을 수득하였다.

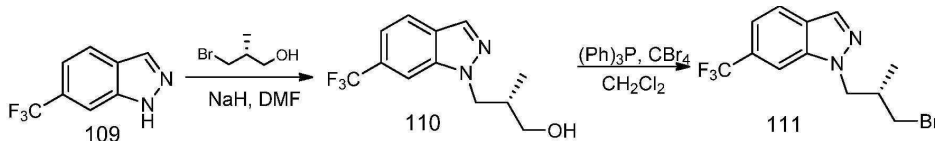
[0347] 0°C에서 CH₂Cl₂(8.0 mL) 중 화합물(107)(0.740 g, 3.62 mmol) 및 Et₃N(1.01 mL, 7.24 mmol)의 혼합물에 MsCl(0.446 mL, 5.79 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃으로 조심스럽게 켄칭하고, 물로 희석시켰다. EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 고진공 하에서 건조시켜, 암황색 오일로서 화합물(108), (R)-3-(6-메틸-1H-인다졸-1-일)-프로필 메탄설포네이트(1.0 g)를 수득하였다. 추가의 정제를 수행하지 않았다.

[0348] (S)-1-(3-브로모-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(108a)



[0349] 화합물(107)(640 mg, 3.13 mmol)을 30 mL의 건조 톨루엔 중에 용해시켰다. 트라이브로모포스핀(0.445 mL, 4.72 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 55°C까지 가열하고, 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH 8 초과가 되게 하였다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 15% EtOAc)로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 생성물(108a)(240 mg, 29%)을 수득하였다. MS 및 NMR은 그 구조와 일치하였다.

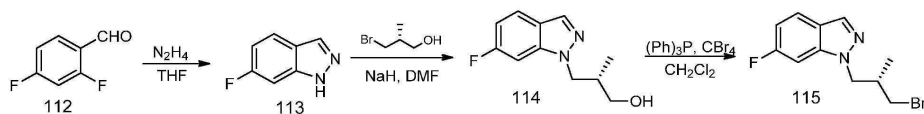
[0351] (S)-1-(3-브로모-2-메틸프로필)-6-(트라이플루오로메틸)-1H-인다졸(111)



[0352] DMF(35.0 mL) 중 6-트라이플루오로메틸 인다졸(109)(1.50 g, 8.06 mmol)의 교반 중인 용액에 NaH(0.450 g, 11.25 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반하였다. NaI(0.420 g, 2.80 mmol)를 첨가한 후, (R)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올(1.89 mL, 18.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 물로 조심스럽게 희석시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 40 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 황색 오일로서 화합물(110)(1.04 g)을 수득하였다.

[0353] CH₂Cl₂(23.0 mL) 중 110(1.40 g, 4.03 mmol)의 교반 중인 용액에 PPh₃(1.31 g, 5.01 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반하였다. CBr₄(1.49 g, 4.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, CH₂Cl₂(3 x 90 mL)로 추출하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 20 내지 30% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 담황색 오일로서 화합물(111)(0.83 g)을 수득하였다.

[0355] (S)-1-(3-브로모-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸(115)



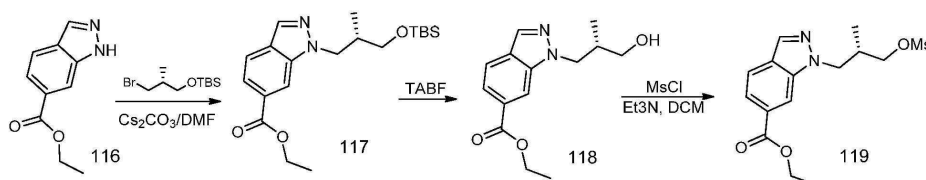
[0356] THF(18.0 mL) 중 2,4-다이플루오로벤즈알데하이드(112)(4.0 g, 28.15 mmol)의 교반 중인 용액에 하이드라진(24.0 mL, 763 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 105°C에서 2.5일 동안 교반하였다. 혼합물을 그의 부피의 1/3까지 농축시켰다. 물을 첨가하였으며, 생성물이 침전되었다. 고체를 여과하고, 충분한 양의 물로 세척하고, 진공 오

본 내에서 건조시켜, 밝은 황색 고체로서 화합물(113)(1.20 g)을 수득하였다. 추가의 정제를 수행하지 않았다.

[0358] DMF(25.0 mL) 중 화합물(113)(0.90 g, 6.61 mmol)의 교반 중인 용액에 NaH(0.370 g, 9.25 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반하였다. NaI(0.34 g, 2.26 mmol)를 첨가한 후, (R)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올(0.831 mL, 7.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 54°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 물로 조심스럽게 희석시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 40% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 무색 오일로서 화합물(114)(0.63 g)을 수득하였다. 이를 총 0.850 g이 되도록 또 다른 로트(lot)와 합하였다.

[0359] CH₂Cl₂(20.0 mL) 중 화합물(114)(0.85 g, 4.08 mmol)의 교반 중인 용액에 PPh₃(1.34 g, 5.09 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반하였다. CBr₄(1.4 g, 4.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, CH₂Cl₂(3 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 70 내지 60% 헥산/EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 암황색 오일로서 화합물(115)(0.78 g)을 수득하였다.

[0360] (S)-에틸 1-(2-메틸-3-((메틸실포닐)옥시)프로필)-1H-인다졸-6-카르복실레이트(119)



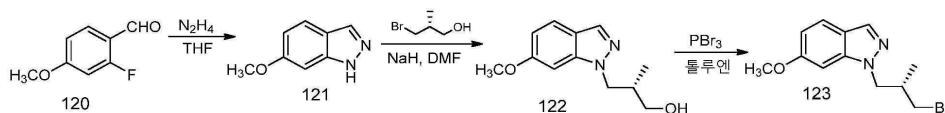
[0361]

[0362] 질소의 불활성 대기 하에서, DMF(25 ml) 중 화합물(116)(360 mg, 1.89 mmol), 화합물 (R)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올(502 mg, 1.89 mmol), Cs₂CO₃(1.0g, 3.08 mmol)의 혼합물을 70°C에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 50:1)로 정제하여 화합물(117)(319 mg, 수율: 44.9%)을 수득하였다. LC-MS (ESI): 377 [M+H]⁺.

[0363] 20 ml의 THF 중 화합물(117)(319 mg, 0.848 mmol) 및 TBAF(221 mg, 0.848 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완료시, 생성된 용액을 진공 하에서 농축 건조시켜 화합물(118)의 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:1)로 정제하여 화합물(118)(220 mg, 수율: 99%)을 수득하였다. LC-MS (ESI): 263 [M+H]⁺.

[0364] 건조 플라스크에 화합물(118)(220 mg, 0.84 mmol) 및 트라이에틸아민(254 mg, 2.52 mmol)을 장입하고, 빙조를 사용하여 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. MsCl(209 mg, 1.34 mmol)을 동일 온도에서 적가하였다. 1.5시간 후에, 냉각을 제거하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 물, 0.5 M HCl, 물, 1 M 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 10:1)로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(119)(260 mg, 수율: 91%)을 수득하였다. LC-MS (ESI): 341 [M+H]⁺.

[0365] (S)-1-(3-브로모-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸(123)



[0366]

[0367] THF(20.0 mL) 중 2-플루오로-4-메톡시벤즈알데하이드(120)(2.0 g, 12.97 mmol)의 교반 중인 용액에 하이드라진(12.9 mL, 410.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 95°C 내지 110°C에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 그의 부피의 1/3까지 농축시켰다. 물을 첨가하였으며, 생성물이 침전되었다. 고체를 여과하고, 충분한 양의 물로 세척하고, 진공 오븐 내에서 건조시켜, 백색 고체로서 화합물(121)(1.25 g, 65%)을 수득하였다. 추가의 정제를 수행하지 않았다.

[0368] DMF(25.0 mL) 중 화합물(121)(1.20 g, 8.10 mmol)의 교반 중인 용액에 NaH(0.453 g, 11.32 mmol)를 일부씩 첨

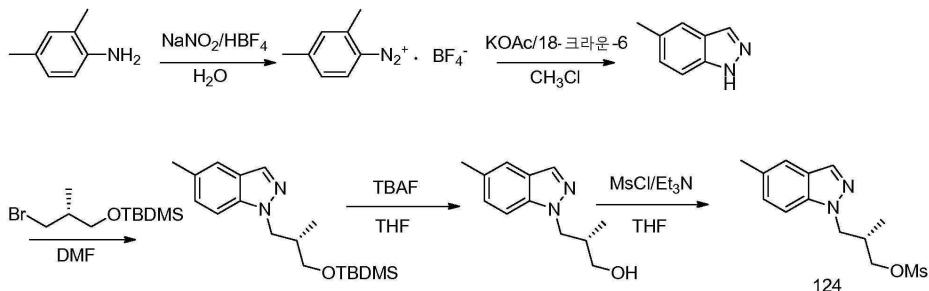
가하였다. 실온에서 30분 동안 교반되게 하였다. (R)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올(0.888 mL, 8.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 52°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 생성된 오일을 30% 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 무색 오일로서 화합물(122)(0.540 g, 30%)을 수득하였다. 이를 다음 단계를 위해 총 0.885 g이 되도록 또 다른 로트와 합하였다.

[0369]

톨루엔(15.0 mL) 중 화합물(122)(0.885 g, 3.88 mmol)의 교반 중인 용액에 PBr₃(0.451 mL, 4.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 생성된 오일을 40 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 오일로서 화합물(123)(0.400 g, 35%)을 수득하였다.

[0370]

(S)-2-메틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-1-일)프로판-1-올(124)



[0371]

[0372]

140 ml의 HBF₄(H₂O 중 40%) 중 2,4-다이메틸아닐린(10 g)의 용액에 물 중 NaNO₂(6.36 g)의 용액을 -10°C에서 서서히 첨가하였다. 침전이 형성되었다. 혼합물은 적색으로 변했으며, 이를 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 아세톤 및 에틸 에테르로 세척하여 2,4-다이메틸벤젠다이아조늄 테트라플루오로보레이트(5.25 g)를 수득하였다. 화합물(5.25 g)을 200 ml의 클로로포름 중 아세트산칼륨(4.72 g) 및 18-크라운-6(0.31 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기 하에서 13시간 동안 교반하고, 이후에 여과하였다. 여과액을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 5-메틸-1H-인다졸(1.0 g)을 수득하였다.

[0373]

5-메틸-1H-인다졸(760 mg), ((R)-3-브로모-2-메틸프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란(1.59 g) 및 CsCO₃을 DMF 중 50°C에서 15시간 동안 교반하고, 이후에 현탁액을 실온까지 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였으며, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 석유 에테르/에틸 아세테이트 20:1)로 정제하여, (S)-1-(3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-인다졸(1.12 g)의 무색 오일을 수득하였다.

[0374]

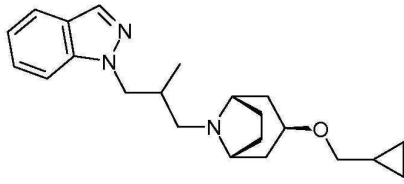
(S)-1-(3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-인다졸(1.07 g)의 용액에 TBAF(0.77 g)의 10 ml의 THF 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이후에 혼합물을 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 석유 에테르/에틸 아세테이트 3:1)로 정제하여 (S)-2-메틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-1-일)프로판-1-올(660 mg)을 수득하였다.

[0375]

40 ml의 THF 중 (S)-2-메틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-1-일)프로판-1-올(660 mg) 및 Et₃N(1108 mg)의 용액에 MsCl(738 mg)을 0°C에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였으며, 이후에 5% NaHCO₃(aq) 20 ml를 첨가하고, 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시켰으며, 이후에 진공 하에서 농축시켜 (S)-2-메틸-3-(5-메틸-1H-인다졸-1-일)프로판-1-올 메탄설포네이트(124)(0.75 g)를 수득하였다.

[0376]

실시예 1 - 1-(3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(301)



[0377]

[0378]

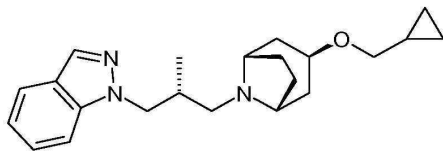
4 mL 바이알에 DMF(1 mL) 중의 (R,S)-1-(3-클로로-2-메틸프로필)-1H-인다졸(102)(0.125 g, 0.60 mmol), 3 α -사이클로프로필메톡시-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(4)(0.054 g, 0.30 mmol), NaI(0.149 g, 1.00 mmol), 및 K₂CO₃(0.138 g, 1.00 mmol)을 장입하고, 95°C에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트 층으로 추출하였다. 조 생성물을 양이온-교환 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(301)(0.033 g)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.01 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.82 - 1.60 (m, 8H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.34 - 0.30 (m, 2H), 0.04 - 0.01 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 140.0, 132.5, 125.8, 123.8, 120.9, 120.2, 109.4, 72.6, 72.3, 59.8, 58.7, 57.2, 53.1, 36.1, 35.9, 34.4, 26.7, 25.9, 16.9, 10.9; HPLC-MS (아세트산암모늄) [M+H]⁺ = 354.38.

[0379]

생성물을 아세톤 중에 용해시키고, 아세톤 중에 용해된 옥살산을 첨가하였다. 형성된 결정을 여과하고, 아세톤으로 세척하여, 옥살산염(301S)으로서 표제 화합물(0.031 g, 총 수율 23%)을 수득하였다.

[0380]

실시예 2 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(302)



[0381]

[0382]

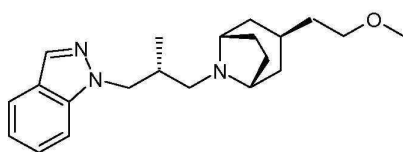
화합물(104)을 아민(4)(2.3 mmol), N,N-다이이소프로필 에틸 아민(DIPEA)(2.3 mmol) 및 THF(1 mL)와 혼합하고, 60°C에서 하룻밤 진탕하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1 M 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 에틸 아세테이트) 후에, 표제 화합물(302)을 수득하였다(0.209 g, 28%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (br s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 3.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.31 - 1.75 (m, 11H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.52 - 0.46 (m, 2H), 0.21 - 0.16 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 139.9, 132.5, 125.8, 123.8, 120.9, 120.2, 109.4, 72.6, 72.3, 59.8, 58.7, 57.2, 53.0, 36.1, 35.9, 34.3, 26.5, 25.9, 16.9, 10.9, 2.8; HPLC-MS (아세트산암모늄) [M+H]⁺ = 354.14.

[0383]

화합물(302)을 아세톤 중에 용해시키고, 아세톤 중에 용해된 옥살산을 첨가하였다. 형성된 결정을 여과하고, 아세톤으로 세척하여, 옥살산염(302S)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0384]

실시예 3 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(303)

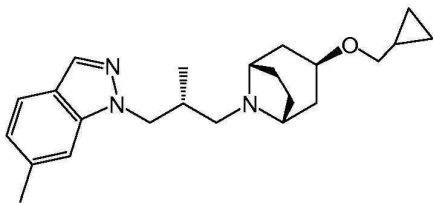


[0385]

[0386] 화합물(15)(610 mg, 3.6 mmol) 및 화합물(105)(455 mg, 1.8 mmol)을 20 mL의 무수 아세토니트릴 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물(92)을 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중 5% MeOH*, MeOH* = MeOH 중 10% 7 M NH₃/MeOH)로 정제하여, 황색을 띤 투명 오일로서 원하는 생성물 화합물(92)(300 mg, 49%)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.37 (t, J= 6.8Hz, 2H), 3.32 (s, 3 Hz), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.31-2.09 (m, 5H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.75-1.75 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0..89 (d, J=6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 140.2, 132.7, 126.0, 124.0, 121.1, 120.4, 109.7, 72.2, 60.1, 59.0, 58.8, 57.0, 53.3, 38.2, 36.4, 36.2, 34.6, 27.7, 27.2, 25.1, 17.1; HPLC-MS (아세트산암모늄) [M+H]⁺ = 342.2.

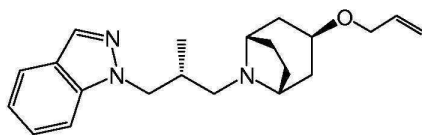
[0387] 화합물(303)을 아세톤 중에 용해시키고, 아세톤 중에 용해된 옥살산을 첨가하였다. 형성된 결정을 여과하고, 아세톤으로 세척하여, 옥살산염(303S)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0388] 실시예 4: 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(304)



[0389] THF(24.0 mL) 중 화합물(108)(0.736 g, 2.60 mmol) 및 화합물(4)(0.530 g, 2.92 mmol)의 교반 중인 용액에 HMDS(1.10 mL, 5.30 mmol)를 적가하였다. 46°C에서 3일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 EtOAc(100%)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 황색 오일로서 화합물(304)(0.058 g)을 수득하였다.

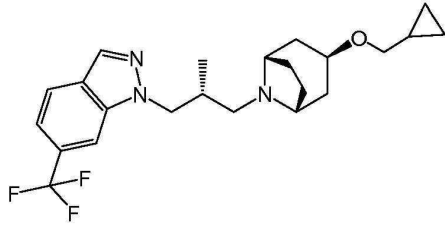
[0391] 실시예 5 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(305)



[0392] 화합물(17)(0.28 g, 1.68 mmol)을 3 mL의 무수 아세토니트릴 중에 흡수시킨 후, 아세토니트릴(3 mL) 중 브로마이드(105)(0.214 g, 0.84 mmol)의 용액을 적가하였다. 용액을 실온에서 3일 동안 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 조 혼합물을 다이클로로메탄 중에 흡수시키고, 다이클로로메탄 중의 5% 암모니아/메탄올로 용리하는 실리카 겔 컬럼에 가하였다. 생성물만을 함유하는 분획들을 합하고 농축시켜, 담황색 액체로서 화합물(305)을 수득하였다. 수율: 0.193 g (67%).

[0394] 화합물(305)을 아세톤 중에 용해시키고, 아세톤 중에 용해된 옥살산을 첨가하였다. 형성된 결정을 여과하고, 아세톤으로 세척하여, 옥살산염(3035)으로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0395] 실시예 6 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸(306)



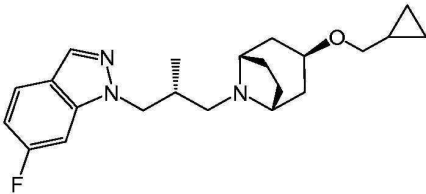
[0396]

[0397]

CH₃CN(5.0 mL) 중 화합물(109)(0.407 g, 1.26 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(4)(0.458 g, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 5% MeOH/EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 생성된 오일을 MTBE(3.0 mL) 중에 용해시키고 MTBE(2.0 mL) 중 용액으로서 옥살산(0.040 g)을 첨가함으로써, 그 오일을 옥살산염으로 전환시켰다. 혼합물을 농축시켜, 희백색(off-white) 고체로서 화합물(306)(0.125 g)을 수득하였다.

[0398]

실시예 7 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸(307)



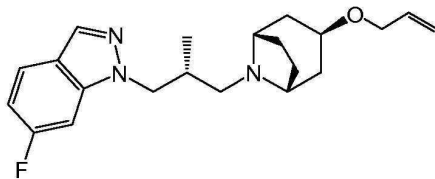
[0399]

[0400]

CH₃CN(3.0 mL) 중 화합물(115)(0.180 g, 0.664 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(4)(0.240 g, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 100% 아세톤으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 오일(307)로서 정제하였다. 생성된 오일(307)을 MTBE(3.0 mL) 중에 용해시키고 MTBE(2.0 mL) 중 용액으로서 옥살산(0.036 g)을 첨가함으로써, 그 오일을 옥살산염으로 전환시켰다. 혼합물을 농축시켜, 희백색 고체로서 화합물(307S)(0.200 g)을 수득하였다.

[0401]

실시예 8 - 1-((R)-3-(3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸(308)



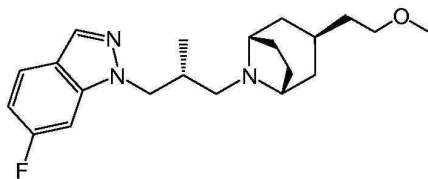
[0402]

[0403]

CH₃CN(5.0 mL) 중 화합물(115)(0.30 g, 1.10 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(17)(0.37 g, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 100% 아세톤으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 오일(308)로서 정제하였다. 생성된 오일(308)을 MTBE(3.0 mL) 중에 용해시키고 MTBE(2.0 mL) 중 용액으로서 옥살산(0.045 g)을 첨가함으로써, 그 오일을 옥살산염으로 전환시켰다. 혼합물을 농축시켜, 희백색 고체로서 화합물(308S)(0.220 g)을 수득하였다.

[0404]

실시예 9 - 1-((R)-3-(3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-플루오로-1H-인다졸(309)



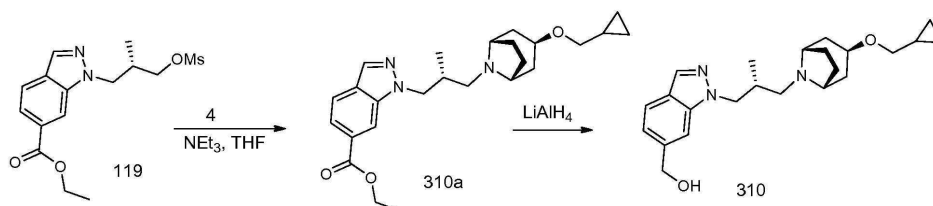
[0405]

[0406]

CH₃CN(5.0 mL) 중 화합물(115)(0.30 g, 1.10 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(15)(0.374 g, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 100% 아세톤으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 오일로서 화합물(309)을 수득하였다. 생성된 오일(309)을 MTBE(3.0 mL) 중에 용해시키고 MTBE(2.0 mL) 중 용액으로서 옥살산(0.052 g)을 첨가함으로써, 그 오일을 옥살산염으로 전환시켰다. 혼합물을 농축시켜, 회색 고체로서 화합물(309S)(0.210 g)을 수득하였다.

[0407]

실시예 10 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸-6-일)메탄올(310)



[0408]

[0409]

화합물(119)(260 mg, 0.765 mmol)을 화합물(4)(207 mg, 1.147 mmol), DIPEA(296 mg, 2.294 mmol) 및 THF(10 mL)와 혼합하고, 60°C에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1 M 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA= 2:1)로 정제하고, 역상 크로마토그래피(C₁₈, 25% 메탄올/물)로 추가로 정제하여 화합물(310a)(60 mg, 수율: 18.5%)을 수득하였다.

[0410]

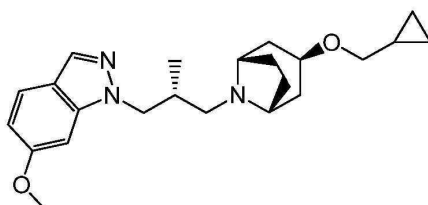
THF(10 mL) 중 LiAlH₄(17 mg, 0.470 mmol)의 현탁액이 담긴 100 mL 둥근바닥 플라스크를 빙수조 내에 넣었다. 이 교반된 현탁액에 THF(5 mL) 중 화합물(310a)(60 mg, 0.141 mmol)의 용액을 적가하고, 이 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc)로 정제하고, 이어서 역상 크로마토그래피(C₁₈, 30% CH₃CN/물)로 정제하여 화합물(310)(37 mg, 수율: 68.4%)을 수득하였다. LC-MS (ESI): 384 [M+H]⁺.

[0411]

10 mL의 아세톤 중 화합물(310)(72 mg, 0.188 mmol) 및 옥살산(17 mg, 0.188 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 형성된 결정을 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜, 백색 고체로서 옥살산염으로서 화합물(310S)(26 mg, 수율 29.2%)을 수득하였다. LC-MS (ESI): 384 [M+H]⁺.

[0412]

실시예 11 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸(311)

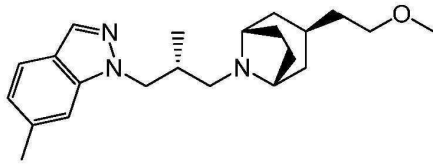


[0413]

[0414]

CH₃CN(8.0 mL) 중 화합물(123)(0.40 g, 1.41 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(4)(0.512 g, 2.82 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 5% MeOH/EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 어두운 오일로서 화합물(311)(0.165 g, 30%)을 수득하였다.

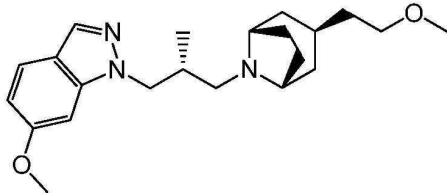
[0415] 실시예 12 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(312)



[0416]

[0417] 화합물(15)(302 mg, 1.78 mmol) 및 화합물(108a)(238 mg, 0.89 mmol)을 10 mL의 무수 아세트니트릴 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중 5% MeOH*, MeOH* = MeOH 중 10% 7 M NH₃/MeOH)로 정제하여, 황색을 띤 투명 오일로서 원하는 생성물 화합물(312)(117 mg, 37%)을 수득하였다.

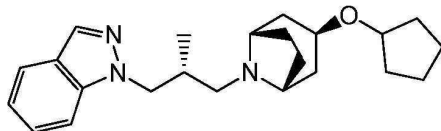
[0418] 실시예 13 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸(313)



[0419]

[0420] 화합물(15)(446 mg, 2.63 mmol) 및 (S)-1-(3-브로모-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸(373 mg, 1.32 mmol)을 25 mL의 무수 아세트니트릴 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중 5% MeOH*, MeOH* = MeOH 중 10% 7 M NH₃/MeOH)로 정제하여, 황색을 띤 투명 오일로서 원하는 생성물 화합물(313)(87 mg, 18%)을 수득하였다. 불순물로 오염된 추가량의 생성물을 또한 수득하였다.

[0421] 실시예 14 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로펜틸옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(314)

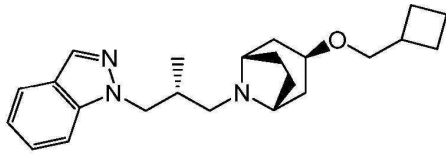


[0422]

[0423] THF(15 mL) 중 화합물(104)(412 mg, 1.5 mmol) 및 화합물(18)(300 mg, 1.5 mmol)의 용액에 TEA(454 mg, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 60°C에서 약 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(DCM/Et₃N = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 황색 오일 화합물(314)(55 mg)을 수득하였다.

[0424] CH₃COOEt(2 mL) 중 화합물(314)(55 mg, 0.15 mmol)의 용액에 에테르(2 mL) 중 옥살산(13 mg, 0.15 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 에테르(2 mL)로 세척하여 백색 고체 화합물(314S)(46 mg, 98.5% 순도)을 수득하였다.

[0425] 실시예 15 - 1-((R)-3-(3-(사이클로부틸메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(315)



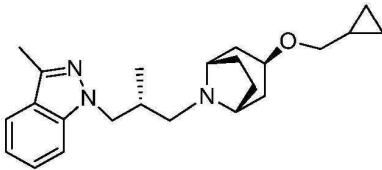
[0426]

[0427]

CH₃CN(8.0 mL) 중 화합물(105)(0.453 g, 1.79 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(22)(0.70 g, 3.58 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 5% MeOH/EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 어두운 오일로서 화합물(315)(0.332 g)을 수득하였다.

[0428]

실시예 16 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-3-메틸-1H-인다졸(316)



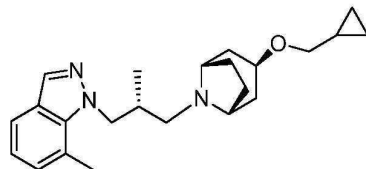
[0429]

[0430]

질소 대기 하에서 0°C에서 출발 물질(23)((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-올)(161 mg), 3-메틸-1H-인다졸(100 mg, 예를 들어 Sigma Aldrich사로부터 구매가능함) 및 PPh₃(500 mg)의 THF(8 ml) 용액에 DEAD(다이에틸 아조다이카르복실레이트)(386 mg)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행한 결과, 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-3-메틸-1H-인다졸(0.04 g)을 수득하였다. 수율: 17.2%; m/z = 368[M+H]⁺.

[0431]

실시예 17 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-인다졸(317)



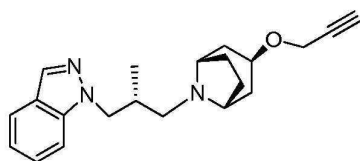
[0432]

[0433]

질소 대기 하에서 0°C에서 출발 물질(23)((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-올)(161 mg), 7-메틸-1H-인다졸(100 mg, 예를 들어 Sigma Aldrich사로부터 구매가능함) 및 PPh₃(500 mg)의 THF(8 ml) 용액에 DEAD(다이에틸 아조다이카르복실레이트)(386 mg)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 결과, 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-7-메틸-1H-인다졸(0.04 g)을 수득하였다. 수율: 4.3%; m/z = 368[M+H]⁺.

[0434]

실시예 18 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(318)



[0435]

[0436]

15 ml의 THF 중 출발 물질(104)(455 mg, 1.69 mmol) 및 출발 물질(16)(400 mg, 2.42 mmol)의 용액에 TEA(512

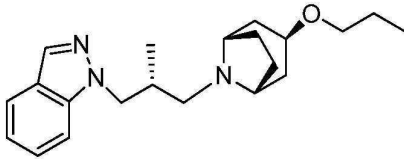
mg, 5.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 60°C에서 약 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔(에틸 아세테이트:석유 에테르=1:5 내지 1:1)로 정제하여 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(50 mg, 8.8%)을 수득하였다.

[0437]

50 mg의 화합물(318)을 에테르 6 ml 중에 용해시키고, 이어서 에테르 6 ml 중 옥살산 2수화물 19 mg을 이 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 아세톤 중에 용해시키고, 에테르로 침전시켜, 백색 분말로서 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸 옥살레이트(318s)(45 mg, 71%)를 수득하였다; ESI-MS m/z : 338.3[M+H⁺].

[0438]

실시예 19 - 1-((R)-3-(3-(프로폭시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(319)



[0439]

[0440]

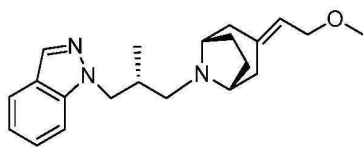
15 ml의 THF 중 출발 물질(104)(450 mg, 1.68 mmol) 및 출발 물질(24)(288 mg, 1.70 mmol)의 혼합물에 TEA(509 mg, 5.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 60°C에서 약 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=100:1 내지 20:1)로 정제하여 1-((R)-3-(3-(프로폭시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-3-메틸-1H-인다졸(69 mg, 12%)을 수득하였다; LC-MS (ESI): 342[M+H⁺].

[0441]

3 ml의 아세톤 중 1-((R)-3-(3-(프로폭시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(69 mg, 0.202 mmol)의 용액에 1 ml의 아세톤 중 옥살산 2수화물(26 mg, 0.206 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 교반하였다. 용매를 제거하고, 1-((R)-3-(3-(프로폭시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸 옥살레이트(319s)(60 mg)를 수득하였다; LC-MS (ESI): 342[M+H⁺].

[0442]

실시예 20 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(320)



[0443]

[0444]

15 ml의 THF 중 출발 물질(104)(450 mg, 1.68 mmol) 및 출발 물질(25)(300 mg, 1.79 mmol)의 용액에 TEA(509 mg, 5.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 60°C에서 약 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔(DCM / Et₃N = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(320)(60 mg)을 수득하였다.

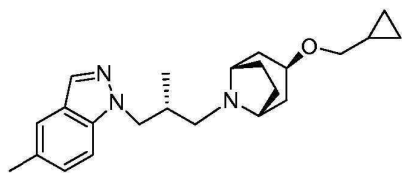
[0445]

에틸 아세테이트(3 mL) 중 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸의 용액에 에테르(3 mL) 중 옥살산 2수화물(23 mg, 0.18 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 에테르(3 mL)로 세척하여, 백색 고체로서 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-메톡시에틸리덴)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸 옥살레이트(320s)(60 mg)를 수득하였다; ESI-MS m/z : 340.3[M+H⁺].

[0446]

실시예 21 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-5-메틸-

1H-인다졸(321)



[0447]

[0448]

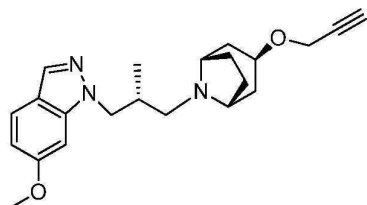
출발 물질(124)(0.35 g)을 5 ml의 THF 중의 출발 물질(4)(0.27 g) 및 Et₃N(0.25 g)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 5일 동안 교반하였다. 이후에, 물을 혼합물에 첨가하고, 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 1 M NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 에틸 아세테이트)로 정제하여 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-인다졸(321)(30 mg)을 수득하였다.

[0449]

실시예

22

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸(322)



[0450]

[0451]

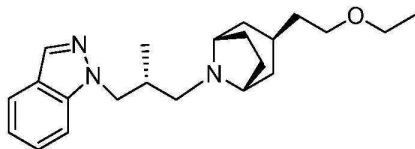
THF 15 ml 중 출발 물질(104b)(380 mg, 1.28 mmol) 및 출발 물질(16)(215 mg, 1.30 mmol)의 용액에 TEA(388 mg, 3.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 60°C에서 약 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔(에틸 아세테이트:석유 에테르=1:5 내지 1:1)로 정제하여 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸(80 mg, 17%)을 수득하였다.

[0452]

80 mg의 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸을 에테르/아세톤(1:1) 6 ml 중에 용해시키고, 이어서 에테르 8 ml 중 옥살산 2수화물 27 mg을 이 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 여과하고, 동결건조시켜, 백색 분말로서 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(프로프-2-이닐옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메톡시-1H-인다졸 옥살레이트(322s)(65 mg, 68%)를 수득하였다; ESI-MS m/z: 368.3[MH⁺].

[0453]

실시예 23 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(323)



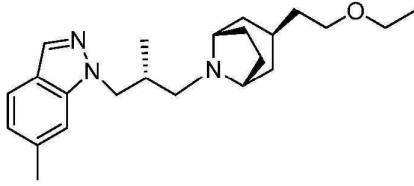
[0454]

[0455]

출발 물질(105)(100 mg) 및 출발 물질(13)(72 mg)을 건조 톨루엔 중에 용해시키고, 90°C에서 하룻밤 가열하였다. 이후에, 혼합물을 진공 하에서 증발시키고, DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공 중에서 증발시켜 조 오일을 수득하였다. 조 오일을 DCM 중 1%(NH₃/MeOH)로 용리하는 실리카 겔 상에서 정제하여 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(323), 수율 14.3%(20 mg)를 수득하였다; LCMS: 356 [ESI, M+H⁺].

[0456]

실시예 24 - 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(324)



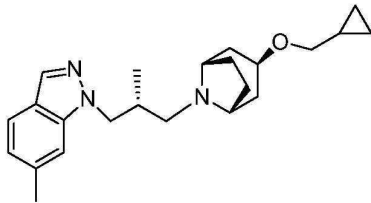
[0457]

[0458]

THF 15 ml 중 화합물(108)(450 mg, 1.59 mmol) 및 화합물(13)(291 mg, 1.59 mmol)의 용액에 TEA(482 mg, 4.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 60°C에서 약 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(1% MeOH를 갖는 DCM)를 수행하여 1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-에톡시에틸)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(324)(64 mg)을 수득하였다.

[0459]

실시예 25 - 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(325)



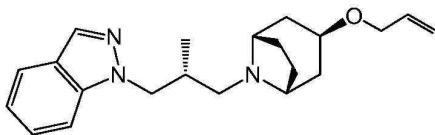
[0460]

[0461]

화합물(108)(0.35 g)을 5 ml의 THF 중의 화합물(4)(0.27 g) 및 Et₃N(0.25 g)과 혼합하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 5일 동안 교반하였다. 이후에, 물을 혼합물에 첨가하고, 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 1 M NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 에틸 아세테이트)로 정제하여 1-((R)-3-(3-(사이클로프로필메톡시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-6-메틸-1H-인다졸(325)(29 mg)을 수득하였는데, 이는 또한 실시예 4에서 화합물(34)로서 예시된 것이다.

[0462]

실시예 26 - 1-((R)-3-(3-(알릴옥시)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로필)-1H-인다졸(326)



[0463]

[0464]

CH₃CN(5.0 mL) 중 화합물(105)(0.28 g, 1.10 mmol)의 교반 중인 용액에 화합물(17)(0.37 g, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5일 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 100% EtOAc 내지 100% 아세톤으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물(326)을 수득하였다. 생성된 오일(326)을 MTBE(3.0 mL) 중에 용해시키고 MTBE(2.0 mL) 중 용액으로서 옥살산(0.045 g)을 첨가함으로써, 그 오일을 옥살산염으로 전환시켰다. 혼합물을 농축시켜, 희백색 고체로서 화합물(326S)(0.220 g)을 수득하였다.

[0465]

무스카린성 수용체 아형 M₁, M₂ 및 M₃ R-SAT 검정을 사용한 검정에서의 시험 화합물의 스크리닝

[0466]

수용체 선택 및 증폭 검정(Receptor Selection and Amplification Assay)(RSAT(상표))을, 본질적으로 이전에 기재된 바와 같이(문헌[Spalding et al., 2002; 2006]), 인간 M₁, M₂, 및 M₃ 무스카린성 아세틸콜린 수용체 상에서 수행하였다. 간략히 말하면, NIH-3T3 세포를 70% 내지 80% 융합률(confluence)까지 96웰 조직 배양 플레이트 내에서 성장시켰다. 제조자의 프로토콜에 따라 Superfect 시약(QIAGEN사, 미국 캘리포니아주 발렌시아 소재)을 사용하여, 세포를 플라스미드 DNA로 형질감염시켰다. 16 내지 22시간 후에, 배지를, 1% PSG, 0.5% 송아지

혈청, 송아지 혈청을 대신하는 25% Ultraculture 합성 보충제(synthetic supplement)(Cambrex사, 미국 매릴랜드주 워커퍼드 소재), 및 지시된 농도의 리간드를 함유하는 DMEM으로 대체하였다. 이어서, 세포를 5% 주위 CO₂를 갖는 가습된 대기에서 4 내지 6일 동안 성장시켰다. 이어서, 배지를 플레이트로부터 회수하고, (5% NP-40 세제성 계면활성제(detergent)를 갖는 인산염-완충 식염수 중의) o-니트로페닐-D-갈락토피라노사이드를 첨가함으로써 베타-갈락토시다제 활성을 측정하였다. 생성된 비색 반응(colorimetric reaction)을 420 nm에서 분광광도 플레이트 판독기(spectrophotometric plate reader)(Titertek사, 핀란드 헬싱키 소재)에서 측정하였다. 모든 데이터는 3개의 웰의 평균을 나타내며, 컴퓨터 프로그램 Excel Fit를 사용하여 분석하였으며, GraphPad Software Inc.사(미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재) 소프트웨어로 최소제곱 피트 분석을 사용하여 EC50 결정을 행하였다.

[0467] 본 명세서에 기재된 몇몇 화합물의 효능제 활성을 입증하는 결과가 하기 표 1에 제공되어 있다.

[0468] [표 1] 무스카린성 수용체에서의 활성

화합물	M1 PEC50 AVG	M1 EFF% AVG	M2 PEC50 AVG	M2 EFF% AVG	M3 PEC50 AVG	M3 EFF% AVG	M1 GTP γS PEC50 AVG	M1 GTP γS EFF% AVG
302S	8.9	111	7.6	153	6.8	12	8.5	98
303S	8.4	121	7.1	102	-	8	7.2	67
304	8.9	110	7.6	108	7.4	9	8.3	67
305	8.1	115	6.9	107	-	4	7.1	70
307	9.5	156	7.7	198	7.3	19	8.0	63
308	8.9	131	7.4	152	6.3	18	7.1	66
309	9.4	123	7.5	176	6.9	18	7.3	53
310s	7.5	96		27		6	6.2	62
311	8.0	120	6.9	65		2	7.3	55
312	9.3	105	7.5	137	6.3	17	7.9	64
313	8.2	116	7.3	111		7	7.4	49
314s	8.4	104	7.3	74		8	7.6	48
315	8.1	100	7.3	47		5	7.3	36
316	7.9	78	6.6	81	-	5	7.5	88
317	7.6	81	6.9	46	-	2	7.0	85
318s	8.0	122	7.2	92	-	8	7.1	66
319s	8.1	111	7.5	102	-	3	6.7	63
320s	8.2	109	7.2	90	-	8	6.8	60
321	7.9	75	8.1	19	-	3	7.2	56
322s	8.0	86	7.1	44	-	5	7.1	42
323	9.1	66	7.8	34	-	-2	7.7	32
324	9.1	82	7.9	45	-	17	8.2	31
325	8.9	110	7.6	108	7.4	9	8.3	67
326s	8.1	115	6.9	107	-	4	7.1	70
비교예								
필로카르핀	5.8	94	5.8	90	5.4	56	6.1	67
비교 화합물 2	9.0	126	7.1	52	7.1	30	7.9	32

[0469]

[0470] 표 1: pEC50은 화합물의 최대 효과의 50%를 가져오는 화합물의 농도의 음의 로그이고; EFF%는 100%로 설정된 참조 화합물 카르바콜의 최대 효과 대비 %효능이고; GTPγS는 GTPγS 결합 검정이고, 이 검정을 수행하는 방법에 대한 상세한 설명은 문헌[Bradley et al in Neuropharmacology 58 (2010) p.365-373]에 공개되어 있다. 필로카르핀은 비선택적 무스카린성 수용체 효능제이고, 비교 화합물 2는 이전에 알려진 무스카린성 수용체 효능제 (AC00263201)이다.

[0471] IOP 저하 효과

[0472] 레이저-유도된 일측성으로 고안압성인 의식이 있는 사이노몰구스(Cynomolgus) 원숭이에서, 압평 공기압식 안압 측정(applanation pneumatonometry)에 의해 t=0(투여 직전), 2, 4, 6, 24시간에서 안압(IOP)을 측정하였다. 시험 화합물의 단위 용량을 고안압성 눈에 국소 투여하였으며, 반면 비히클을 유사한 눈에 제공하였다. 점안제 투여 전(0시간)에 얻어진 안압을 기준선 값으로 사용하였다. 모든 동물을 동공 직경의 변화에 대해 평가하였으며, 실험 과정 내내 불편하게 보였다. 스튜던트의 대응표본 t-검정(Student's paired t-test)을 통계학적 비교에 사

용하였다. P -값이 0.05 미만이라면, 차이가 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 초기 6시간에 걸친 피크 IOP 감소는 기준선 IOP 값(TDFB)으로부터의 % 변화로 표현하였다. 본 명세서에 개시된 화합물에 의한 피크 IOP 저하는 비교 화합물 2보다 더 크다(도 1). 화합물에 의해 야기된 IOP 감소는 24시간 이상 동안 지속되었다. 본 명세서에 개시된 이들 화합물은 또한, 시험관내 M1 GTP γ S 검정에서 비교 화합물 2보다 더 큰 효능을 나타낸다(표 1). 도 1은, 본 명세서에 개시된 화합물의 경우, 원숭이 IOP 저하 실험에서의 피크 % 효능과 M1 GTP γ S 검정에서의 % 효능 사이에 상관($P=0.05$, $R^2=0.51$)이 있음을 나타낸다.

[0473]

눈물 분비 방법

[0474]

본 명세서에 개시된 화합물(302s, 303s, 및 305)을 비교 화합물 2 및/또는 필로카르핀과 비교하였다. 나이브(naive)의 의식 있는 balb/c 마우스의 목을 부드럽게 잡고, 30초 동안 우측 눈의 하결막낭 내로 Zone Quick Sterile Standardized Phenol Red Thread를 넣음으로써 눈물 생성을 측정한다. 눈물 거리(단위: mm)를 기록한다. 마우스를 마취시키지 않거나 달리 진정제를 주지 않았다. 기준선에서 눈물 분비를 측정하고, 이후에 5 μ l 액적의 0.1% 302s, 303s, 또는 305 또는 비히클 또는 20 μ l 표준 액적의 0.2% 필로카르핀을 각각의 눈에 적용하고, 투여 후 1, 3, 6, 및/또는 24시간에서 다시 눈물 분비를 측정한다. 비히클에 대한 사후 본페로니 비교(post-hoc Bonferroni comparison)와 함께 반복 측정 분산분석(repeated measures ANOVA)에 의해 데이터를 분석한다. 모든 데이터가 도 2 및 표 2에 나타나 있다. 최장 시간-과정 연구(필로카르핀 24시간 연구)에서, 화합물(302s) 및 필로카르핀은 투여 후 3 및 6시간에서 통계학적으로 유의한 개선된 눈물 분비를 나타내었으며, 화합물(302s)은 비히클과 비교하여 24시간에서 유의성을 향한 트렌드(trend toward significance)를 나타내었지만, 비교 화합물 2에 의한 눈물 분비에 대한 효과는 비히클과 유의하게 상이하지 않았다. 이 화합물에 의한 눈물 분비의 향상은 모든 시점에서 필로카르핀의 효과를 초과하였다. 추가의 상세한 사항은 도 2에서 알 수 있다. 동일한 방법을 사용하는 다른 연구에서(표 2 참조), 본 명세서에 개시된 추가 화합물(303s 및 305)은 눈물 분비에 대해 비교 화합물 2의 눈물 분비보다 더 큰 효과를 가지며, 이는 비히클과 비교하여 통계학적으로 유의한 것으로 밝혀졌다.

[0475]

[표 2] 눈물 분비 연구

	1hr
비히클	96%
비교 화합물 2	149% *
302s	156% *
305	163% *

	1hr	3 hr
비히클	106%	100%
비교 화합물 2	113%	123%
302s	157% *	155% *
303s	131%	134% *

	3 hr	6 hr	24 hr
비히클	112%	97%	98%
필로카르핀	142% *	136% *	113%
비교 화합물 2	134%	110%	98%
302s	152% *	151% *	120% †

[0476]

[0477]

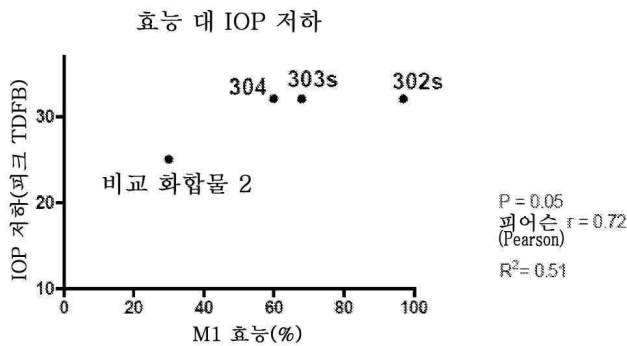
모든 연구의 경우, 처리의 유의한 효과 및 유의한 처리 x 시간 상호작용(이원 반복 측정 분산분석)이 있었다. 사후 본페로니 비교를 사용한 비히클로부터의 유의성은 별표(*)에 의해 표시되고, $P<0.05$ 로 유의하다. 트렌드($P=0.1$)는 †에 의해 표시된다.

[0478] 약동학적 평가 방법

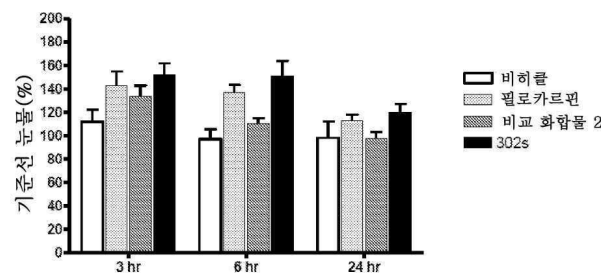
[0479] 실험 동물은 정상혈압의 수컷 뉴질랜드 화이트(New Zealand White) 토끼였다. (옥살산염 증량에 대해 보정된) 0.126% 농도의 화합물(302s)의 단회 액적(35 μ l)을 피펫으로 각각의 눈에 투여하였다. 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 및 24시간에서, 혈장, 방수, 유리 체액(vitreous humor), 각막, 홍채-섬모체, 망막, 및 맥락막을 수집하였다 (2마리의 토끼/시점, 또는 4개의 눈/시점). 대략 0.5 ml의 혈액을 수집하고 EDTA 튜브 내에 넣었다. 혈액 샘플을 샘플 수집의 지속시간 동안 얼음 상에 유지하고, 원심분리하여 혈장을 수거하였다. 동물을 안락사시키고 안구 조직을 수집하고 바이알 내에 넣었으며, 수집의 지속시간 동안 드라이 아이스 상에 유지하였다. 모든 안구 조직 및 혈장 샘플을 생물분석(bioanalysis)시까지 -60°C 이하에서 저장하였다. 모든 조직에서, 화합물에 대한 T_{max} 는 0.25시간이었다. 화합물에 대한 최대 혈장 농도(C_{max})는 6.4 ng/g이었다. 대부분의 시점에서의 혈장 농도는 표적 안구 조직(홍채/섬모체, 각막, 망막)에서의 화합물 농도보다 100배를 초과하여 더 낮았다. 표적 안구 조직에서의 화합물(302s)의 농도는 적어도 24시간까지 활성 수준을 유지하였다. 모든 조직의 분석이 도 3에 기록되어 있다. 도 3에 사용된 약어는 다음 의미를 갖는다: AH(Aqueous Humor, 방수), VH(Vitreous Humor, 유리 체액), ICB(Iris Ciliary Body, 홍채-섬모체), CenP 망막(Center Punch Retina, 중심 펀치 망막), Per 망막(Peripheral Retina, 주변 망막) CenP 맥락막(Center Punch Choroid, 중심 펀치 맥락막), 및 Per 맥락막(Peripheral Choroid, 주변 맥락막).

도면

도면1



도면2



도면3

