



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월02일
 (11) 등록번호 10-1653707
 (24) 등록일자 2016년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7027050
 (22) 출원일자(국제) 2009년05월28일
 심사청구일자 2014년05월28일
 (85) 번역문제출일자 2010년12월01일
 (65) 공개번호 10-2011-0021837
 (43) 공개일자 2011년03월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/045484
 (87) 국제공개번호 WO 2009/155054
 국제공개일자 2009년12월23일
 (30) 우선권주장
 61/057,014 2008년05월29일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2005058915 A1
 US20070032469 A1

(73) 특허권자
알바니 몰레큘라 리써치, 인크.
 미국 12203 뉴욕주 알바니 코퍼레이트 씨클 26
 (72) 발명자
매닝 데이비드 디
 미국 12056 뉴욕주 두아네스버그 반 파튼 로드 442
시오피 크리스토퍼 엘
 미국 12180 뉴욕주 트로이 스프링 애버뉴 익스텐 션 1056
 (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **5-HT₃ 수용체 조절제, 이의 제조 방법, 및 그의 용도**

(57) 요약

신규 5-HT₃ 수용체 조절제를 개시한다. 이들 화합물은 약물요법 유발된 메스꺼움 및 구토, 수술후 메스꺼움 및 구토, 및 과민성대장증후군을 포함하는 다양한 장애의 치료에 사용된다. 이들 화합물의 제조 방법은 또한 본 발명에 기재되어 있다.

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

Q는 C₁-C₃ 알킬로 임의 치환된 아자바이시클로헥탄, 아자바이시클로옥탄 또는 아자바이시클로노난이고;

X는 CH 또는 N이고;

J는 직접 결합, C=O 및 SO₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 H 또는 할로겐이고;

R²는 H; 페닐로 임의 치환된 C₁-C₆ 알킬; 및 할로겐 또는 -OR⁷로 임의 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁷은 C₁-C₄ 알킬이고;

n은 1 또는 2이고;

p는 0 또는 1이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, Q는 퀴누클리딘, 9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난 및 8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 Q의 C-1은 키랄 및 (S) 배열이고, 아미드 N에 부착되는 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 Q의 C-1은 키랄 및 (R) 배열이고, 아마이드 N에 부착되는 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서, X는 CH인 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

청구항 8

제1항에 있어서, X는 N인 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

청구항 9

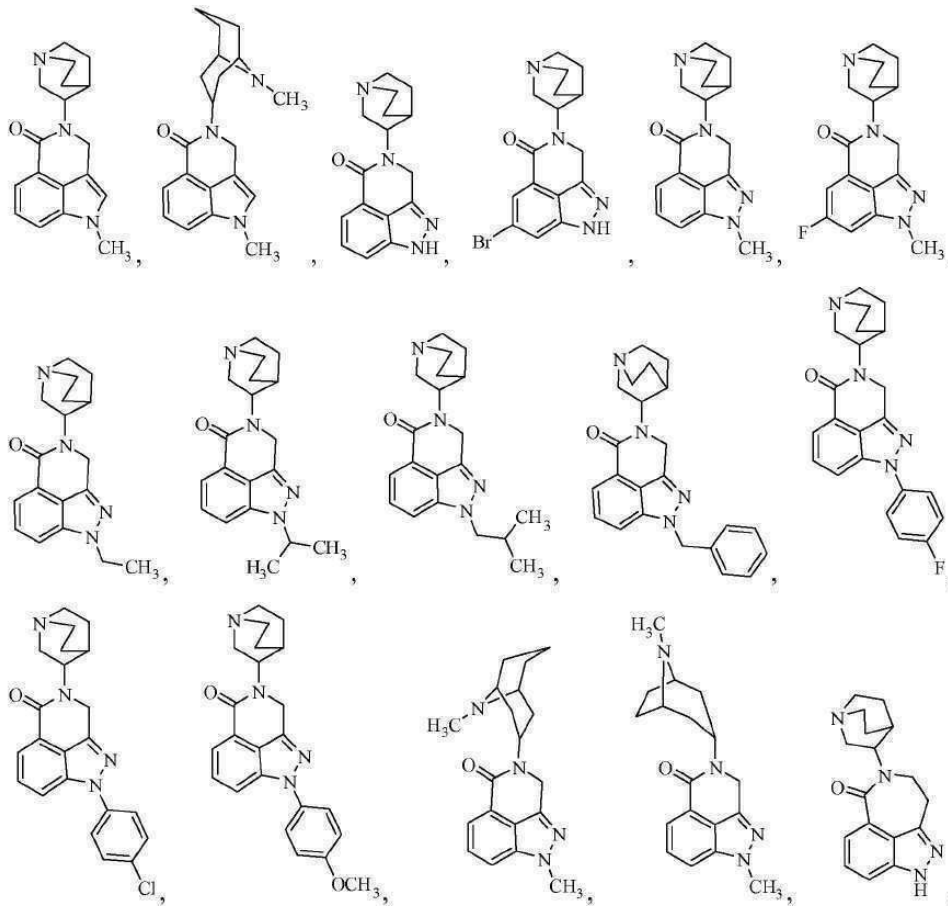
제1항에 있어서, R²는 치환된 페닐인 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

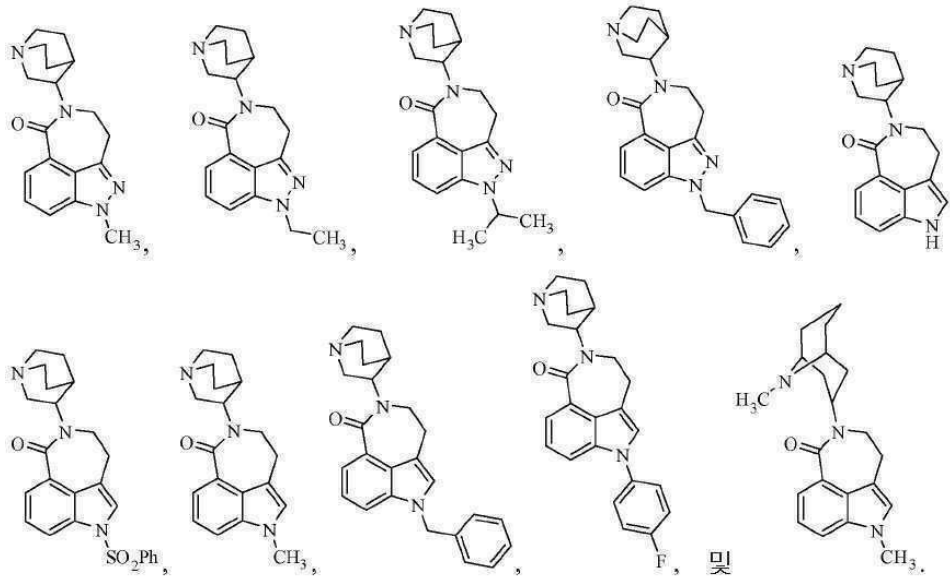
청구항 10

제9항에 있어서, J는 SO₂인 것인, 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물:





청구항 12

삭제

청구항 13

치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 5-HT₃ 수용체 조절제에 의한 치료에 민감한 질환 또는 상태의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 질환 또는 상태가 범불안 장애, 사회 공포증, 현기증, 강박 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 신경성 식욕 항진증, 마약 금단 효과, 알콜 의존, 통증, 수면관련 중추성 무호흡, 만성피로 증후군, 파킨슨 정신병, 정신분열증, 정신분열증에서의 인지 감퇴 및 결함, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 초로성 치매, 알츠하이머병, 비만, 물질 남용 장애, 퇴행성 질환 관련 치매, 인지손상, 섬유근통 증후군, 주사비(rosacea), 세로토닌에 의해 매개되는 심혈관 질환, 화학요법 유발 구역질 및 구토(CINV), 수술 후 유발 구역질 및 구토(PONV), 방사선 유발 구역질 및 구토(RINV), 위장 장애, 위식도 역류 질환(GERD), 버킷(Burkitt) 림프종, 기관지 천식, 가려움증, 편두통 및 간질로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 5-HT₃ 수용체 길항제인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 5-HT₃ 부분 효능제인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 치료적 유효량의 정신분열증 보조제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 정신분열증 보조제는 발프로에이트(valproate), 레보메프로마진(levomepromazine), 알프라졸람(alprazolam), 할로페리돌(haloperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine), 리스페리돈(risperidone), 팔리페리돈(paliperidone), 올란자핀(olanzapine), 지프라시돈(ziprasidone), 쿠에티아핀(quetiapine), 클로자

핀(clozapine), 탄산리튬, 디아제팜(diazepam), 카바마제핀(carbamazepine), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 트리스클릭 항우울제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 치료적 유효량의 파킨슨병 보조제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 파킨슨병 보조제는 경피 로티고틴(rotigotine), 라사길린(rasagiline), 사핀아미드(safinamide), 레보도파(levodopa), 카비도파(carbidopa), 도파민(dopamine) 효능제, COMT 억제제, MAO-B 억제제, 아만타딘(amantadine), 항콜린제(anticholinergic agent) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 과민성대장증후군의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 치료적 유효량의 제2 세로토닌 5-HT₃ 수용체 조절제 또는 세로토닌 5-HT₄ 수용체 조절제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제2 세로토닌 5HT₃ 수용체 조절제 또는 세로토닌 5HT₄ 수용체 조절제는 알로세트론(Alosetron), 렌자프리드(renzapride), 실란세트론(cilansetron), 테가세로드(Tegaserod), 프루칼로프리드(Prucalopride), 온단세트론(ondansetron), 소마토스타틴(somatostatin) 유사체, 무스카린성 수용체 길항제, 완화제, 항경련제, 항우울제, 지사제, 장운동 촉진제(prokinetic agent), 말초 아편성 마약 길항제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 24

치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 구토의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 항구토성 화합물을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 하나 이상의 다른 항구토성 화합물은 텍사메타존(dexamethasone), 알로세트론(alosetron), 알프라졸람(alprazolam), 아프레피탄트(aprepitant), 디멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 돌라세트론(dolasetron), 테트라하이드로칸나비놀(tetrahydrocannabinol), 나빌론(nabilone), 드로나비놀(dronabinol), 드로페리돌(droperidol), 그라니세트론(granisetron), 할로페리돌(haloperidol), 로라제팜 lorazepam), 메토클로프라미드(metoclopramide), 미다졸람(midazolam), 올란자핀(olanzapine), 온단세트론(ondansetron), 팔로노세트론(palonosetron), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 프로메타진(promethazine), 트로피세트론(tropisetron) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 27

치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, CNS 질환 또는 상태의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 CNS 질환 또는 상태는 정신분열증 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

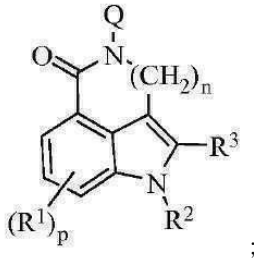
청구항 28

삭제

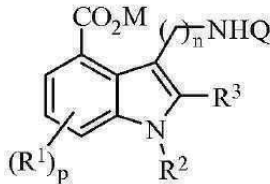
청구항 29

화학식 II의 제1 중간체를, 화학식 Ia의 생성물 화합물을 제조하기에 효과적인 amid 결합 형성 조건하에서 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 Ia의 생성물 화합물의 제조 방법:

[화학식 Ia]



[화학식 II]



상기 화학식 Ia에서,

Q는 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민이고, 여기서 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 화학식 I의 화합물의 amid 질소와 Q의 임의 아민 질소 사이에서 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬, 할로젠, -CN, -OR⁷ 및 -NR⁷R⁸으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

각 R¹은 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_qR⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷ 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

R²는 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_qR⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷ 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

R³는 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_qR⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-

C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷ 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

R⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, -C(O)R⁶, 페닐 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₁-C₄ 알콕시로 1 내지 3회 임의 치환되고;

R⁵는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 페닐 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₁-C₄ 알콕시로 1 내지 3회 임의 치환되고;

R⁶은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 페닐이고;

R⁷ 및 R⁸ 각각은 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, -C(O)R⁶, 페닐 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 각 경우에 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1 내지 3회 임의 치환되고;

n은 1, 2 또는 3이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

상기 화학식 II에서,

M은 H 또는 반대이온이고,

상기 반대이온은 Li⁺ 또는 Na⁺이다.

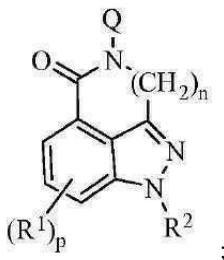
청구항 30

제29항에 있어서, M은 Li⁺ 또는 Na⁺인 것인, 방법.

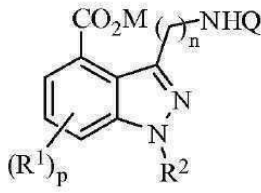
청구항 31

화학식 III의 제1 중간체를, 화학식 Ib의 생성물 화합물을 제조하기에 효과적인 아미드 결합 형성 조건하에서 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 Ib의 생성물 화합물의 제조 방법:

[화학식 Ib]



[화학식 III]



상기 화학식 Ib에서,

Q는 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민이고, 여기서 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 화학식 I의 화합물의 아미드 질소와 Q의 임의 아민 질소 사이에서 2개 이상의 원자를 포함하고, 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬, 할로젠, -CN, -OR⁷ 및 -NR⁷R⁸으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

각 R¹은 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_qR⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷ 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

R²는 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_qR⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각 경우에 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷ 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

R⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, -C(O)R⁶, 페닐 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₁-C₄ 알콕시로 1 내지 3회 임의 치환되고;

R⁵는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 페닐 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₁-C₄ 알콕시로 1 내지 3회 임의 치환되고;

R⁶은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 페닐이고;

R⁷ 및 R⁸ 각각은 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, -C(O)R⁶, 페닐 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 각 경우에 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1 내지 3회 임의 치환되고;

n은 1, 2 또는 3이고;

p는 0, 1, 2 또는 3이고;

q는 0, 1 또는 2이고;

상기 화학식 III에서,

M은 H 또는 반대이온이고,

상기 반대이온은 Li⁺ 또는 Na⁺이다.

청구항 32

제31항에 있어서, M은 Li⁺ 또는 Na⁺인 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2008년 5월 29일자로 출원된 미국 가출원 제61/057,014호의 우선권을 주장하며, 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함된다.

[0002] 본 발명은 세로토닌 제3형 (5-HT₃) 수용체 조절제, 조성물, 5-HT₃ 수용체가 연관된 질병의 치료, 예를 들어, 과민성대장증후군 (Irritable Bowel Syndrome, IBS), 화학요법 유발 구역질 및 구토 (CINV), 및 수술 후 구역질 및 구토 (PONV)의 치료에서의 이의 용도, 및 조합 치료요법에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 5-HT₃ 수용체 조절제의 합성 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 과민성대장증후군 (IBS)은 매년 미국에서 IBS 관리에 직접적인 의료관리 비용으로 80억 달러 및 간접적인 경제 비용으로 250억 달러가 소요되는 것으로 추산된다는 점에서 건강관리 체계에 커다란 영향을 미치고 있다.

[0004] 현재, 특정 세로토닌 수용체의 활성을 변화시키는 화합물이 IBS에 대한 약제학적 치료제로 유일하게 승인받은 상태이다. 그러한 목적으로, 설사형 IBS (diarrhea predominant IBS)에 대해 현재 미국에서 승인받은 유일한 약물은 세로토닌 제3형 (5-HT₃) 수용체 억제제인 알로세트론 (alosetron)이다. 이 약물은 글락소 (Glaxo)사에 의해 출시되었으나, 간혹 허혈성 장염을 유발한다는 이유로 FDA에 의해 취소된 후, 상기 질병에 대한 수요가 많아져 FDA에 의해 재승인되었다. 2002년에 미국 식품의약국은 의학적 이익이 그 위험성보다 큰 환자를 대상으로 하는 제한된 조건하에 알로세트론 하이드로클로라이드 (LOTRONEX[®]) 정제를 승인하였다.

[0005] 따라서, IBS 치료를 위하여 개선된 안정성 프로파일을 갖는 5-HT₃ 수용체 조절제가 절실하다. 5-HT₃ 수용체 조절제는 5-HT₃ 수용체를 억제 (예를 들어, 길항제)하거나 부분적으로 활성화 (예를 들어, 부분적 효능제)시킬 수 있는 제제이다. 실제로, 많은 5-HT₃ 수용체 조절제들이 IBS 치료를 위한 임상 시험 중이다. 예시적인 화합물에는 라모세트론 (ramosetron), 렌자프리드 (renzapride), DDP225, 및 DDP733이 포함된다.

[0006] 화학요법에 의해 유발된 구역질 및 구토는 항암치료를 받는 환자들에게 가장 고통스러운 부작용이다. 투여되는 화학적 치료제 또는 치료법에 따라서, 환자들의 최대 90%가 일부 형태의 화학요법 유발 구역질 및 구토 (CINV)로 고통받을 수 있다. CINV로 인한 증상은 환자를 극도로 허약하게 만들어서 종종 환자가 추가의 화학요법 과정을 거부하는 결과를 초래하며, 이는 암의 진행과 관련하여 명백하게 바람직하지 않은 결과이다. 더욱이, CINV는 그렇지 않은 경우 다른 환자나 의학적 사안을 처리할 수 있는 의료 스텝들의 시간을 낭비하게 되어, 의학계에 부담이 되고 있다.

[0007] CINV는 두 가지 주된 범주인 급성 CINV 및 지연성 CINV로 나뉜다. 급성 CINV는 치료 중 최초 24시간 이내에 발생하고, 지연성 CINV는 치료 후 24시간 내지 120시간 사이에 발생한다. 의료 제공자들이 지연성 CINV로 고통받는 환자의 수를 과소평가하는 경향이 있기 때문에, 지연성 CINV는 화학요법을 행하는 환자들의 매우 높은 치료 중 부작용을 수반한다. 더욱이, 지연성 CINV는 일단 퇴원하면 환자들의 자활 능력을 크게 손상시킨다.

[0008] 5-HT₃ 수용체를 표적으로 하는 화합물들이 현재 가장 효과적인 항구토제이며, 이들은 암환자의 구역질 및 구토의 관리에 있어 유일하고도 커다란 진전을 이루었다. CNS 또는 주변부에서 5-HT₃ 수용체 신호를 차단하는 것이 급성 구토를 예방하는 것으로 보인다. 팔로노세트론 (palonosetron, ALOXI[®])을 제외한, 승인받은 모든 5-HT₃ 수용체 조절제가 급성 CINV를 예방하는 것으로 승인받았다. 팔로노세트론은 지연성 CINV의 예방을 위해 현재 승인받은 유일한 5-HT₃ 수용체 조절제이다. 또한, 뉴로키닌 (neurokinin) 길항제 아프레피탄트 (aprepitant, EMEND[®]), 5-HT₃ 수용체 조절제, 및 코르티코스테로이드 (corticosteroid) 텍사메타존 (dexamethasone)의 조합이 급성 및 지연성 시스플라틴 (cisplatin) 유발 구토 모두에 매우 효과적인 것으로 나타났다.

[0009] 팔로노세트론은 수술 후 구역질 및 구토 (PONV)의 치료를 위하여 최근에 승인받았다. 그러므로, 5-HT₃ 수용체 조절제는 PONV 치료에 유용할 수 있다.

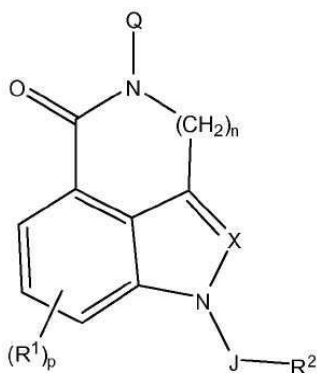
[0010] 분명히, IBS, CINV, 및 PONV를 위한 개선된 치료법이 필요하다.

[0011] 본 발명은 이 목적을 달성하는 것에 관한 것이다.

[0012] **발명의 요약**

[0013] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 산화물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 용매화물, 또는 그의 프로드럭에 관한 것이다:

[0014] [화학식 I]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] Q는 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민이고, 여기서 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 화학식 I의 화합물의 아마이드 질소와 Q의 어떤 아민 질소 사이에서 적어도 2개의 원자를 포함하고, 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 C₁-C₃ 알킬, 할로젠, -CN, -OR⁷, 및 -NR⁷R⁸으로 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0018] X는 CH, CR³, 또는 N이고;

[0019] J는 직접 결합, C=O, 및 SO₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0020] 각 R¹은 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_qR⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷, 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어

진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0021] R^2 는 H, 할로젠, $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)_2R^5$, $-NR^5C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_4R^5$, $-CN$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단, $J = SO_2$ 일 때, R은 H가 아니고, 여기서 각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬; 할로젠; $-CN$; $-OR^7$; $-NR^7R^8$; 및 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, $-CN$, $-OR^7$, 또는 $-NR^7R^8$ 로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0022] R^3 는 H, 할로젠, $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)_2R^5$, $-NR^5C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_4R^5$, $-CN$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬; 할로젠; $-CN$, $-OR^7$; $-NR^7R^8$; 및 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, $-CN$, $-OR^7$, 또는 $-NR^7R^8$ 로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0023] R^4 는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, $-C(O)R^6$, 페닐, 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 알콕시로 1 내지 3회 임의 치환되고;

[0024] R^5 는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, 페닐, 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 알콕시로 1 내지 3회 임의 치환되고;

[0025] R^6 는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 또는 페닐이고;

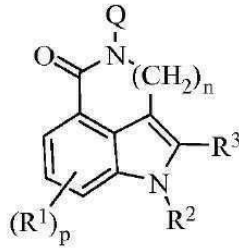
[0026] R^7 및 R^8 각각은 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, $-C(O)R^6$, 페닐, 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 치환기로 1 내지 3회 임의 치환되고;

[0027] n은 1, 2, 또는 3이고;

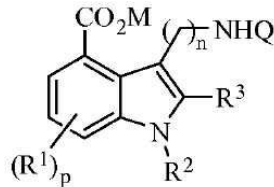
[0028] p는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0029] q는 0, 1, 또는 2이다.

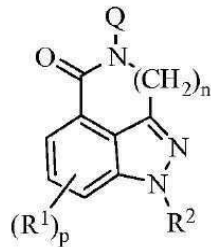
[0030] 본 발명은 또한 5-HT₃ 수용체 조절제에 의한 치료에 민감한 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 5-HT₃ 수용체 조절제에 의한 치료에 민감한 질환 또는 상태에 있는 환자를 선택하고; 환자에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.



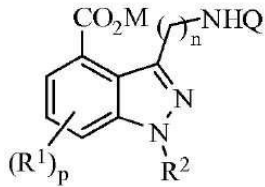
[0031] 본 발명의 다른 측면은 하기 화학식 Ia: 의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0032] 상기 방법은 화학식 II: (여기서 M은 H 또는 반대이온이다)의 제1 중간체를, 생성물 화합물을 제조하기에 효과적인 아마이드 결합 형성 상태에서 처리하는 것을 포함한다.



[0033] 본 발명의 추가 측면은 화학식 Ib: 의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.



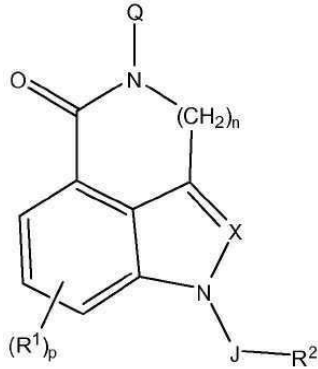
[0034] 상기 방법은 식 III: (여기서 M은 H 또는 반대이온이다)의 제1 중간체를, 생성물 화합물을 제조하기에 효과적인 아마이드 결합 형성 상태에서 처리하는 것을 포함한다.

[0035] 현재, 화학식 I의 화합물이 5-HT₃ 수용체 조절제임이 밝혀졌다. 본 발명은 높은 친화성으로 세로토닌 제3형 (5-HT₃) 수용체에 결합하는 화합물을 제공한다. 이 부류의 일원들은 마우스에서 세로토닌 유발 서맥 (bradycardia)을 억제하는 것으로 입증되었다. 이 약리학은 다른 보고된 5-HT₃ 수용체 조절제의 효과와 일치하며, 이들 중 몇 가지는 IBS (예를 들어, 알로세트론, 라모세트론), CINV (예를 들어, 온단세트론 (ondansetron), 팔론세트론 (palonosetron), 그라니세트론 (granisetron)), 및 PONV (팔로노세트론)를 포함하는 인간 질병을 치료하는 것으로 승인받았다. 화학식 I로 제공되는 화합물은 과민성대장증후군, 구역, 구토, 및 본원에 기술된 기타 장애의 치료에 유용하다.

[0036] **본 발명의 상세한 설명**

[0037] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 산화물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 용매화물, 또는 그의 프로드럭에 관한 것이다:

[0038] [화학식 I]



[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] Q는 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민이고, 여기서 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 화학식 I의 화합물의 아마이드 질소와 Q의 어떤 아민 질소 사이에서 적어도 2개의 원자를 포함하고, 상기 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 C₁-C₃ 알킬, 할로젠, -CN, -OR⁷, 및 -NR⁷R⁸으로 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0042] X는 CH, CR³, 또는 N이고;

[0043] J는 직접 결합, C=O, 및 SO₂으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0044] 각 R¹은 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₄R⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷, 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0045] R²는 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₄R⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단, J = SO₂일 때, R은 H가 아니고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷, 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0046] R³는 H, 할로젠, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)₂R⁵, -NR⁵C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₄R⁵, -CN, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C₁-C₃ 알킬; 할로젠; -CN; -OR⁷; -NR⁷R⁸; 및 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, -CN, -OR⁷, 또는 -NR⁷R⁸로 1 내지 3회 임의 치환된 페닐로부터 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되고;

[0047] R⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, -C(O)R⁶, 페닐,

또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시
로 1 내지 3회 임의 치환되고;

[0048] R⁵는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, 페닐, 또는 벤
질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시로 1 내
지 3회 임의 치환되고;

[0049] R⁶은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 페닐이고;

[0050] R⁷ 및 R⁸ 각각은 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알
킬알킬, -C(O)R⁶, 페닐, 또는 벤질이고, 여기서 상기 페닐 또는 벤질은 할로젠, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로
알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 각 경우에 독립적으로 선택된 치환기로 1 내지 3회 임의 치환
되고;

[0051] n은 1, 2, 또는 3이고;

[0052] p는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0053] q는 0, 1, 또는 2이다.

[0054] 상기에 사용된 바와 같이, 그리고 본 발명의 명세서 전체를 통해, 하기 용어는, 달리 지적되지 않으면, 하기 의
미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

[0055] 용어 "알킬"이란 사슬에 약 1 내지 약 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 기
를 의미한다. 분지쇄란, 하나 이상의 저급 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬 사슬에 부착되
는 것을 의미한다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 및 3-펜틸을
포함한다.

[0056] 용어 "알케닐"이란 탄소-탄소 이중결합을 가지며 사슬에 약 1 내지 약 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄
일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 바람직한 알케닐 기는 사슬에 2 내지 약 4개의 탄소원자를 갖는다.
분지쇄란, 하나 이상의 저급 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 또는 프로필이 선형 알케닐 사슬에 부착되는 것을 의
미한다. 예시적인 알케닐 기는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 및 i-부테닐을 포함한다.

[0057] 용어 "알킬닐"이란, 탄소-탄소 삼중결합을 가지며 사슬에 약 2 내지 약 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지
쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 바람직한 알킬닐 기는 사슬에 2 내지 약 4개의 탄소원자를 갖는
다. 분지쇄란, 하나 이상의 저급 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 또는 프로필이 선형 알킬닐 사슬에 부착되는 것
을 의미한다. 예시적인 알킬닐 기는 에티닐, 프로피닐, n-부티닐, 2-부티닐, 3-메틸부티닐, 및 n-펜티닐을 포함
한다.

[0058] 용어 "아릴"이란 6 내지 약 14개의 탄소원자, 바람직하게는 6 내지 약 10개의 탄소원자의 방향족 모노시클릭 또는
멀티시클릭 고리계를 의미하고, 아릴알킬 기를 포함한다. 대표적인 아릴 기는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0059] 용어 "헤테로아릴"이란 약 5 내지 약 14개의 고리 원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개의 고리 원자의 방향족
모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 의미하고, 여기서 고리계 중 하나 이상의 원자는 탄소 이외의 원소(들),
예를 들어, 질소, 산소, 또는 황이다. 멀티시클릭 고리계의 경우에, 고리들 중 단 하나는, 고리계가
"헤테로아릴"로서 정의되도록 방향족일 필요가 있다. 바람직한 헤테로아릴은 약 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는
다. 헤테로아릴 앞의 접두사 아자, 옥사, 티아, 또는 티오는, 적어도 하나의 질소, 산소, 또는 황 원자가 각각
고리 원자로서 존재한다는 것을 의미한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 상응하는 N-옥시드로 임의 산화된다. 대표
적인 헤테로아릴은 하기를 포함한다: 피리딜, 2-옥소-피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐,
트리아지닐, 푸라닐, 피롤릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이족사졸릴, 티아졸릴,
이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티
오펜릴, 인돌리닐, 2-옥소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤
조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이족사졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 퀴놀리닐,

이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴녹사리닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,3]트리아지닐, 벤조[1,2,4]트리아지닐, 4H-크로메닐, 인돌리지닐, 퀴놀리지닐, 6aH-티에노[2,3-d]이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 티에노[2,3-b]푸라닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 티에노[3,2-b]피리디닐, 푸로[2,3-b]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 푸로[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사지닐, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴, 3,3-디메틸-2-옥소인돌리닐, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 3,4-디히드로-2H-벤조[b[1,4]옥사지닐, 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, 3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일 등.

- [0060] 용어 "알콕시"란, 산소를 통해 모(parent) 구조에 부착된 직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 배열 및 그의 조합의 1 내지 8개의 탄소원자의 기를 의미한다. 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 시클로프로필옥시, 시클로헥실옥시 등을 포함한다. 저급 알콕시란 1 내지 4개의 탄소를 갖는 기를 의미한다. 본 특허출원에 대해, 알콕시는 또한 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시를 포함하고, 여기서 각 산소 원자는 원자, 사슬, 또는 고리에 결합되고, 이로부터 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 기는 고리를 형성 하기 위해 펜던트(pendant)되어 있다.
- [0061] 용어 "시클로알킬"이란, 약 3 내지 약 7개의 탄소원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 7개의 탄소원자의 비(non)방향족 모노- 또는 멀티시클릭 고리계를 의미한다. 예시적인 모노시클릭 시클로알킬은 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다.
- [0062] 용어 "시클로알킬알킬"이란 시클로알킬-알킬 기를 의미하고, 여기서 시클로알킬 및 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 예시적인 시클로알킬알킬 기는 시클로프로필메틸 및 시클로펜틸메틸을 포함한다.
- [0063] 용어 "아릴알킬"이란 아릴 고리에 부착된 알킬 잔기를 의미한다. 그 예는 벤질, 펜에틸 등이다.
- [0064] 용어 "할로알킬"이란, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 분지쇄 및 직쇄 모두의 알킬을 의미하고, 여기서 알킬 기는 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0065] 용어 "치환된" 원자 또는 원자의 "치환"이란 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소가, 지정된 원자의 표준 원자가(valency)를 초과하지 않는 조건하에, 표시된 그룹으로부터 선택된 것과 대체되는 것을 의미한다.
- [0066] "비치환된" 원자는 그들의 원자가에 따른 수소 원자 모두를 갖는다. 치환체가 케토 (즉, =O)이면, 원자 상의 두 개의 수소가 대체된다. 치환체 및/또는 변수의 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에 한해 상기 조합이 허용되며, "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물 및 제형으로부터 효과적인 치료제로 유용한 정도의 순도까지 분리되는 것을 견디기에 충분할 정도로 탄탄한 화합물을 의미한다.
- [0067] 용어 "할로젠"이란 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드이다.
- [0068] 용어 "본 발명의 화합물", 및 동등한 표현은 위에서 기술된 일반화학식 I의 화합물을 포괄하는 것을 의미하며, 문맥이 허용되는 한, 상기 표현은 프로드럭, 약제학적으로 허용가능한 염, 산화물, 및 용매화물, 예를 들어, 수화물을 포함한다. 유사하게, 중간체에 관한 언급은, 이의 청구 여부에 상관없이 문맥이 허용되는 한, 이의 염, 및 용매화물을 포함하는 것을 의미한다. 명확성을 위해서, 종종 문맥이 허용하는 특정 경우가 본문에 나타나지만, 이러한 경우들은 전적으로 예시적인 것이며 문맥이 허용하는 다른 경우를 제외하고자 하는 것은 아니다.
- [0069] 용어 "치료 방법"이란 본 명세서에 기술된 장애와 연관된 증상으로부터의 개선 또는 완화를 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 환자의 "치료"에 관한 언급은 예방을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0070] 본 명세서에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 거울상이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기타 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 각 키랄 중심은 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있다. 본 발명은 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는, 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다. 광학적 활성인 (R)- 및 (S)-, (-)- 및 (+)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체들은 키랄 중간체 (synthon) 또는 키랄 시약을 이용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 본 명세서에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 특정하지 않는 한 E 및 Z 기하 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변체 (tautomer) 형태도 포함되는 것으로 의도된다.
- [0071] 본 명세서에 사용되고, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, "화합물"에 대한 설명은 화합물의 염, 용매화물, 산

화물, 및 포접 복합체 (inclusion complex) 뿐만 아니라 임의의 입체이성질체 형태, 또는 임의의 비율의 임의의 형태의 상기 화합물의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 일부 구체예에 따라, 약제학적 조성물, 치료 방법, 및 화합물 자체의 문맥 내에 포함되는 본 명세서에 기술된 화합물은 염 형태로 제공된다.

[0072] 용어 "용매화물"은 고체 상태의 화학식 I의 화합물을 지칭하며, 여기에 적절한 용매 분자가 결정 격자 내에 혼입된다. 치료적 투여에 적합한 용매는 투여 용량에서 생리학적으로 허용가능하다. 치료적 투여에 적합한 용매의 예에는 에탄올 및 물이 포함된다. 물이 용매인 경우, 용매화물은 수화물로 지칭된다. 일반적으로, 용매화물은 상기 화합물을 적절한 용매에 용해시키고, 냉각시키거나 역용매를 이용하여 용매화물을 분리시킴으로써 형성된다. 상기 용매화물은 전형적으로 주위 조건 하에서 건조되거나 공비 혼합된다.

[0073] 포접 복합체는 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. 1 : 176-177 (1995)에 기술되어 있다. 가장 흔하게 사용되는 포접 복합체는 사이클로덱스트린을 갖는 복합체이며, 특히 천연 및 합성의 모든 사이클로덱스트린 복합체가 청구항 내에 포함된다.

[0074] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 무기산과 염기 및 유기산과 염기를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 무독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 화학식 I의 화합물이 염기성 질소를 함유하는 경우, 염은 무기산 및 유기산을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 위한 적합한 약제학적으로 허용가능한 산 부가염에는 아세트산, 벤젠설폰산 (베실레이트), 벤조산, 캄포설폰산, 구연산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 젯산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모인산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등이 포함된다. 화합물이 산성 측쇄를 포함하는 경우, 본 발명의 화합물을 위한 적합한 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염에는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속염, 또는 라이신, N₅N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기염이 포함된다.

[0075] 본 명세서에 나타나 있는 탄소-탄소 이중결합 배열은 단지 편의상 선택된 것이고 특정 배열을 지정하고자 하는 것은 아니므로, E와 같이 본 명세서에 임의로 기재된 탄소-탄소 이중결합은 Z, E, 또는 두 가지가 임의의 비율로 혼합된 혼합물일 수 있다.

[0076] "보호", "탈보호" 및 "보호된" 관능기와 관련된 용어는 본원 전반에 사용된다. 그러한 용어는 당업자에 의해 잘 이해되며, 일련의 시약을 사용하는 순차적인 처리를 수반하는 공정의 문맥 내에 사용된다. 상기 문맥에서, 보호기는 공정 단계 동안 관능기를 마스킹 (masking)하는데 사용되는 그룹으로서, 마스킹하지 않으면 원치않는 반응이 일어나는 그룹을 지칭한다. 보호기는 상기 단계에서의 반응을 방지하지만, 그 후에 제거되어 원래의 관능기를 노출시킬 수 있다. 제거 또는 "탈보호"는 관능기가 관여하는 반응들의 완결 후에 일어난다. 따라서, 본 발명의 공정에서와 같이 시약의 순서가 특정되는 경우, 당업자는 "보호기"로 적합한 그룹들을 미리 예측할 수 있다. 상기 목적에 적합한 그룹은 화학 분야에서의 표준 교과서, 예를 들어, 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는, Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991)에 논의되어 있다.

[0077] 약어 Me, Et, 및 Ph는 각각 메틸, 에틸, 및 페닐을 나타낸다. 유기 화학자 (즉, 당업자)들에 의해 사용되는 약어의 종합 목록은 유기화학 저널의 각 권 (volume)의 첫 번째 장에 나와 있다. 전형적으로 "약어의 표준 목록"이라는 제목의 표에 나타나 있는 상기 목록은 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있다.

[0078] 용어 "치료적 유효량"은 5-HT₃ 활성을 조절하여 원하는 치료적 효과를 제조하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 기술하는 것을 의미한다. 이러한 양은 결정하고 설명하기 위해 본 명세서에 제공된 발명의 상세한 설명을 고려할 때 일반적으로 당업자의 범위 내에 잘 알려진 많은 인자들에 따라 달라진다. 여기에는 특정 환자뿐만 아니라 연령, 체중, 신장, 일반적 신체 조건, 및 병력, 사용된 특정 화합물뿐만 아니라 제형화된 담체 및 선정된 투여 경로, 및 치료될 질환의 특성 및 중증도가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0079] 용어 "약제학적 조성물"이란, 투여 방식 및 투여 형태의 특성에 따라, 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보조제, 부형제, 또는 운반체 (vehicle), 예를 들어, 보존제, 충전제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 향제, 향균제, 향진균제, 유효제 및 분말을 포함하는 적어도 하나의 성분을 포함하는 조성물을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 본 명세서에 사용된 바와 같은 임의의 담체, 희석제, 보조제, 부형제, 또는 운반체를 의미하는데 사용된다. 현탁제의 예에는 에톡시화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미결정셀룰로오스, 알루미

늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트, 또는 이들 성분들의 혼합물이 포함된다. 미생물 작용은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 방지될 수 있다. 또한, 등장성 제제, 예를 들어 당류, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 약제학적 제형의 지속성 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 이뤄질 수 있다. 적합한 담체, 희석제, 용매, 또는 운반체의 예에는 물, 에탄올, 폴리올, 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예를 들어, 올리브 오일), 및 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르가 포함된다. 부형제의 예에는 락토오스, 유당 (milk sugar), 구연산 나트륨, 탄산칼슘, 및 제2인산칼슘이 포함된다. 봉해제의 예에는 전분, 알긴산, 및 특정 착구산염이 포함된다. 율활제의 예에는 마그네슘 스테아레이트, 소듐라우릴 설페이트, 탈크 뿐만 아니라 고 분자량의 폴리에틸렌글리콜이 포함된다.

[0080] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 믿을만한 의학적 판단 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 세포와 접촉하여 사용되기에 적합하고, 적절한 이익/위험 비율에 상응하는 것을 의미한다.

[0081] 용어 "약제학적으로 허용가능한 투여 형태"는 본 발명의 화합물의 투여 형태를 의미하며, 예를 들어, 주사용 액상 제제뿐만 아니라 현탁액, 스프레이, 흡입용 정제, 로젠지 (lozenge), 에멀전, 용액, 과립, 캡슐, 및 좌제를 포함하는, 정제, 당의정, 분말, 엘릭시르, 시럽, 액상 제제를 포함한다. 일반적으로 기술 및 제형은 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는, Remington's Pharamceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., latest edition에서 발견될 수 있다.

[0082] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한 프로드럭"은 믿을만한 의학적 판단 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용되기에 적합하고, 적절한 이익/위험 비율에 상응하며, 이들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명에 따른 유용한 화합물의 프로드럭 뿐만 아니라 가능한 경우 본 발명의 화합물의 양성이온(zwitterion) 형태를 의미한다. 용어 "프로드럭"은, 예를 들어 혈액 내 가수분해에 의해 생체내에서 빠르게 변형되어 상기 화학식의 모 화합물을 생성하는 화합물을 의미한다. 생체내에서 대사 분해에 의해 빠르게 변형될 수 있는 관능기는 본 발명의 화합물의 카르복실기와 반응하는 한 부류의 그룹을 형성한다. 이들에는 알카노일 (예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등), 치환되지 않은 아로일 및 치환된 아로일 (예를 들어, 벤조일 및 치환된 벤조일), 알콕시카보닐 (예를 들어, 에톡시카보닐), 트리알킬실릴 (예를 들어, 트리메틸- 및 트리에틸실릴), 디카르복실산 (예를 들어, 숙시닐)을 이용하여 형성된 모노에스테르 등과 같은 그룹이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 따른 유용한 화합물의 대사적으로 분해 가능한 그룹이 생체내에서 분해된다는 용이함 때문에, 상기 그룹을 갖는 화합물은 프로드럭로 작용한다. 대사적으로 분해가능한 그룹을 갖는 상기 화합물은 대사적으로 분해가능한 그룹의 존재로 인해 모 화합물에 부여된 향상된 용해도 및/또는 흡수 속도의 결과로서 개선된 생체이용률을 나타낼 수 있는 장점을 갖는다. 프로드럭은 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 하기 문헌에 상세히 논의되어 있다: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs," p.113-191 (1991); Advanced drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, p.1-38 (1992); Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); Nakeya et al, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). 프로드럭의 예에는 본 발명의 화합물에서 알콜 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

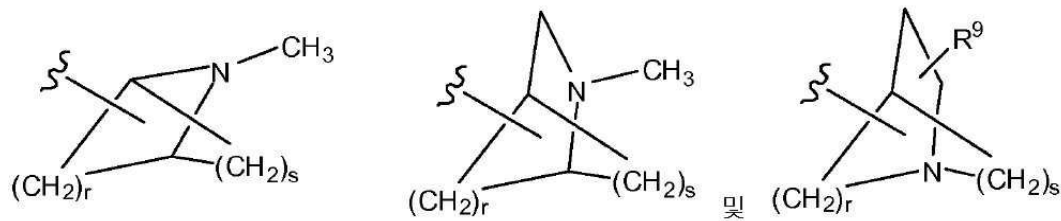
[0083] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서 Q는 치환 또는 비치환된 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민이다. 본 발명에 따라, 상기 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 포화되어 있고, 고리에 적어도 하나의 질소를 갖는다. 상기 아민은 추가 질소, 및 다른 헤테로원자를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물에서, 상기 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민은 아민 기 Q에서 amid 질소를 어떤 질소에 연결하는 적어도 2개의 원자, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자를 포함한다.

[0084] 하나의 구체예에서, Q는 치환 또는 비치환된 바이시클릭 아민이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 I의 Q는 실험식 C₇₋₁₀N₁₋₂의 바이시클릭 아민이다. 본 발명의 더 바람직한 구체예에서, Q는 아자바이시클로헥탄, 아자바이시클로옥탄, 또는 아자바이시클로노난이다. 적합한 헤테로시클릭 아민은 비제한적으로 하기를 포함한다: 퀴누클리딘, 트로판, 아자바이시클로[3.3.1]노난, 메틸 아자바이시클로[3.3.1]노난, 9-아자바이시클로[3.3.1]노난-

3-온, 3,9-디메틸-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난, 3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난, 3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난, 3-티아-9-아자바이시클로[3.3.1]노난, 9-메틸-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난, 3-메틸-3,9-디아자바이시클로[3.3.1]노난, 3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난, 3-티아-9-아자바이시클로[3.3.1]노난, 및 아자바이시클로[3.2.2]노난.

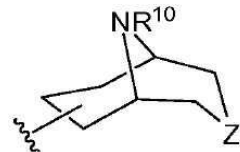
[0085] 본 발명의 하나의 구체예에서, 화학식 I의 트리시클릭 코어(core)의 아마이드 질소에 부착된 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민의 탄소는 키랄이고, (S) 배열이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 I의 트리시클릭 코어(core)의 아마이드 질소에 부착된 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민의 탄소는 키랄이고, (R) 배열이다. 본 발명의 다른 구체예는 화학식 I의 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.

[0086] 본 발명의 다른 구체예에서, Q는 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민 또는 메틸 치환된 포화, 바이시클릭, 헤테로시클릭 아민이고, 여기서 질소는 3차이다. 하나의 구체예에서, Q는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



[0087] 상기 식에서, r = 1, 2, 3 또는 4이고; s = 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁹ 는 수소 또는 메틸이다. 이들 식에서, Q는 어떤 탄소 고리 멤버(즉, 말단 N-메틸은 아님)를 통해 트리시클릭 코어(core) 구조에 연결된다.

[0089] 다른 적합한 헤테로시클릭 아민은 하기를 포함한다:



[0090] 상기 식에서, R¹⁰은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고, Z는 NH, NCH₃, O, S, SO, 또는 SO₂이다.

[0092] 본 발명의 다른 바람직한 구체예는 화학식 I의 화합물이고, 여기서 R은 H, 저급 알킬, 페닐, 또는 치환된 페닐이다. 하나의 바람직한 구체예에서, R은 치환된 페닐이고, J는 SO₂이다. 다른 바람직한 구체예에서, R은 4-플루오로페닐이다.

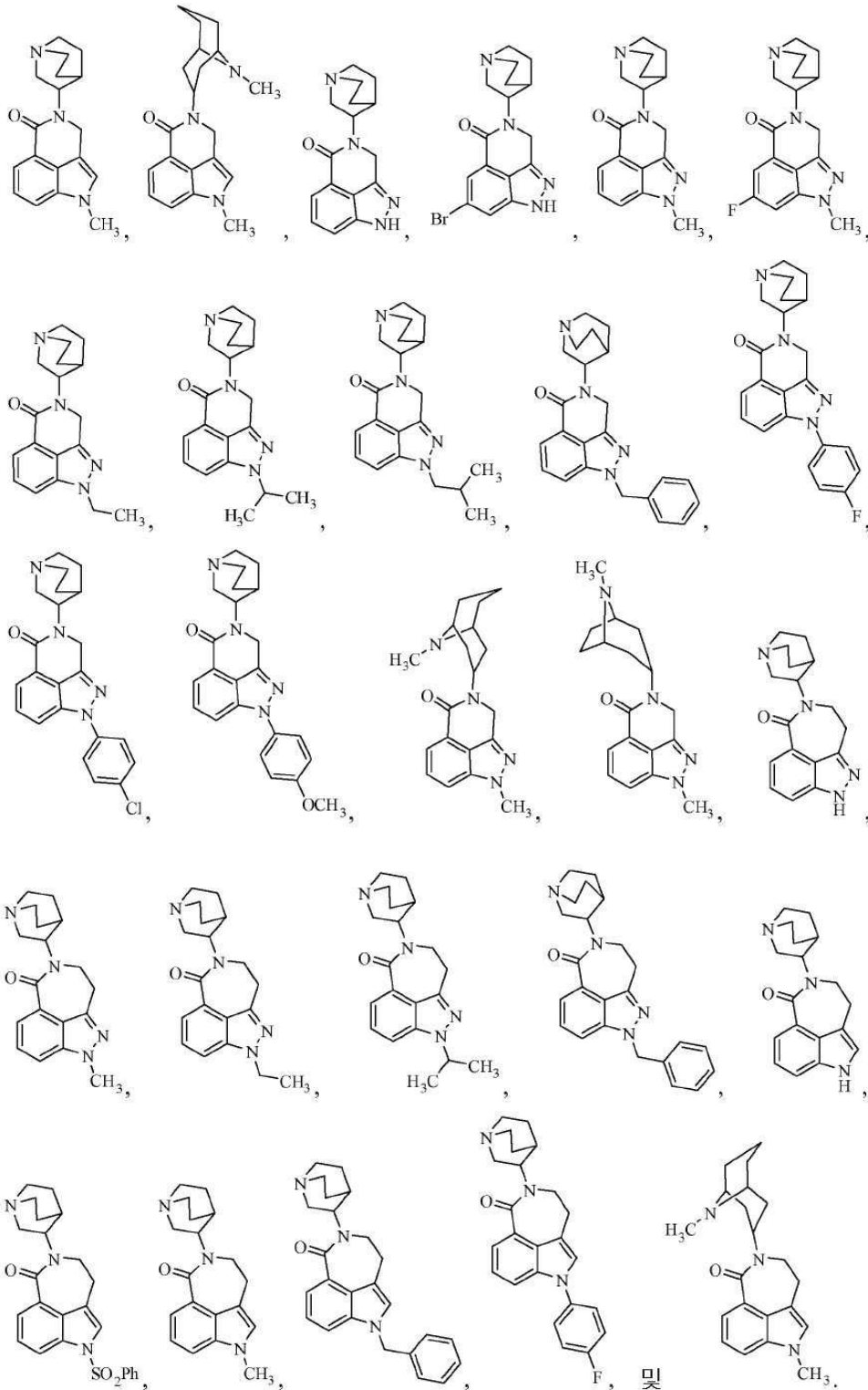
[0093] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예는 화학식 I의 화합물이고, 여기서 R¹의 적어도 하나는 H, F, Cl, 또는 Br이다.

[0094] 본 발명의 치환기에 대한 적합한 아릴 기는 페닐, 벤질, 나프틸, 인다닐, 및 인데닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 치환기에 대한 적합한 헤테로아릴 기는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 피리디닐, 2-옥소-피리딘-1-일, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 푸라닐, 피롤릴, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이족사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜릴, 인돌리닐, 옥소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이족사졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조[1,]디옥솔릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴녹사리닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,3]트리아지닐, 벤조[1,2,4]트리아지닐, 4H-크로메닐, 인돌리지닐, 퀴놀리지닐, 6aH-티에노[2,3-d]이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 티에노[2,3-b]푸라닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 티에노[3,2-b]피리디닐, 푸로[2,3-b]피리디닐, 푸로[3,2-d]피리디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 푸로[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 푸로[2,3-b]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-

c][1,4]옥사지닐, 2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸릴, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸, 3,3-디메틸-2-옥소인돌리닐, 2-옥소-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, 및 3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐.

[0095] 구체에 내에, Q, X, J, R¹, R², 및 R³ 중 어느 하나에서의 특정 바람직한 치환기의 선택은 Q, X, J, R¹, R², 및 R³의 임의의 다른 것들에서 치환기의 선택에 영향을 주지 않는다. 즉, 본 명세서에 제공된 바람직한 화합물은 어떤 위치에서 임의의 바람직한 치환기를 갖는다.

[0096] 본 발명의 하나의 구체에에서, 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:



- [0099] 본 발명의 하나의 구체예는 본 명세서에 기술된 화학식 I의 화합물의 어느 하나의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 비-염 (non-salt) 형태에 관한 것이다.
- [0100] 본 발명의 화합물의 단일 거울상이성질체, 라세미체 혼합물을 포함하는 거울상이성질체의 임의의 혼합물, 또는 부분입체이성질체 (모두 분리된 그리고 임의의 혼합물로서)가 본 발명의 범주 내에 포함될 수도 있다.
- [0101] 본 발명의 범주는 또한 본 화합물의 활성 대사산물을 포함한다.
- [0102] 본 발명은 또한 원자 중 하나 이상, 예를 들어, C 또는 H가 상기 원자에 대응하는 방사성 동위원소로 대체되거나 (예를 들어, C가 ^{14}C 로 대체되고, H가 ^3H 로 대체됨), 상기 원자의 안정적인 동위원소로 대체되는 (예를 들어, C가 C로 대체되거나 H가 H로 대체됨), 화학식 I의 화합물을 포함할 수도 있다. 수소, 탄소, 인, 불소, 요오드 및 염소의 방사성 동위원소는 각각 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{125}I , 및 ^{36}Cl 를 포함한다. 상기 방사성 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 방사성 동위원소를 함유하는 화합물이 본 발명의 범주 내에 속한다. 본 명세서에 기술된 방사성 표지 화합물 및 이의 프로드럭은 일반적으로 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 편의상, 그러한 방사성 표지 화합물은 비-방사성 표지 시약을 쉽게 이용가능한 방사성 표지 시약으로 대체하여 실시예 및 반응식에 개시된 과정을 수행함으로써 제조될 수 있다. 그러한 화합물은, 예를 들어 신경전달 단백질에 결합하는 잠재력 있는 약물의 능력을 결정하는데 있어 표준품 및 시약으로서 다양한 잠재력 있는 용도를 갖는다. 또한, 안정적인 동위원소의 경우, 그러한 화합물은 화학식 I의 화합물의 생물학적 특성, 예를 들어 약리학 및/또는 약물동력학적 특성을 바람직하게 변형시키는 잠재력을 가질 수 있다. 방사성 동위원소를 화합물 내로 혼입시키기 위한 적합한 부위를 선정하는 것과 관련된 세부사항은 당업자에게 알려져 있다.
- [0103] 본 명세서에 기술된 본 발명의 화합물은 5-HT₃ 수용체 조절제로서 유용하다. 현재 청구항에서 제외되어 있지 않은 화합물이 본원에서 특허를 받을 수 없음이 심사 중에 밝혀질 수 있다. 이 경우, 출원인의 청구항에서 종 및 속을 제외시키는 것이 심사숙고한 특허 심사의 결과가 될 것이며 본 발명자의 개념이나 이들의 발명의 설명을 반영하는 것은 아니다. 화합물 관점에서, 본 발명은 공공의 소유에 있는 것을 제외한, 화학식 I의 모든 화합물이다.
- [0104] 화학식 I의 화합물은 화합물 자체로 투여될 수도 있지만, 약제학적 조성물의 일부로 제공되는 것이 바람직할 것이다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물이다. 상기 담체는 제형 중 다른 성분과 양립되며 이의 수용자에게 유해하지 않다는 점에서 "허용가능"하여야 한다. 더욱이, 독립항에서 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 언급될 때, 그러한 화합물을 언급하는 독립항에 종속하는 청구항들이 염을 명확히 언급하지 않더라도 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염도 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0105] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 하나 이상의 다른 치료 성분, 예를 들어, 당업자에게 알려져 있는 IBS, CINV 또는 PONV의 치료에 효과적인 다른 화합물을 추가로 포함한다. 그러한 다른 치료제는 하기에 설명되어 있다.
- [0106] 본 발명의 또 다른 양태는 5-HT₃ 수용체 조절제를 이용한 치료에 민감한 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 5-HT₃ 수용체 조절제를 이용한 치료에 민감한 질병 또는 상태를 갖는 환자를 선정하고, 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0107] 본 발명에 따른 5-HT₃ 수용체 조절제를 이용한 치료에 민감한 질병 또는 상태에는 범불안 장애, 사회 공포증 (social phobia), 현기증 (vertigo), 강박 장애 (obsessive-compulsive disorder), 공황 장애 (panic disorder), 외상 후 스트레스 장애 (post-traumatic stress disorder), 신경성 식욕 항진증 (bulimia nervosa), 마약 금단 효과 (drug withdrawal effect), 알콜 의존, 통증 (내장통 (visceral pain) 포함), 수면 관련 중추성 무호흡 (sleep related central apnea), 만성피로 증후군 (chronic fatigue syndrome), 파킨슨 정신병, 정신분열증 (schizophrenia), 정신분열증에서의 인지 감퇴 및 결함, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병 (Huntington's Chorea), 초로성 치매 (presenile dementia), 알츠하이머병, 심리학적 장애, 비만, 물질 남용 장애 (substance abuse disorder), 퇴행성 질환 관련 치매, 인지손상 (cognition deficit), 섬유근통 증후군 (fibromyalgia syndrome) (전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 미국 특허출원 공개 제 2004/0204467호

참조), 주사비(rosacea) (전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 PCT 공개번호 2007/138233 참조), 세로토닌에 의해 매개되는 심혈관 질환, 화학요법 유발 구역질 및 구토 (CINV), 수술 후 유발 구역질 및 구토 (PONV), 방사선 유발 구역질 및 구토 (RINV), 과민성대장증후군 (IBS) 및 위식도 역류 질환 (GERD)을 포함하는 위장 장애 (예를 들어, 식도, 위 및 대장 및 소장 모두)(전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 유럽 특허 제 EP0430190호, 미국 특허 제6,967,207호, 및 미국 특허 제5,352,685호 참조), 기관지 천식 (bronchial asthma), 가려움증 (pruritus), 편두통 (migraine) (전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는, Costall et al., Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 3:27-37 (2004) 및 Israili, Current Med. Chem. - CNS Agents, 1 :171-199 (2001) 참조), 및 간질(epilepsy) (전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 PCT 공개 제WO 2007/010275호 참조)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0108] 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 5-HT₃ 조절제로서 유용하다. 5-HT₃ 수용체 조절제는 5-HT₃ 수용체를 억제(예를 들어, 길항제)하거나, 부분적으로 활성화(예를 들어, 부분적 효능제)시킬 수 있는 제제이다. 부분적 효능제인 5-HT₃ 수용체 조절제는 5-HT₃ 수용체에 결합할 수 있지만 완전한 수용체 효능제에 비해 단지 부분적인 효능을 나타낸다. 부분적 효능제인 조절제는 세로토닌 (내생 5-HT₃ 효능제)의 수준에 따라 효능제 및 길항제 효과 모두를 나타내는 리간드가 고려될 수 있다. 예를 들어, 완전한 효능제 (예를 들어, 세로토닌) 및 부분적 효능제 모두가 존재하는 경우, 상기 부분적 효능제는 경쟁적 길항제로 작용하여, 수용체 점유를 위해 상기 완전한 효능제와 경쟁하고 완전한 효능제 단독 사용시 관찰되는 수용체 활성화의 순 감소를 초래한다 (Williams et al., Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, 4th Ed., Calvey et al., eds., Blackwell Science Asia Pty Ltd., Carlton South, Vic (2001), 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음). 임상학적으로, 부분적 효능제는 충분하지 않은 양의 내생 리간드가 존재하는 경우 수용체를 활성화시켜 원하는 준최대 반응 (submaximal response)을 일으키거나, 과도한 양의 내생 리간드가 존재하는 경우 수용체의 과자극 (oversimulation)을 감소시킬 수 있다 (Zhu, Biomed. Pharmacother. 59(3):76-89 (2005), 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음).

[0109] 따라서, 본 발명의 하나의 구체예에서, 청구항 1에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 5-HT₃ 수용체 길항제이다.

[0110] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 청구항 1에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 5-HT₃ 수용체 부분적 효능제이며, 상기 효능제는 환자에서의 5-HT₃ 수용체의 활성화에 있어 순 증가 또는 순 감소를 야기할 수 있다.

[0111] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 하나 이상의 정신분열증 또는 파킨슨병 보조제 (adjunct)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 적합한 정신분열증 보조제에는 발프로에이트 (valproate) 및 레보메프로마진 (levomepromazine)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 파킨슨병 보조제에는 경피 로티고틴 (rotigotine), 로티고틴 (rotigotine) 및/또는 레보도파 (levodopa) 보조제로서의 라사길린 (rasagiline), 레보도파, 카비도파 (carbidopa), 도파민 (dopamine) 효능제 (브로모크립틴 (bromocriptine), 프라미펙솔 (pramipexole), 또는 로피니롤 (ropinirole)), COMT 억제제 (엔타카폰 (entacapone) 또는 툴카폰 (tolcapone)), MAO-B 억제제 (라사길린 또는 셀레질린 (selegiline)), 아만타딘 (amantadine), 항콜린제 (anticholinergic agent)(벤즈트로핀 (benztropine) 또는 트리헥시페니딜 (trihexyphenidyl)), 및 살프마미드 (salfamide)가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 조성물은 알프라졸람 (alprazolam), 할로페리돌 (haloperidol), 클로르프로마진 (chlorpromazine), 리스페리돈 (risperidone), 팔리페리돈 (paliperidone), 올란자핀 (olanzapine), 지프라시돈 (ziprasidone), 쿠에티아핀 (quetiapine), 클로자핀 (clozapine), 탄산리튬, 디아제팜 (diazepam), 카바마제핀 (carbamazepine), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRFs) (ZOLOFT[®] 또는 CELEXA[®]) 또는 파멜로 (PAMELOR[®])와 같은 트리스클릭 항우울제를 추가로 포함할 수 있다.

[0112] 본 발명의 추가의 양태는 과민성대장증후군 (IBS)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 IBS를 갖는 환자를 선정하고, 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0113] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 하기에 일부가 나타나 있는 치료적 유효량의 다른 세로토닌 5-HT₃ 수용체 조절제 및/또는 세로토닌 5-HT₄ 수용체 조절제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 적합한 다른 세로토닌

5-HT₃ 수용체 조절제 및/또는 세로토닌 5-HT₄ 수용체 조절제에는 알로세트론 (LOTRONEX[®]), 렌자프리드 (renzapride), 실란세트론 (cilansetron), 테가세로드 (Tegaserod, ZELNORM[®]), 프루칼로프리드 (Prucalopride), 온단세트론(ondansetron); 옥트레오티드 (Octreotide)와 같은 소마토스타틴 (somatostatin) 유사체; 다리페나신 (Darifenacin), 및 자미페나신 (Zamifenacin)과 같은 무스카린성 수용체 길항제; 메틸셀룰로오스 (CITRUCEL[®]), 차전자(Psyllium, METAMUCIL[®], FIBERALL[®], REGULOID[®], KONSYL[®]), 맥아 스프 추출물 (malt soup extract), 폴리아크릴 수지 (예를 들어, 폴리카보필 및 칼슘 폴리카보필과 같은 친수성 형태), 차전자 씨 (plantago seed), 디옥틸 설포숙신산 칼슘 (dioctyl calcium sulfosuccinate), 디옥틸 설포숙신산 칼륨, 디옥틸 설포숙신산 나트륨, 미네랄 오일, 구연산마그네슘, 수산화마그네슘, 황산마그네슘, 인산나트륨 이염기, 인산나트륨 일염기, 이인산나트륨, 글리세린, 안트라퀴논 또는 안트라센 완하제 (예를 들어, 알로에, 카스카라 사그라다 (cascara sagrada), 단트론 (danthron), 센나 (senna), 알로인 (aloin), 카산트라놀 (casanthranol), 프란굴라 (frangula), 및 루바브 (rhubarb)), 디페닐메탄 (예를 들어, 비사코딜 (bisacodyl) 및 페놀프탈레인 (phenolphthalein)), 및 피마자유 (castor oil) 등과 같은 완하제 (laxative); 항콜린제 디사이클로민 HCl (BENTYL[®]), 황산 히오시아민 (hyoscyamine sulfate, LEVSIN[®]) 등과 같은 항경련제 (antispasmodic); 이미프라민 (imipramine, TOFRANIL[®]), 아미트립틸린 (amitriptylin, ELAVIL[®])과 같은 항우울제; 디페녹실레이트 (diphenoxylate) HCl+황산아트로핀 (atropine sulfate, LOMOTIL[®]), 로페라미드 (loperamide, IMODIUM[®]), 천연 또는 합성 아편제 (opiate)(예를 들어, 디페녹신 (difenoxin), 디페녹실레이트, 진통제 (paregoric), 아편 팅크제 (opium tincture), 및 로페라미드), 항콜린제 (예를 들어, 벨라도나 알콜로이드 (belladonna alkaloid)-아트로핀 히오시아민, 및 히오신 (hyosine)), 아세틸탄닌산, 탄닌산 알부민 (albumin tannate), 알코파논 (alkofanone), 살리실산 알루미늄, 카테킨, 리다미딘 (lidamidine), 메비퀸 (mebiquine), 연령초속 (trillium), 및 우자린 (uzarin) 등과 같은 지사제 (antidiarrheal agent); 장운동 촉진제 (prokinetic agent), 페도토진 (fedotozine), 트리메부틴 (trimebutine) 등과 같은 말초 아편성 마약 길항제(peripheral opiate narcotic antagonist)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 장운동 촉진제에는 시스프라이드 모노수화물 (cisapride monohydrate, PROPULSID[®]), 메토클로프로미드 (metoclopramide), 돔페리돈 (domperidone) 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

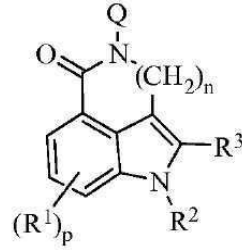
[0114] 본 발명의 또 다른 양태는 구토를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 구토가 있는 환자를 선정하고, 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0115] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 항구토성 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 적합한 항구토성 화합물에는 알로세트론, 알프라졸람, 아프레피탄트, 텍사메타존, 디멘하이드리네이트 (dimenhydrinate), 디펜하이드라민 (diphenhydramine), 돌라세트론 (dolasetron), 테트라하이드로칸나비놀 (tetrahydrocannabinol), 나빌론 (nabilone), 드로나비놀 (dronabinol), 드로페리돌 (droperidol), 그라니세트론, 할로페리돌(haloperidol), 로라제팜 (lorazepam), 메토클로프로미드 (metoclopramide), 미다졸람 (midazolam), 올란자핀, 온단세트론(ondansetron), 팔로노세트론(palonosetron), 프로클로페라진 (prochlorperazine), 프로메타진 (promethazine), 및 트로피세트론 (tropisetron)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0116] 또한, 본 발명의 또 다른 양태는 CNS 질병 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 CNS 질병이 있는 환자를 선정하고, 상기 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 적합한 CNS 질병 또는 상태에는 정신분열증 및 파킨슨병이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 파킨슨병 (Zoldan J et al., Advances in Neurology, 69:541-544 (1996), 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음) 및 정신분열증 (Zhang-Jin et al., Schizophrenia Research, 88: 102-110 (2006); Alder et al., Am. J. Psychiatry, 162:386-388 (2005), 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음)의 임상 연구에서 5-HT₃ 조절제의 이로운 효과가 보고되어 왔다. IBS 환자에서 알로세트론으로 치료시 인간의 뇌 반응이 바뀌었다 (Mayer et al., Aliment Pharmacol. Ther., 16:1357-1366 (2002), 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음). 5-HT₃ 조절제는 보조제로 또는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다.

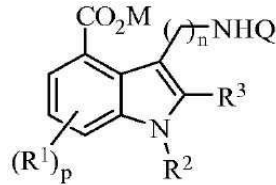
[0117] 명확성을 위하여, 각각의 구체예의 문맥에 기술되어 있는 본 발명의 특정 특징들은 각 구체예에서 조합되어 제공될 수 있는 것으로 인식된다. 반대로, 간결하게 하기 위하여, 각 구체예의 문맥에 기술되어 있는 본 발명의

다양한 특징들은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수도 있다.

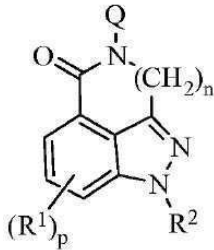


[0118] 본 발명의 다른 측면은 화학식 Ia: (R1)p의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0119] 상기 방법은 생성물 화합물을 제조하기에 효과적인 amid 결합 형성 상태에서 화학식 II:

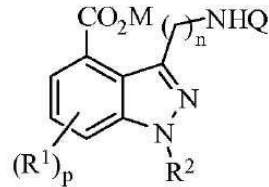


(여기서 M은 H 또는 반대이온이다)의 제1 중간체를 처리하는 것을 포함한다. Q, R¹, R², 및 R³는 상기에서 정의한 바와 같다.



[0120] 본 발명의 추가 측면은 화학식 Ib: (R1)p의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0121] 상기 방법은 상기 방법은 생성물 화합물을 제조하기에 효과적인 amid 결합 형성 상태에서 식 III:



(여기서 M은 H 또는 반대이온이다)의 제1 중간체를 처리하는 것을 포함한다. Q, R¹, 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0122] 적합한 반대이온은 비제한적으로 Li⁺ 및 Na⁺를 포함한다.

[0123] 본 발명의 합성 방법은 유기 합성기술의 당업자에 친숙한 표준 amid 결합 형성 상태를 수반한다. 이는 전형적으로 카르복실 성분의 활성화, 그 다음 아민의 반응을 수반한다. 적합한 활성 기는 비제한적으로, 하기에 기재된 바와 같이 아실 할라이드, 아실 아지드, 아실이미다졸, 무수물, 및 에스테르를 포함한다: Montalbetti et al., *Tetrahedron*, 61:10827 (2005), 이는 그 전체가 참고로 통합된다. 바람직한 활성 시약은 티오닐 클로라이드 (SOCl₂), 옥살릴 클로라이드 (COCl)₂, 인 옥시클로라이드 (POCl₃), 카르보닐 디이미다졸 (CDI), 디시클로헥실 카보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 (EDCI), 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 및 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P)을 포함한다.

[0124] 본 발명에 따른 유용한 화합물은 지금까지 사용되거나 예를 들어 하기 문헌에 기재된 공지된 방법의 응용 또는 적용에 의해 제조될 수 있다. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH publishers, New York (1989), 이는 그 전체가 참고로 통합된다.

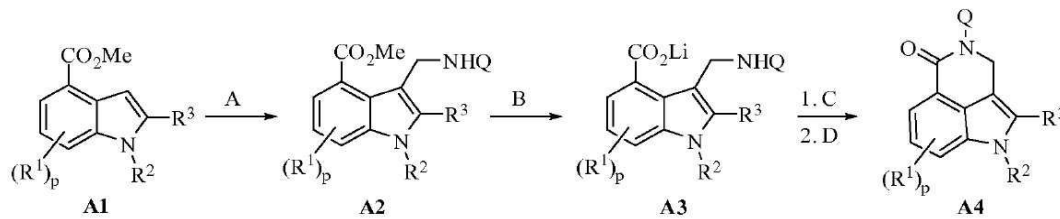
[0125] 하나 이상의 질소 고리 원자를 갖는 기를 포함하는 화학식 I의 화합물은 상응하는 화합물로 전환될 수 있고, 여기서 기의 하나 이상의 질소 고리 원자는, 바람직하게는, 약 실온으로부터 환류로의 온도, 바람직하게는 고온

에서 과산, 예를 들어 아세트산 중 피아세트산 또는 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중 m-클로로퍼옥시벤조산과 반응시켜 N-옥시드로 산환된다.

[0126] 하기에 기재된 반응에서, 반응에서 원치않는 참여를 피하기 위해, 최종 생성물에서 바람직한 반응성 관능기, 예를 들어 히드록시, 아미노, 이미노, 티오, 또는 카르복시 기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 종래의 보호기는 표준 실에 따라 그리고 상지에서 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0127] 본 발명의 화학식 I 의 신규 5-H₈ 조절제는 용이하게 이용가능한 개시 물질, 시약, 및 종래의 합성 절차를 사용하여, 예를 들어 하기에 기재된 바와 같은 일반적인 반응식에서 설명된 방법, 또는 그의 변형에 의해 제조될 수 있다. 이들 반응에서, 또한 당해 기술에 공지된 변종을 이용할 수 있지만, 본 명세서에서 언급된 것은 아니다. 본 명세서에 묘사된 합성으로 특정 입체화학을 갖는 거울상이성질체의 제조할 수 있지만, 본 발명의 범위 내에 어떤 입체이성질체 형태의 화학식 I 의 화합물이 포함되고, 본 명세서에 묘사된 것들 이외의 입체이성질체 형태의 화학식 I 의 화합물의 제조는 본 명세서에 제공된 절차를 기반으로 화학 기술의 당업자에 명확하다.

[0128] **화학식 Ia 의 화합물 (A4 트리시클릭 코어(core))을 구성하기 위한 일반적인 절차**



[0129] R¹, R², 및 R³ 는 화학식 I 과 일치한다.

[0131] QNH₂ = 아민

[0132] 조건: A) QNH₂, CH₂O, HOAc; B) 히드록시드 염기; C) HBTU, DMF; D) HCl, MeOH 또는 CH₂Cl₂

[0133] 화합물 A1 (여기서 R¹ = OH 및 OCH₃이다)는 하기에 의해 보고된 방법에 의해 달성될 수 있다: Krutosikova et al., Collect. Czech. Chem. Commun., 57:1487 (1992), 이는 그 전체가 참고로 통합된다. A1 (여기서 R¹ = OH 또는 R¹ = Cl) 의 전환은 하기에 의해 보고된 방법에 의해 달성될 수 있다: Bay et. al., J. Org. Chem., 55:3415 (1990), 이는 그 전체가 참고로 통합된다. A1 (여기서 R¹ = OH 또는 R¹ = Br)의 전환은 하기에 의해 보고된 방법에 의해 달성될 수 있다: Riche et. al., Justus Liebigs Ann. Chem., 121 : 359 (1862), 이는 그 전체가 참고로 통합된다. A1 (여기서 R¹ = OH 또는 R¹ = F)의 전환은 하기에 의해 보고된 방법에 의해 달성될 수 있다: Ashton et. al., J. Fluorine. Chem., 27:263 (1985), 이는 그 전체가 참고로 통합된다. A1 (여기서 R¹ = OH 또는 R¹ = OTf (페놀성 트리플레이트 에스테르)의 전환은 하기에 의해 보고된 방법에 의해 쉽게 달성될 수 있다: (McCort et al., Tetrahedron Lett., 40:6211 (1999), 이는 그 전체가 참고로 통합된다). 이 물질(여기서 R¹ = 브로모, 아이오도 또는 클로로)은 화합물 A1 (여기서 R¹ = 알킬, 아릴, 및 헥테로아릴)을 제공 하기 위해 전이금속 촉매의 가교 커플링 반응(예, Suzuki, Stille, Sonogashira)을 위한 커플링 시약으로서 사용될 수 있다.

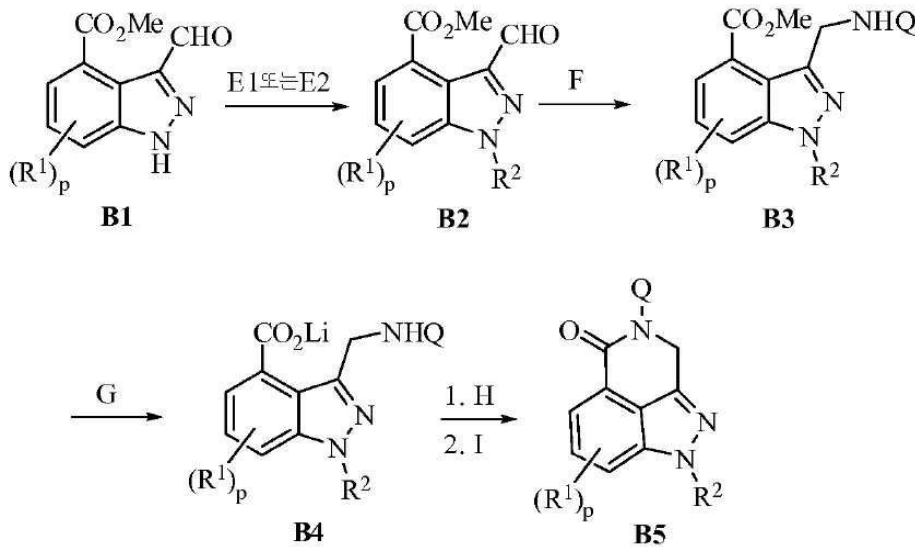
[0134] **인돌 코어(core)의 만니치(Mannich) 커플링을 위한 일반적인 절차 (GP-A):** 빙초산 중 인돌 A1 (1 당량), 및 적절한 아민 (1.1 당량) 및 37% 수성 포름알데히드 (1.1 당량)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 빙수에 붓고, 1N 나트륨 히드록시드로 알칼리성을 만들었다. 수득한 침전물을 여과하고, 모액을 디클로로메탄로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축하여 목적 생성물을 인돌 3-아미노메틸 부가물을 얻었다. 생성물을 추가 정제없이 나중에 사용했다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0135] 메틸 에스테르 (리튬 카르복실레이트 염)의 가수분해를 위한 일반적인 절차 (GP-B): 테트라히드로푸란/물 (1:1) 중 메틸 에스테르 **A2** 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (3 당량)의 혼합물을 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 환류 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 리튬 염 **A3**을 고진공하에서 건조시키고, 추가 정제없이 나중에 사용했다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0136] 고리화를 위한 일반적인 절차 (GP-C): DMF 중 리튬 카르복실레이트 염 **A3** (1 당량) 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) (1.5 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 50°C에서 교반했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 목적 카르복사미드 **A4**를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0137] HCl 염으로의 전환을 위한 일반적인 절차 (GP-D): 디클로로메탄 중 카르복사미드 **A4** (1 당량)의 빙냉 용액에 메탄올 중 수소 클로라이드 (1 내지 3 당량)를 첨가했다. 혼합물을 감압하에서 농축했다. 고형물을 물 및 아세트 니트릴로부터 동결건조하여 목적 **A4** 히드로클로라이드 염을 얻었다. 생성물을 질량 분석 및 ¹H NMR로 확인했다.

[0138] 화학식 Ib의 화합물 (B5 트리시클릭 코어(core))을 구성하기 위한 일반적인 절차



[0139] R¹ 및 R²는 화학식 I과 일치한다.

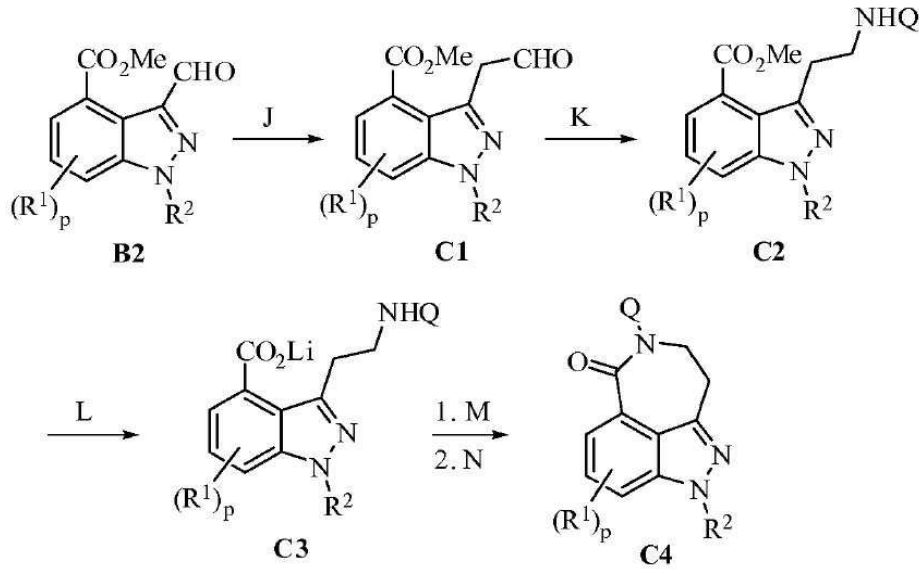
[0141] QNH₂ = 아민

[0142] 조건: E1) Cs₂CO₃, R²X, DMSO; E2) ArB(OH)₂, Cu(OAc)₂, Et₃N, CH₂Cl₂; F) NH₂Q, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂ 중 1% HOAc; G) 히드록시드 염기; H) HBTU, DMF; I) HCl, MeOH 또는 CH₂Cl₂

[0143] 화합물 **B1** (여기서 R¹ = Br (6-브로모-3-포르밀-4-인다졸 카르복실산 메틸 에스테르))는 SINOVA, BETHESDA, MD (카탈로그 번호 SL-00263)로부터 상업적으로 이용가능하다. 화합물 **B1** (여기서 R¹ = Cl (6-클로로-3-포르밀-4-인다졸 카르복실산 메틸 에스테르))는 또한 SINOVA, BETHESDA, MD (카탈로그 번호 SL-01561)로부터 상업적으로 이용가능하다. 화합물 **B1** (여기서 R¹ = F (6-플루오로-3-포르밀-4-인다졸 카르복실산 메틸 에스테르))는 또한, SINOVA, BETHESDA, MD (카탈로그 번호 SL-01547)로부터 상업적으로 이용가능하다.

- [0144] **인다졸 3-카르복스알데히드 코어(core)의 알킬화를 위한 일반적인 절차 (GP-E1):** 디메틸설폭시드 중 인다졸 B1 (1 당량), 및 적절한 알킬 할라이드 (2 당량) 및 탄산세슘 (4 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 (8 내지 10시간) 실온에서 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기물을 물 및 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 헥산 및 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 및 메탄올)로 정제하여 목적 알킬화된 인다졸 3-카르복스알데히드 B2를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.
- [0145] **인다졸 3-카르복스알데히드 코어(core)의 아릴화를 위한 일반적인 절차 (GP-E2):** 디클로로메탄 중 인다졸 B1 (1 당량), 및 적절한 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 (2 당량), 아세트산구리 (1.5 당량), 및 트리에틸아민 (2 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 (16시간) 실온에서 교반했다. 혼합물을 실리카겔 상에 직접 흡수시키고, 크로마토그래피를 수행했다. 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 헥산 및 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 아릴화된 인다졸 3-카르복스알데히드 B2를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.
- [0146] **인다졸 3-카르복스알데히드 코어(core)의 환원성 아민화를 위한 일반적인 절차 (GP-F):** 인다졸 3-카르복스알데히드 B2 (1 당량) 및 적절한 아민 (1.2 내지 1.5 당량)의 혼합물을 4 내지 16시간 동안 실온에서 1% 빙초산 및 디클로로메탄에서 교반했다. 이에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3 내지 4 당량)를 첨가하고, 혼합물을 추가 2 내지 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 실리카겔 상에 직접 흡수시키고, 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)를 수행하여 목적 인다졸 3-아미노메틸 부가물 B3을 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.
- [0147] **메틸 에스테르 (리튬 카르복실레이트 염)의 가수분해를 위한 일반적인 절차 (GP-G):** 테트라히드로푸란/물 (1:1) 중 메틸 에스테르 B3 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (3 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 환류 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 리튬 염 B4를 고진공하에서 건조시키고, 추가 정제없이 나중에 사용했다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.
- [0148] **고리화를 위한 일반적인 절차 (GP-H):** DMF 중 리튬 카르복실레이트 염 B4 (1 당량) 및 HBTU (1.5 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄), 및 양이온 교환 SCX 수지 (전형적인 용리액 메탄올, 및 메탄올 중 7 N 암모니아 용액)을 사용하는 고상 추출 중 하나 또는 모두로 정제하여 목적 카르복사미드 B5를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.
- [0149] **HCl 염으로의 전환을 위한 일반적인 절차 (GP-I):** 디클로로메탄 중 카르복사미드 B5 (1 당량)의 빙냉 용액에 메탄올 중 수소 클로라이드 (1 내지 4 당량)를 첨가했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 뜨거운 무수에탄올로부터 재결정화했다. 고형물을 물 및 아세트니트릴로부터 동결건조하여 목적 B5 히드로클로라이드 염을 얻었다. 생성물을 질량 분석 및 ¹H NMR로 확인했다.

[0150] 화학식 Ib의 화합물 (C4 트리시클릭 코어(core))을 구성하기 위한 일반적인 절차



[0151]

[0152] R¹ 및 R²는 화학식 I과 일치한다.

[0153] QNH₂ = 아민

[0154] 조건: J) i. PPh₃PCH₂OCH₃C1, KHMDS, THF; ii. 4 N HCl; K) NH₂Q, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂ 중 1% HOAc; L) 히드록시드 염기; M) HBTU, DMF; N) HCl, MeOH 또는 CH₂Cl₂

[0155] **인다졸 3-카르복스알데히드 코어(core)의 알데히드 동족체화를 위한 일반적인 절차 (GP-J):** 테트라히드로푸란중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (3 당량) 의 -40℃로 냉각된 서스펜션에 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 0.5M, 3 당량)의 용액을 주의깊게 첨가했다. 수득한 흑적색-오렌지색 혼합물을 -40℃에서 39분 동안 교반하고, 그 다음 0℃로 따뜻하게 했다. 이에 테트라히드로푸란 중 B2 (1 당량)의 용액을 첨가하고 혼합물 16시간 동안 실온에서 교반했다. 테트라히드로푸란 및 메탄올의 1:1 혼합물을 첨가하고, 그 다음, 4N 염산 (4 당량)을 첨가하고, 2염기성 혼합물을 60℃에서 4시간 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 층을 물, 포화 수성 중탄산나트륨, 및 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 물질들, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 헥산 및 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 및 메탄올)로 정제하여 목적 동족체화된 인다졸 3-카르복스알데히드메틸 부가물 C1을 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

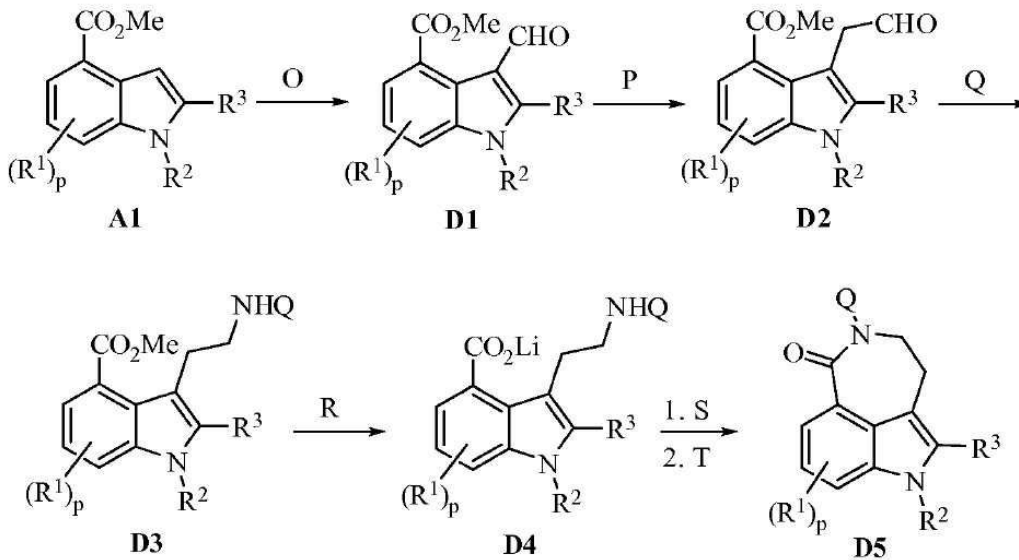
[0156] **인다졸3-카르복스알데히드 코어(core)의 환원성 아민화를 위한 일반적인 절차 (GP-K):** 디클로로메탄 중 1% 빙초산 중 인다졸 3-카르복스알데히드 C1 (1 당량) 및 적절한 아민 (1.2 내지 1.5 당량)의 혼합물을 실온에서 4 내지 16시간 동안 교반했다. 이에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3 내지 4 당량)을 첨가하고, 혼합물 추가 2 내지 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 실리카겔 상에 직접 흡수시키고, 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)를 수행하고, 그 다음 양이온 교환 SCX 수지 (전형적인 용리액 메탄올, 및 메탄올 중 7 N 암모니아 용액)를 사용하는 고상 추출을 수행하여 목적 인다졸 3-아미노에틸 부가물 C2를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0157] **메틸 에스테르 (리튬 카르복실레이트 염)의 가수분해를 위한 일반적인 절차 (GP-L):** 테트라히드로푸란/물 (1:1) 중 메틸 에스테르 C2 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (3 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 환류 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 리튬 염 C3을 고진공하에서 건조시키고, 추가 정제없이 나중에 사용했다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0158] 고리화를 위한 일반적인 절차 (GP-M): DMF 중 리튬 카르복실레이트 염 C3 (1 당량) 및 HBTU (1.5 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄), 및 양이온 교환 SCX 수지 (전형적인 용리액 메탄올, 및 메탄올 중 7 N 암모니아 용액)를 사용하는 고상 추출 중 하나 또는 모두로 정제하여 목적 카르복사미드 C4를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0159] HCl 염으로의 전환을 위한 일반적인 절차 (GP-N): 디클로로메탄 중 카르복사미드 C4 (1 당량)의 빙냉 용액에 메탄올 중 수소 클로라이드 (1 내지 4 당량)를 첨가했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 뜨거운 무수에탄올로부터 재결정화했다. 고형물을 물 및 아세트니트릴로부터 동결건조하여 목적 C4 히드로클로라이드 염을 얻었다. 생성물을 질량 분석 및 ¹H NMR로 확인했다.

[0160] 화학식 Ia의 화합물 (D5 트리시클릭 코어(core))을 구성하기 위한 일반적인 절차



[0161]

[0162] R¹, R², 및 R³는 화학식 I과 일치한다.

[0163] QNH₂ = 아민

[0164] 조건: O) POCl₃, DMF; P) i. PPh₃PCH₂OCH₃Cl, KHMS, THF; ii. 디옥산 중 4 N HCl; Q) NH₂Q, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂ 중 1% HOAc; R) 히드록시드 염기; S) HBTU, DMF; T) HCl, MeOH 또는 CH₂Cl₂

[0165] 인돌 코어(core)의 빌스미어(Vilsmeier) 포르밀화를 위한 일반적인 절차 (GP-O): 인 옥시클로라이드 (1.2 당량)를 빙냉 DMF에 서서히 첨가하고, 수득한 혼합물을 0°C에서 39분 동안 교반했다. 이에 DMF 중 인돌 A1 (1 당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 계속 교반했다. 반응 혼합물을 얼음/물 혼합물에 붓고, pH을, 1 N NaOH을 첨가하여 7로 조정했다. 화합물을 에틸 아세테이트 (4×)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 헥산 및 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 인돌 3-카르복사알데히드 D1을 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 및 질량 분석으로 확인했다.

[0166] 인돌 3-카르복사알데히드 코어(core)의 알데히드 동족체화를 위한 일반적인 절차 (GP-P): 테트라히드로푸란 중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (3 당량)의 -40°C로 냉각된 서스펜션에 KHMS (톨루엔 중 0.5M, 3 당량)의 용액을 주의깊게 첨가했다. 수득한 흑적색-오렌지색 혼합물을 -40°C에서 39분 동안 교반하고, 그 다음 0

℃로 따뜻하게 했다. 이에 테트라히드로푸란 중 D1 (1 당량)의 용액을 첨가하고, 혼합물 16시간 동안 실온에서 교반했다. 테트라히드로푸란 및 메탄올의 1:1 혼합물을 첨가하고, 그 다음, 4N 염산 (4 당량)을 첨가하고, 2염기성 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 회석했다. 유기층을 물, 포화 수성 중탄산나트륨, 및 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 헥산 및 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 및 메탄올)로 정제하여 목적 동족체화된 인돌 3-카르복스알데히드메틸 부가물 D2을 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 및 질량 분석으로 확인했다.

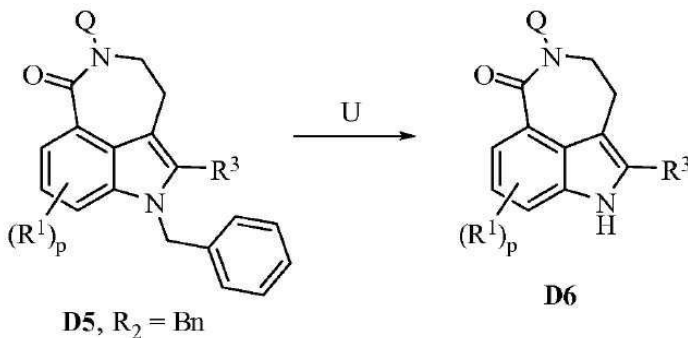
[0167] **인돌 3-카르복스알데히드 코어(core)의 환원성 아민화를 위한 일반적인 절차 (GP-Q):** 1% 빙초산 및 디클로로메탄 중 인돌 3-카르복스알데히드 D2 (1 당량) 및 적절한 아민 (1.2 내지 1.5 당량)의 혼합물을 실온에서 4 내지 16시간 동안 교반했다. 이에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (3 내지 4 당량)을 첨가하고, 혼합물을 추가 2 내지 16시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 목적 인돌 3-아미노에틸 부가물 D3을 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 및 질량 분석으로 확인했다.

[0168] **메틸 에스테르 (리튬 카르복실레이트 염)의 가수분해를 위한 일반적인 절차 (GP-R):** 테트라히드로푸란/물 (1:1) 중 메틸 에스테르 D3 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (3 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 환류 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 리튬 염 D4을 고진공하에서 건조시키고, 추가 정제없이 나중에 사용했다. 생성물 구조를 ¹H NMR 또는 질량 분석으로 확인했다.

[0169] **고리화를 위한 일반적인 절차 (GP-S):** DMF 중 리튬 카르복실레이트 염 D4 (1 당량) 및 HBTU (3 당량)의 혼합물을, 반응이 LC-MS에 의해 완결될 때까지 실온에서 교반했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 조(crude) 물질을, 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄), 및 양이온 교환 SCX 수지 (전형적인 용리액 메탄올, 및 메탄올 중 7 N 암모니아 용액)를 사용하는 고상 추출 중 하나 또는 모두로 정제하여 목적 카르복사미드 D5를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 및 질량 분석으로 확인했다.

[0170] **HCl 염으로의 전환을 위한 일반적인 절차 (GP-T):** 디클로로메탄 중 카르복사미드 D5 (1 당량)의 빙냉 용액에 메탄올 중 수소 클로라이드 (1 내지 4 당량)을 첨가했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 디에틸에테르로부터 재결정화했다. 고형물을 물 및 아세트니트릴로부터 동결건조하여 목적 D5 히드로클로라이드 염을 얻었다. 생성물을 ¹H NMR 및 질량 분석으로 확인했다.

[0171] **D5 트리시클릭 코어(core)의 탈벤질화를 위한 일반적인 절차 (GP-U)**



[0172]

[0173] R₁ 및 R³는 화학식 I과 일치한다.

- [0174] QNH₂ = 아민
- [0175] 조건: KOtBu (THF 중 1.0 M 용액), O₂, DMSO, rt
- [0176] 산소 가스로 DMF 및 칼륨 tert-부톡시드 (THF 중 1.0 M 용액, 5 당량) 중 카르복사미드 **D5** (1 당량)의 용액에 실온에서 거품을 일으켰다. 그 다음, 질소 가스로 혼합물에 거품을 일으키고, 반응물을 디옥산 (pH 5) 중 4 N HCl로 급랭시켰다. 반응물을 디에틸에테르로 희석하여 희백색 고형물을 얻고, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (전형적인 용리액 디클로로메탄 및 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 목적 카르복사미드 **D6** 를 얻었다. 생성물 구조를 ¹H NMR 및 질량 분석으로 확인했다.
- [0177] 본 발명은, 특히 치료적 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는, 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다.
- [0178] 본 발명의 추가 목적은 본 발명의 신규 병용 치료를 수행 하기 위해 효과적으로 함께 이용될 수 있는, (담체와 함께 또는 없이) 다수의 활성 성분을 갖는 키트를 제공하는 것이다.
- [0179] 본 발명의 다른 목적은, 약제학적 조성물이 본 발명에 따라 이용될 수 있는 다수의 활성 성분을 유도 하기 때문에 유익한 병용 치료에 이용 하기 위해 그 자체로 그리고 자연히 효과적인 신규 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0180] 본 발명은 또한 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 활성 성분을 조합하는 키트 또는 단일 패키지를 제공한다. 키트는 상기에서 기재된 바와 같이 희석제 또는 담체 단독으로 또는 조합하여) 화학식 I의 화합물 및 추가 활성 성분을 (약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체 단독으로 또는 조합하여) 제공할 수 있다.
- [0181] 본 발명에 따른 생성물은 가장 적합한 경로에 의해 투여될 수 있는 형태로 제공될 수 있고, 본 발명은 또한 인간이나 수의학에 사용되기에 적합한, 적어도 하나의 본 발명에 따른 생성물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 보조제 또는 부형제를 사용하는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 보조제는, 그 중에서도, 희석제, 멸균 수용성 배지, 및 다양한 무독성 유기 용매를 포함한다. 상기 조성물은 정제, 환제, 과립, 분말, 수용액 또는 현탁액, 주사가 가능한 용액, 엘릭시르 또는 시럽의 형태로 제공될 수 있으며, 약제학적으로 허용가능한 제제를 얻기 위하여, 감미제, 향미제, 착색제, 또는 안정제를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.
- [0182] 화학식 I의 화합물의 제형에는 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 및 관절내 투여 포함), 직장, 결장, 및 국소 (피부, 구강, 코, 설하, 및 안내(intraocular) 포함) 투여에 적합한 제형이 포함된다. 가장 적합한 경로는 수용자(recipient)의 상태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 상기 제형은 편의상 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 약제학 분야에서 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 그러한 방법에는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 ("활성 성분")을 하나 이상의 부성분을 이루는 담체와 조합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 활성 성분을 액상 담체나 미분된 고상 담체 또는 이들 모두와 균일하고 친밀하게 조합한 다음, 필요한 경우, 생성물을 원하는 제형으로 형성화시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0183] 경구 투여에 적합한 제형은 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카켓(cachet), 또는 정제와 같이 분리된 단위; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로 제공될 수 있다. 상기 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary), 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.
- [0184] 정제는 선택적으로는 하나 이상의 부성분과 함께, 압착 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계 내에서 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 평활제, 표면 활성제, 또는 분산제와 혼합하여, 압착함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계 내에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링(scoring)될 수 있으며, 내부 활성 성분의 유지, 지연 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 "약제학적으로 허용가능한 불활성 담체"를 포함하며, 이 표현은 전분, 폴리올, 과립화제, 미결정셀룰로오스, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함하는 하나 이상의 불활성 부형제를 포함하는 것으로 의도된다. 원하는 경우, 상기 개시된 조성물의 정제 투여 형태는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있고, "약제학적으로 허용가능한 담체"는 또한 제어 방출 수단을 포함한다.

- [0185] 약제학적 조성물은 또한 선택적으로 다른 치료 성분, 고결방지제(anti-caking agent), 보존제, 감미제, 착색제, 향미제, 건조제, 가소제, 염료 등을 포함할 수 있다. 임의의 그러한 선택적 성분은 제형의 안정성을 보장하기 위해 화학식 I의 화합물과 양립가능하여야 한다. 상기 조성물은, 필요에 따라, 예를 들어 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스(melezitose), 스타키오스(stachyose), 락티톨, 팔라티니트(palatinite), 전분, 자일리톨, 만니톨, 미오이노시톨(myoinositol) 등, 및 이의 수화물, 및 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신 및 베타인, 및 펩타이드 및 단백질, 예를 들어 난백(albumen)을 포함하는 다른 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0186] 약제학적으로 허용가능한 담체와 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체 및 상기 언급된 추가 성분으로 사용되기 위한 부형제의 예에는 결합제, 충전제, 붕해제s, 윤활제, 향미생물제, 및 코팅제가 포함된다.
- [0187] 성인 인간에 대한 경구 투여 범위는 일반적으로 0.001 mg 내지 10 g/일이다. 분리된 단위로 제공된 정제 또는 제시된 다른 형태는 편의상 상기 복용량에서 효과적인 양의 화학식 I의 화합물을 함유하거나, 또는 그와 동일한 양의 배수로서 함유할 수 있으며, 예를 들어 상기 단위들은 5 mg 내지 500 mg, 일반적으로는 약 10 mg 내지 200 mg을 함유할 수 있다. 환자에게 투여될 화합물의 정확한 양은 주치의의 재량에 속한다. 하지만, 사용되는 투여량은 환자의 연령 및 성별, 치료될 정확한 장애, 및 그 증증도를 포함하는, 많은 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0188] 투여 단위 (예를 들어, 경구 투여 단위)는, 예를 들어 0.01 내지 0.1 mg, 1 내지 30 mg, 1 내지 40 mg, 1 내지 100 mg, 1 내지 300 mg, 1 내지 500 mg, 2 내지 500 mg, 3 내지 100 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 100 mg (예를 들어, 0.01 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg)의 본 명세서에 기술된 화합물을 포함할 수 있다.
- [0189] 본 발명에 따른 생성물은 원하는 치료 효과를 얻기 위하여 필요한 만큼 자주 투여될 수 있다. 일부 환자들은 더 크거나 더 낮은 투여량에 신속히 반응할 수 있고 훨씬 약한 유지 복용량이 충분하다는 것을 발견할 수 있다. 다른 환자의 경우, 각 특정 환자의 생리적 요구에 따라, 하루 당 1 내지 4회의 투여량 속도로 장기간 치료를 필요로 할 수 있다. 일반적으로, 상기 활성 생성물은 경구로 하루에 1 내지 4회 투여될 수 있다. 다른 환자의 경우, 하루에 많아야 1 내지 2회 투여량을 처방하는 것이 필요할 것임은 말할 나위도 없다.
- [0190] 약제학적 조성물 및 이들의 제형에 관한 부가 정보를 위해서는, 예를 들어 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (2000)을 참조하라.
- [0191] 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 정맥내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 복강내 주사, 국소, 설하, 관절내, 피내, 구강, 눈 (안내 포함), 비내 (캐놀러를 사용하는 것을 포함)에 의해 투여되거나, 또는 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 경구적으로, 마이셀(micelle) 제형을 통하여 (예를 들어, 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 PCT 공개 제WO 97/11682호 참조), 리포솜 제형을 통하여 (예를 들어, 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는, 유럽 특허 제EP 736299호 및 PCT 공개 제WO 99/59550호 및 제WO 97/13500호 참조), 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 PCT 공개 제WO 03/094886호에 기술된 제형, 또는 일부 다른 형태를 통하여, 예를 들어, 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 정제 또는 카펫, 젤, 펠렛, 페이스트, 시럽, 볼루스, 연약, 슬러리, 캡슐, 분말, 과립으로서, 수성 액체 또는 비-수성 액체 중에 용액 또는 현탁액으로서, 수중유 액상 에멀전 또는 유중수 액상 에멀전으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 경피 (즉, 막제어형(reservoir-type) 또는 매트릭스형 패치, 미세바늘, 열천공법(thermal poration), 피하 주사침(hypodermic needle), 이온 도입치료(iontophoresis), 전기천공법(electroporation), 초음파 또는 다른 형태의 초음파 치료(sonophoresis), 제트 주사, 또는 전술한 방법 중 어느 것의 조합 (Prausnitz et al., Nature Reviews Drug Discovery 3:115 (2004), 상기의 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음))로 투여될 수 있다.
- [0192] 화학식 I의 화합물은 반감기를 개선시키기 위해 리포솜 내로 혼입될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 폴리 에틸렌 글리콜 (PEG) 사슬에 결합될 수 있다. 폐길화 방법 및 PEG-컨쥬게이트를 함유하는 추가 제형 (즉, PEG-기반의 하이드로겔, PEG 변형 리포솜)은 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있는 Harris et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2:214-221 (2003) 및 내부 참고 문헌에서 발견될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 나노킬레이트 또는 코킬레이트 전달 운반체를 통해 투여될 수 있다 (BioDelivery Sciences International, Raleigh, NC). 화학식 I의 화합물은 또한 나노에멀전 제형을 이용하여 전달될 수 있다.

[0193] 실시예

[0194] 달리 지적하지 않으면, 시약 및 용매를 상업적인 공급자로부터 받아서 사용했다. 양성자 핵자기 공명 (NMR) 스펙트럼을 300, 400, 또는 500 MHz에서 브루커(Bruker) 분광기 상에서 얻었다. 스펙트럼은 ppm (δ)로 표시되고, 커플링 상수 J는 헤르츠(Hertz)로 보고된다. 테트라메틸실란 (TMS)은 내부 표준으로서 사용되었다. 질량 스펙트럼을, Finnigan LCQ Duo LC-MS 이온 트랩 전기분무 이온화 (ESI) 또는 질량 Varian 1200L 단일 4중극자 질량 분광기 (ESI)를 사용하여 수집했다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석을, 표준 용매 구배 프로그램 (방법 A 또는 방법 B)을 사용하여 254 nm에서 UV 검출로 Luna C18(2) 칼럼(250×4.6 mm, Phenomenex, Torrance, CA)을 사용하여 얻었다.

[0195] 방법 A:

시간 (min)	유속 (mL/min)	% A	% B
0.0	1.0	90.0	10.0
20	1.0	10.0	90.0
25	1.0	10.0	90.0

A = 0.025% 트리플루오로아세트산을 갖는 물
B = 0.025% 트리플루오로아세트산을 갖는 아세트ونی트릴

[0196]

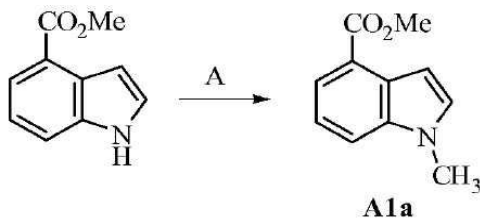
[0197] 방법 B:

시간 (min)	유속 (mL/min)	% A	% B
0.0	1.0	90.0	10.0
20.0	1.0	10.0	90.0
30.0	1.0	10.0	90.0
31.0	1.0	90.0	10.0

A = 0.05% 트리플루오로아세트산을 갖는 물
B = 0.05% 트리플루오로아세트산을 갖는 아세트ونی트릴

[0198]

[0199] 실시예 1 - 메틸 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1a)의 제조

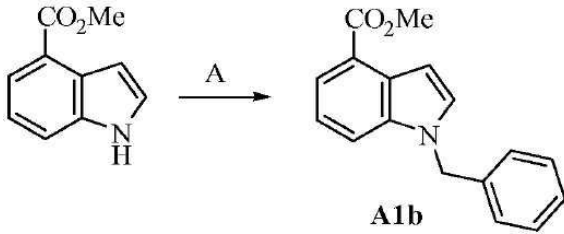


[0200]

[0201] 조건: A) NaH, CH₃I, DMF

[0202] 단계 A: DMF (150 mL) 중 나트륨 히드라이드 (광유 중 60% 분산물, 9.90 g, 248 mmol)의 교반 서스펜션에 DMF (100 mL) 중 메틸 인돌-4-카르복실레이트 (10.0 g, 62.1 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에서 서서히 첨가했다. 혼합물 39분 동안 교반한 다음, 아이오도메탄 (15.4 mL, 248 mmol)을 첨가하고, 혼합물 실온에서 추가 16시간 동안 교반을 계속했다. 혼합물을 염화암모늄(500 mL)의 포화 용액으로 급랭시키고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다 (3×300 mL). 조합된 유기 층을 물 (4×300 mL) 및 염수 (200 mL)로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0% 내지 30% 에틸 아세테이트)로 수득한 잔류물을 정제하여 메틸 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1a, 10.56 g, 90%)를 오일로서 얻었고, 이는 정치시 결정화되었다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J= 1.7Hz, 1H), 7.48 (d, J= 1.6Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 190 (M+H).

[0203] 실시예 2 - 메틸 1-벤질-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1b)의 제조

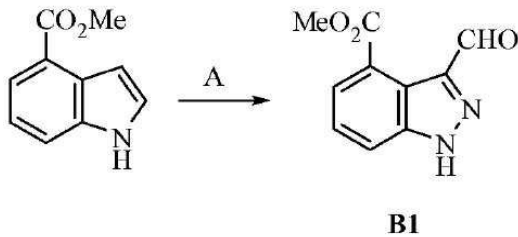


[0204]

[0205] 조건: A) BnBr, NaH 또는 Cs₂CO₃, DMF

[0206] 단계 A: 메틸 인돌-4-카르복실레이트 (10.0 g, 57.14 mmol)의 용액에 DMF (200 mL) 중 나트륨 히드라이드 (광유 중 60% 분산물 (5.71 g, 142.8 mmol)을 나누어서 첨가했다. 혼합물을 질소 분위기하에서 20분 동안 교반했다. 이에 벤질 브로마이드 (8.48 mL, 74.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물 16시간 동안 교반을 계속했다. 혼합물을 얼음/물 혼합물에 붓고, 디에틸에테르 (3×500 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (3×200 mL)로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 5 내지 15 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 1-벤질-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1b, 13.89 g, 92%)을 담황색 오일로서 얻었고, 이는 정지시 결정화되었다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 266 (M+H).

[0207] 실시예 3 - 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1)의 제조



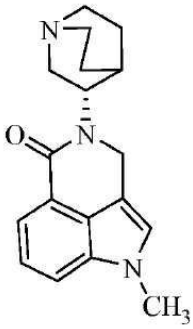
[0208]

[0209] 조건: A) NaNO₂, 6 N HCl, H₂O

[0210] R₁ = H 인 화합물 B1을, 특허 W002044183A2에서 보고된 변형 절차를 사용하여 제조했다.

[0211] 단계 A: 수성 HCl (물 중 56.0 mL의 6N 용액, 0.33 mol)을 물 (500 mL) 중 아질산나트륨 (24.0 g, 0.34 mol)의 용액 중 메틸 1H-인돌-4-카르복실레이트 (5.0 g, 28.5 mmol)의 교반 서스펜션에 실온에서 1시간에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음, 에틸 아세테이트 (5×300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 물 (2×300 mL), 염수 (200 mL)로 세정하고, 건조시켰다(황산나트륨). 유기물을, 침전이 관찰될 때까지 감압하에서 농축했다. 건조 병목에서 냉각한 후, 침전물을 여과로 수집하고, 차가운 에틸 아세테이트 (50 mL), 및 헥산 (100 mL)으로 세정하고, 건조하여(Na₂SO₄), 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1, 2.1 g, 35%)을 황색 분말로서 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-J₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J= 7.2 Hz 1H), 3.96 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 205 (M+H).

[0212] 실시예 4 - (S)-5-메틸-2-(퀴누클리딘-8-일)-2,3-디히드로피롤로 [4,3,2-데]이소퀴놀린-1 (5H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



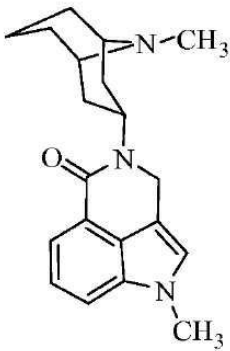
[0213]

[0214] 단계 A: 일반적인 절차 GP-A에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1)를 (S)-메틸 1-메틸-3-[(퀴누클리딘-8-일아미노)메틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 328 (M+H).

[0215] 단계 B: 일반적인 절차 GP-B에 따라 (S)-1-메틸-3-[(퀴누클리딘-8-일아미노)메틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-메틸-3-[(퀴누클리딘-8-일아미노)메틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 314 (M+H).

[0216] 단계 C: 일반적인 절차 GP-C에 따라, 리튬 (S)-1-메틸-3-[(퀴누클리딘-8-일아미노)메틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트를 (S)-5-메틸-2-(퀴누클리딘-8-일)-2,3-디히드로피롤로[4,3,2-데]이소퀴놀린-1(5H)-온으로 전환했고, 이를 일반적인 절차 GP-D에 따라 염산으로 즉시 처리하여 (S)-5-메틸-2-(퀴누클리딘-8-일)-2,3-디히드로피롤로[4,3,2-데]이소퀴놀린-1(5H)-온, 히드로클로라이드 염을 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 10.03 (bs, 1H), 7.56 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.13 (dd, J= 14.3 Hz, 1.0 Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 296 (M+H); HPLC 98.4% (AUC), t_R 9.80 min.

[0217] 실시예 5 - 엔도-5-메틸-2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3-디히드로피롤로[4,3,2-데]이소퀴놀린-1(5H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0218]

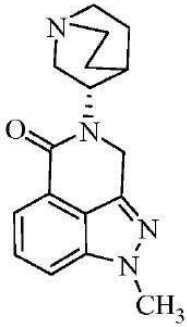
[0219] 단계 A: 일반적인 절차 GP-A에 따라, 엔도-9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-아민 디히드로클로라이드 및 메틸 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1)를 메틸 1-메틸-3-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)메틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 356 (M+H).

[0220] 단계 B: 일반적인 절차 GP-B에 따라, 메틸 1-메틸-3-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)메틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 리튬 1-메틸-3-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)메틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 342 (M+H).

[0221] 단계 C: 일반적인 절차 GP-C에 따라, 리튬 1-메틸-3-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)메틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3-디히드로피롤로[4,3,2-데]이소퀴놀린-1(5H)-온으로 전환했고, 일반적인 절차 GP-D에 따라 염산으로 즉시 처리하여 엔도-N-

(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3-디히드로피롤로[4,3,2-데]이소퀴놀린-1(5H)-온, 히드로클로라이드 염을 얻었다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.81-2.63 (m, 3H), 2.26-1.79 (m, 8H), 1.54-1.10 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 324 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 12.81 min.

[0222] 실시예 6 - (S)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0223]

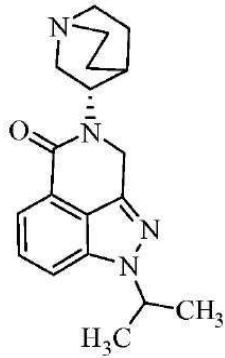
[0224] 단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 아이오도메탄을 메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 0.78 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.2, 0.78 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.02 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 218 (M+H); MS (ESI+) m/z 218 (M+H).

[0225] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (64 mg, 32%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 329 (M+H).

[0226] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, 단계 C로부터의 생성물의 용액에, (S)-메틸 1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 315 (M+H).

[0227] 단계 D: 일반적인 절차 CP-H에 따라, 리튬 (S)-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했고, 이를 일반적인 절차 GP-I에 따라 염산으로 즉시 처리하여 (S)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (40 mg, 83%)를 희박색 고형물로서 얻었다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 3H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 297 (M+H); HPLC 98.3% (AUC), t_R 13.35 min.

[0228] 실시예 7 - (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0229]

[0230]

단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (**B2**) 및 2-아이도프로판올 메틸 3-포르밀-1-이소프로필-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); MS (ESI+) m/z 247 (M+H).

[0231]

단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-이소프로필-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (APCI+) m/z 357 (M+H).

[0232]

단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (S)-메틸 1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 343 (M+H).

[0233]

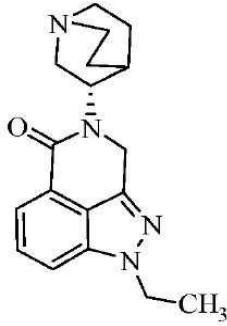
단계 D: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 (S)-1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를, 아세트니트릴/물로부터 동결건조 후 보풀보풀한 분말로서 (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (72 mg, 45%) 로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 5.31-5.14 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.78 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (APCI+) m/z 325 (M+H).

[0234]

단계 E: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 회백색 고형물로서 (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (57 mg, 65%)로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30-9.90 (bs, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.79 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.44-3.15 (m, 5H), 2.44 (s, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 325 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 13.56 min.

[0235]

실시예 8 - (S)-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0236]

[0237]

단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 2-아이오도에탄을 메틸 3-포르밀-1-에틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.66 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); MS (ESI+) m/z 233 (M+H).

[0238]

단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-에틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-에틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (APCI+) m/z 343 (M+H).

[0239]

단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (S)-메틸 1-에틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-에틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 329 (M+H).

[0240]

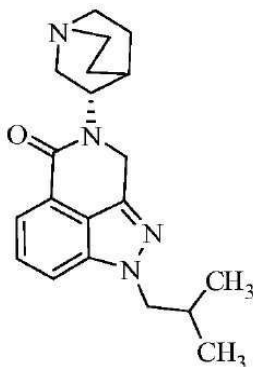
단계 D: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 (S)-1-에틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했다: MS (APCI+) m/z 311 (M+H).

[0241]

단계 E: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30-9.90 (bs, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 12.57 min.

[0242]

실시예 9 - (S)-이소부틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0243]

[0244]

단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 브로모-2-메틸프로판올을 메틸 3-포르밀-1-이소부틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.63 (s,

1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 4.67-4.66 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 261 (M+H).

[0245] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-이소부틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-이소부틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (APCI+) m/z 371 (M+H).

[0246] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (S)-메틸 1-이소부틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-이소부틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 357 (M+H).

[0247] 단계 D: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 (S)-1-이소부틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-이소부틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.69-7.65 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 5.32-5.15 (m, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.63-2.13 (m, 7H), 0.95-0.91 (m, 6H); MS (APCI+) m/z 339(M+H).

[0248] 단계 E: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (S)-2-이소부틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 (S)-2-이소부틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-J₆) δ 10.05-9.59 (bs, 1H), 7.85-7.72 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 1H), 5.28 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 4.87-4.64 (m, 1H), 4.33-4.14 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.51-3.26 (m, 1H), 3.25-2.92 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 2H), 2.05-1.54 (m, 4H), 0.96-0.79 (m 6H MS (ESI+) m/z 339 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 12.32 min.

[0249] 실시예 10 - (S)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0250]

[0251] 단계 A: 일반적인 절차 GP-E2에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 4-플루오로페닐보론산을 메틸 3-포르밀-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-J₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.02 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.80 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 3.92 (s, 3H) ; MS (ESI+) m/z 299 (M+H).

[0252] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 및 메틸 3-포르밀-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 409 (M+H).

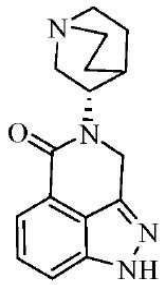
[0253] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (S)-메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-인다졸-4-카르복실레이트

로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI-) m/z 393 (산, M-H).

[0254] 단계 D: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 (S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 9.60-9.40 (bs, 1H), 8.03 (d, J= 8.5Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 5.38 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.92-2.15 (m, 3H), 2.35-1.60 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 377 (M+H).

[0255] 단계 E: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (S)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-Je]이소퀴놀린-6(2H)-온을 (S)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-Je]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 9.96-9.50 (bs, 1H), 8.12-7.93 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 5.37 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 4.88-4.64 (bs, 1H), 3.57-3.40 (m, 1H), 3.21-2.84 (m, 4H), 2.46-1.47 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 377 (M+H); HPLC 98.0% (AUC), t_R 13.39 min.

[0256] 실시예 11 - (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0257]

[0258] 단계 A: THF/DMF (5.5:1, 260mL) 중 메틸 S-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1)(5.0 g, 24.5 mmol) 및 나트륨 히드라이드 (1.2 g, 29.4 mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각했다. (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (5.20 ml, 29.4 mmol)을 첨가하고, 그 다음, 반응 혼합물 실온에서 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 NaHCO₃ (100 mL)의 포화 용액으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트 (3×)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 5% 내지 35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물을, 황색 고형물인 하기의 위치이성질체의 혼합물로서 얻었다: 메틸 3-포르밀-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-인다졸-4-카르복실레이트 (2.06 g, 25%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.97 (s, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.50 (dd, J= 8.7, 7.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.71 (dd, J= 8.4, 8.4, 2H), 0.89 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 335 (M+H)⁺ 및 메틸 3-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (4.96 g, 60%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.54(s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.55 (dd, J= 8.4, 7.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.56 (dd, J= 9.3, 8.1, 2H), 0.89 (dd, J= 8.4, 8.4 Hz, 2H), -0.01 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 335 (M+H)⁺.

[0259] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, 디옥산을 용매로서 사용하고 나트륨 히드라이드를 염기로서 사용하는 것을 제외하고, 메틸 3-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.77g, 85%)로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, J= 7.5, 0.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J =8.0, 7.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.56 (dd, J= 8.5, 8.5, 2H), 3.48 (dd, J=2.5 Hz, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.98-2.72 (m, 5H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.70-

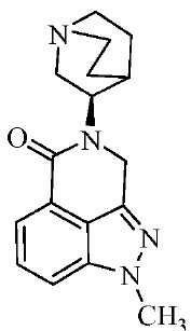
1.66 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H), 0.89 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺.

[0260] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (S)-메틸 3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.77g)을 조(crude) 리튬 (S)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다; MS (ESI) m/z 431 (산 M+H)⁺.

[0261] 단계 D: 피리딘 (10 mL) 중 상기 단계 C로부터의 조(crude) 리튬 (S)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.73 g, 3.98 mmol) 의 혼합물에 0°C에서 티오닐 클로라이드 (3.0 mL, 39.8 mmol)을 5분에 걸쳐 적가했다. 5분 동안 계속 교반하고, 그 다음, 반응 혼합물 실온으로 따뜻하게하고, 추가 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 5 내지 100%, 디클로로메탄 중 90:9:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 부분적으로 순수한 목적 생성물 (9.21 g)을 얻었다. 이 물질을 메탄올 (40 mL)에 용해시키고, 메탄올 중 7N 수산화암모늄으로 처리하고, 형성된 고형물을 여과하고, 여과물을 감압하에서 농축하여 (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (1.50g, 91%)을 담황색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.26-5.12 (m, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 3.97-3.70 (m, 3H), 3.60-3.22 (m, 5H), 2.60-1.90 (m, 5H), 0.96 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 2H), -0.05 (s, 9H); MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺.

[0262] 단계 E: 디옥산 (10 mL) 중 상기 단계 D로부터의 (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (0.71 g, 1.73 mmol)의 용액을 함유하는 밀봉 튜브에 6N HCl (20 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러시하고, 밀봉하고, 30분 동안 115°C로 가열하고, 실온으로 냉각하고, 감압하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 상에 미리 흡수시키고, 먼저 칼럼 크로마토그래피 (5 내지 20%, 9:1 디클로로메탄/메탄올 중 6:3:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄), 계속해서 역상 세미분취용 HPLC (등용매, 물 중 10% 아세트니트릴 - 용리액 모두는 변형제로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유함)로 정제했다. 용매를 진공에서 제거하고, 목적 생성물을 트리플루오로아세테이트 염을 메탄올 (4×5 mL) 중 용액 1.25 N HCl에 용해시키고, 용매를 제거하여(4×), 리플루오로아세테이트 염을 히드로클로라이드 염 형태로 교환시켰다. 메탄올 (10 mL)로부터 목적 생성물인 히드로클로라이드 염을 재결정화한 다음, 아세트니트릴/물 (1:5, 6 mL)로부터 동결건조하여 (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (85.9 mg, 18%)을 무정형 백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, J₆-DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.65 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J= 7.0, 7.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.32-5.14 (m, 2H), 4.79 (t, J= 9.5 Hz, 1H), 3.78-3.47 (m, 4H), 3.32-3.16 (m, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 3H), MS (ESI+) m/z 283 (M+H)⁺; HPLC 98.8% (AUC), t_R 7.29 min.

[0263] 실시예 12 - (R)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



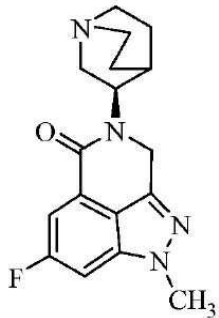
[0264] 단계 A: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-메틸

-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-메틸 1-메틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (APCI+) m/z 329 (M+H).

[0266] 단계 B: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (R)-메틸 1-메틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (R)-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 315 (M+H).

[0267] 단계 C: 일반적인 절차 GP-H에 따라, (R)-1-메틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온로 전환했고, 이를 일반적인 절차 GP-I에 따라 염산으로 즉시 처리하여 (R)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염을 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.76 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 6.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J= 16.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.08-1.84 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 297 (M+H); HPLC 98.7% (AUC), t_R 13.39 min.

[0268] 실시예 13 - (R)-4-플루오로-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0269] 단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 6-플루오로-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 메틸 6-플루오로-3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.44 (s, 1H), 7.57 (dd, J= 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 7.9, 2.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.01 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 237 (M+H).

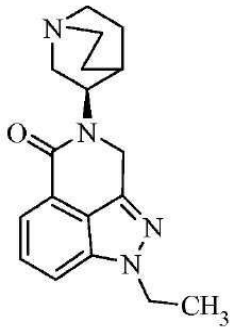
[0271] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 6-플루오로-3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-메틸 6-플루오로-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.24 (d, J= 13.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J= 13.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 347 (M+H).

[0272] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (R)-메틸 6-플루오로-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (R)-6-플루오로-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 333 (M+H).

[0273] 단계 D: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 (R)-6-플루오로-1-메틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-4-플루오로-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환하고, 분취 HPLC로 정제했다: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 9.0, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, J= 9.7, 8.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 315 (M+H).

[0274] 단계 E: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (R)-4-플루오로-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 (R)-4-플루오로-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- J_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 315 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 12.39 min.

[0275] 실시예 14 - (R)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



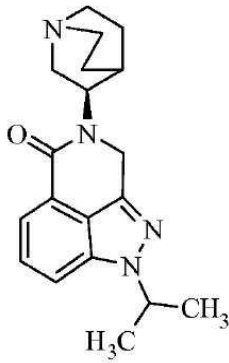
[0276] 단계 A: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-에틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-메틸 1-에틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (APCI+) m/z 343 (M+H).

[0278] 단계 B: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (R)-메틸 1-에틸-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (R)-1-에틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 329 (M+H).

[0279] 단계 C: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 (R)-1-에틸-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했다: MS (APCI+) m/z 311 (M+H).

[0280] 단계 D: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (R)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 (R)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- J_6) δ 10.47 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.06-1.78 (m, 3H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H); HPLC 98.5% (AUC), t_R 13.84 min.

[0281] 실시예 15 - (R)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0282]

[0283]

단계 A: 일반적인 절차 GP-F에 따라, (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 3-포르밀-1-이소프로필-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-메틸 1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (APCI+) m/z 357 (M+H).

[0284]

단계 B: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (R)-메틸 1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (R)-1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI) m/z 343 (M+H).

[0285]

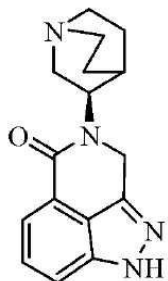
단계 C: 일반적인 절차 GP-H에 따라, (R)-1-이소프로필-3-[(퀴누클리딘-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 5.31-5.14 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.78 (t, J= 9.8 Hz, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz, 6H); MS (APCI+) m/z 325 (M+H).

[0286]

단계 D: 일반적인 절차 GP-I에 따라, (R)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 (R)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 10.30-9.90 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz 1H), 5.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44-3.15 (m, 5H), 2.44 (s, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.92-1.88 (m 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 325 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 8.87 min.

[0287]

실시예 16 - (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0288]

[0289]

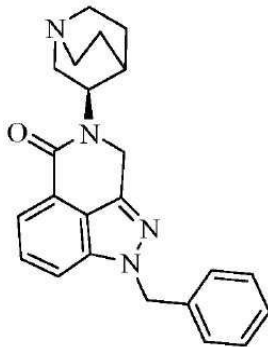
단계 A: 디클로로메탄 (60 mL) 중 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (916.0 mg, 4.6 mmol) 의 교반된 서스펜션에 나트륨 히드라이드 (368 mg, 9.2 mmol)을 나누어서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 아세트산 (0.15 mL)을 적가했다. 그 다음, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (**B1**) (776 mg, 3.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 계속 교반했다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (4.2 g, 19.6 mmol)을 한번에 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 90:10:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (R)-메틸

3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 갈색 고형물(2.15 g, quant, 수율)로서 얻었다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 7.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 315 (M+H)

[0290] 단계 B: THF (30 ml) 및 H_2O (30 ml) 중 상기 단계 A로부터의 (R)-메틸 3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.8 g, 5.7 mmol)의 용액에 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (721 mg, 17.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 감압하에서 농축했다. 잔류물을 진공에서 밤새 건조시켜 조(crude) 리튬 (R)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 301 (M+H).

[0291] 단계 C: N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 상기 단계 B로부터의 조(crude) 리튬 (R)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.7 ml, 34.4 mmol), 그 다음 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P) (17 ml, 28.65 mmol)을 0°C에서 17시간 동안 첨가했다. 용액을 농축하고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 70:30:3 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄), SCX-2 칼럼 및 분취용 TLC (실리카겔, 70:30:3 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 얻었다. 이 물질을 메탄올에 용해시키고, HCl (메탄올 중 1.25 M 용액)으로 처리했다. 혼합물을 감압하에서 농축했다. 잔류물을 물로부터 동결건조하여 (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (373 mg, 23%)를 담황색 고형물로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 12.9, 10.6$ Hz, 1H), 3.33-3.13(m, 5H), 2.32 (br s, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 283 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 10.94 min.

[0292] 실시예 17 - (R)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0293] 단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 (클로로메틸)벤젠을 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 295 (M+H).

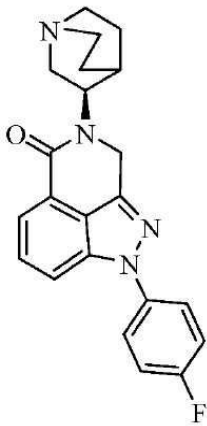
[0295] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 및 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드를 (R)-메틸 1-벤질-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 3.8, 0.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 2H), 5.59(m, 3H), 4.31(d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.79-2.52 (m, 5H), 2.50 (dq, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 405 (M+H).

[0296] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, 1-벤질-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를

리튬 (R)-1-벤질-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 391 (M+H).

[0297] 단계 D: 일반적인 절차 CP-H에 따라, 리튬 (R)-1-벤질-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (R)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온로 전환했고, 이를 일반적인 절차 GP-I에 따라 염산으로 즉시 처리하여 (R)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염을 희백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 5.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J= 9.5 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 3H), 2.63 (br s, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 373 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 14.38 min.

[0298] 실시예 18 -
(R)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



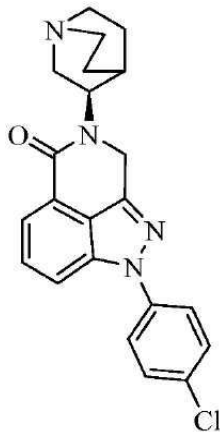
[0299] 단계 A: 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1)(3.3 g, 16.1 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (4.5 g, 32.3 mmol) 및 구리(II) 아세테이트 (3.99 g, 21.9 mmol)의 혼합물을 질소하에서 탈가스했다(3×). 무수 디클로로메탄 (240 ml) 및 트리에틸아민 (4.5 ml, 13.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 질소하에서 탈가스하고(2×), 실온에서 21시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (454 mg, 9%)을 갈색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.01 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.80 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 299 (M+H).

[0301] 단계 B: 디클로로메탄 (15 mL) 중 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (360 mg, 1.8 mmol)의 교반된 서스펜션에 나트륨 히드라이드 (144 mg, 3.6 mmol)를 나누어서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 아세트산 (0.15 mL)을 적가했다. 그 다음, 상기 단계 A로부터의 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (454 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 4시간 동안 실온에서 계속 교반했다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.3 g, 6.0 mmol)을 한번에 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 90:10:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (R)-메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 담황색 오일 (492 mg, 80%)로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.46 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.37 (d, J= 14.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 5H), 2.81 (dd, J= 13.4, 2.3 Hz, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1 H) 1.63-1.59 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 409 (M+H).

[0302] 단계 C: THF (2.5 mL) 및 H₂O (2.5 ml) 중 상기 단계 B로부터의 (R)-메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (492 mg, 1.2 mmol)의 용액에 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (152 mg, 3.6 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 감압하에서 농축했다. 잔류물을 진공에서 밤새 건조시켜 조(crude) 리튬 (R)-1-(4-플루오로페닐)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다; MS (ESI+) m/s 394 (M+H).

[0303] 단계 D: N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 상기 단계 C로부터의 조(crude) 리튬 (R)-1-(4-플루오로페닐)-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 및 HBTU (688 mg, 1.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하고, 그 다음, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 물질을 SCX-2 카트리지를 통해 여과했다. 여과물을 농축하고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 90:10:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄) 및 분취 HPLC로 정제하여 (R)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온을 얻었다. 이 물질을 메탄올에 용해시키고, HCl (메탄올 중 1.25M 용액)으로 처리했다. 혼합물을 감압하에서 농축했다. 잔류물을 아세토니트릴/물로부터 동결건조하여 (R)-2-(4-플루오로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (83 mg, 16%)을 희백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 5.37 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J= 17.0 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.84 (ddd, J= 13.0, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 299 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 12.90 min.

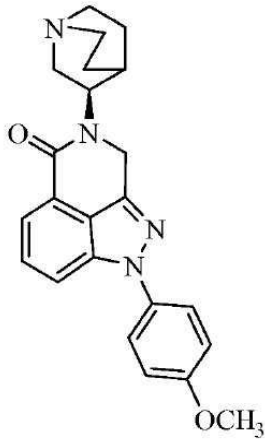
[0304] 실시예 19 - (R)-2-(4-클로로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0305]

[0306] 단계 A: 실시예 16의 단계 C로부터의 (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (100 mg, 0.35 mmol), 1-클로로-4-아이오도벤젠 (100 mg, 0.42 mmol), 구리 (I) 아이오다이드 (3.3 mg, 0.02 mmol), N, N-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (11 μL, 0.07 mmol), 3염기 인산칼륨 (144 mg, 0.74 mmol) 및 톨루엔 (1 ml)의 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고, 2분 동안 질소로 탈가스했다. 반응물을 110°C에서 24시간 동안 가열하고, 용액을 실온으로 냉각한 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 분취용 TLC (실리카겔, 90:10:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄) 및 분취 HPLC로 정제했다. 그 다음, 수득한 화합물을 메탄올 중 1.25 M HCl로 처리하여 (R)-2-(4-클로로페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (2.5 mg, 2%)을 담황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.52 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 4H), 4.95 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.78 (t, J= 10.5 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 393 (M+H); HPLC 98.4% (AUC), t_R 15.66 min.

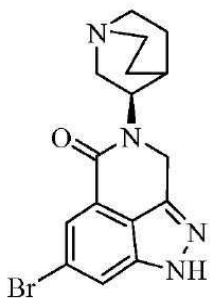
[0307] 실시예 20 - (R)-2-(4-메톡시페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0308]

[0309] 단계 A: 실시예 16의 단계 C로부터의 (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (150 mg, 0.47 mmol), 1-브로모-4-메톡시벤젠 (80 μ L, 0.64 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (61 mg, 0.32 mmol), L-프롤린 (59 mg, 0.51 mmol), 3염기 인산칼륨 (225 mg, 1.06 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민 (55 μ L, 0.51 mmol), 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 DMSO (1.5 mL)의 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고, 2분 동안 아르곤으로 탈가스했다. 그 다음, 밀봉 튜브를 폐쇄하고 110°C에서 17시간 동안 가열했다. 용액을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (3 \times)로 추출하고, 물 및 염수로 세정하고, 포화 황산나트륨 상에서 건조했다. 여과물을 증발시키고, 분취용 TLC (실리카겔, 90:10:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄) 및 분취 HPLC로 정제했다. 그 다음, 수득한 화합물을 메탄올 중 1.25 M HCl로 처리하여 (R)-2-(4-메톡시페닐)-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (5.6 mg, 3%)을 담황색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J= 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 5.07 (d, J= 17.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 3H), 2.50 (br s, 1H), 2.25-2.21 (m, 1 H), 2.17-2.10 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 389 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 14.42 min.

[0310] 실시예 21 - (R)-4-브로모-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로 [3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0311]

[0312] 단계 A: 실시예 11의 단계 A에서의 절차에 따라, 메틸 6-브로모-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 하기의 위치이성질체 생성물의 혼합물로 전환했다: 황색 고형물인 메틸 6-브로모-3-포르밀-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.61 g, 39%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 8.26 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (dd, J= 8.5, 7.5, 2H), 0.93 (dd, J= 8.5, 7.5 Hz, 2H), -0.02 (9H, s) 및 황색 고형물인 메틸 6-브로모-3-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.60 g, 38%) : ^1H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 10.47(s, 1H), 8.04 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J= 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.57 (dd, J= 8.5, 7.5, 2H), 0.91 (dd, J= 8.5, 7.5 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

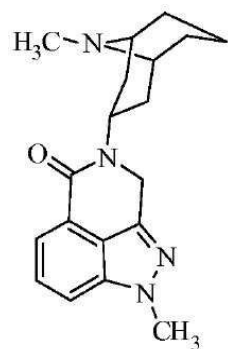
[0313] 단계 B: 일반적인 절차 GP-F에 따라, 디옥산을 용매로서 사용하고 나트륨 히드라이드를 염기로서 사용하는 것을 제외하고, 메틸 6-브로모-3-포르밀-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.60 g, 1.45 mmol)을 (R)-메틸 6-브로모-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.49 g, 64%)로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.55 (dd, J= 8.0, 8.0 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.98-2.70 (m, 5H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 525 (M+H)⁺.

[0314] 단계 C: 일반적인 절차 GP-G에 따라, (R)-메틸 6-브로모-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 조(crude) 리튬 (R)-6-브로모-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다; MS (ESI) m/z 509 (산 M+H)⁺.

[0315] 단계 D: 2-프로판올 (40 mL) 중 조(crude) 리튬 (R)-6-브로모-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 0.40 g, 0.90 mmol의 용액을 함유하는 밀봉 튜브에 6N HCl (4 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플러시하고, 밀봉하고, 30분 동안 140℃로 가열하고, 실온으로 냉각하고, 감압하에서 농축했다. 잔류물을 농축하고, 역상 세미분취용 TLC (물 중 5-20% 아세토니트릴 - 용리액 모두는 변형제로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유함)로 정제했다. 용매를 진공에서 제거하고, 목적 생성물을 트리플루오로아세트산 염을 분취용 TLC (6:3:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 추가 정제하여 (R)-6-브로모-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실산 (119 mg, 40%)을 무정형 백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, J₄-MeOH) δ, 7.74 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.22-3.00 (m, 5H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H).

[0316] 단계 E: 고리화를 위한 실시예 16의 단계 C의 절차 및 히드로클로라이드 염 형성을 위한 일반적인 절차 GP-I에 따라, (R)-6-브로모-3-((퀴누클리딘-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실산을 무정형 백색 고형물로서 (R)-4-브로모-7-(퀴누클리딘-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (42 mg, 38%)로서 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, J₄-MeOH) δ 7.86 (d, J= 1.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.33-5.17 (m, 2H), 4.71 (t, J= 9.5 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 3H), 3.48-3.30 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 362 (M+H)⁺; HPLC >99.0% (AUC), t_R 10.25 min.

[0317] 실시예 22 - 7-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일))-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



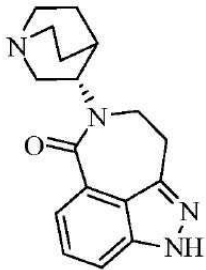
[0318]
[0319] 단계 A: 일반적인 절차 GP-F에 따라, 엔도-9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-아민 디히드로클로라이드 및

메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 메틸 1-메틸-3-[(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 5H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 3H), 1.23-1.06 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 357 (M+H).

[0320] 단계 B: 일반적인 절차 GP-G에 따라, 메틸 1-메틸-3-[(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 1-메틸-3-[(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI) m/z 343 (M+H).

[0321] 단계 C: 일반적인 절차 GP-H에 따라, 리튬 1-메틸-3-[(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일아미노)메틸]-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 7-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일))-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온으로 전환했고, 이를 일반적인 절차 GP-I에 따라 염산으로 즉시 처리하여 1-(엔도-N-(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일))-2-메틸-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염을 얻었다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.84-3.76 (m, 0.2H), 3.75-3.66 (m, 1.8H), 2.97 (d, $J=4.8$ Hz, 0.2H), 2.84 (d, $J=6.8$ Hz, 2.8H), 2.33-2.22 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.72-1.38 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 325 (M+H); HPLC 98.9% (AUC), t_R 13.55 min.

[0322] 실시예 23 - (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노 [5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0323] 단계 A: 실시예 2의 절차에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 벤질 브로마이드를 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (3.75 g, 48%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 267 (M+H).

[0325] 단계 B: 일반적인 절차 GP-J에 따라, 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (3.75 g, 12.76 mmol)을 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (2.79 g, 71%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 309 (M+H).

[0326] 단계 C: 일반적인 절차 GP-K에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (531 mg, 2.67 mmol) 및 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.37 g, 4.45 mmol)를 핑크색 고형물로서 (S)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (520 mg, 46%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J=7.0, 0.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 5H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 419 (M+H)

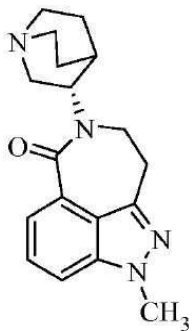
[0327] 단계 D: 일반적인 절차 GP-L에 따라, (S)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (520 mg, 1.24 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (129 mg, 3.07 mmol)를 리튬 (S)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (509 mg, quant, 수율)로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 405 (M+H).

[0328] 단계 E: DMF (25 mL) 중 상기 단계 D로부터의 조(crude) 리튬 (S)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (509 mg, 1.24 mmol) 의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.22 mL, 7.44 mmol) 을 0°C에서 첨가했다. 상기 반응물에 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P) (에틸 아세테이트 중 50%, 3.94 g, 6.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수 (25 mL), 및 중탄산나트륨 (25 mL)의 포화 수용액으로 처리했다. 화합물을 디클로로메탄 (4×100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 90:9:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (S)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온 (316 mg, 66%)을 백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.95 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.119-7.15 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.85-4.68 (1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35-2.90 (m, 7H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 387 (M+H).

[0329] 단계 F: 일반적인 절차 GP-U에 따라, (S)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온을 (S)-1-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온으로 전환했다: MS (ESI+) m/z 297 (M+H).

[0330] 단계 G: 일반적인 절차 GP-N에 따라, (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온을 (S)-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 13.08 (bs, 1H), 10.36 (bs (1H), 7.78 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.10-3.35 (m, 5H), 3.30-3.05 (m, 5H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H): MS (ESI+) m/z 297 (M+H); HPLC >99.0% (AUC), t_R 10.99 min.

[0331] 실시예 24 - (S)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0332]

[0333] 단계 A: 일반적인 절차 GP-J에 따라, 메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1)을 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.90 (dd, J= 7.3 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

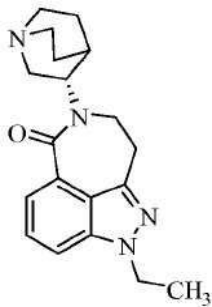
[0334] 단계 B: 일반적인 절차 GP-K에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 황색 고형물로서 (S)-메틸 1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (723 mg, 64%)로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-J₆) δ 9.65 (bs, 1H), 7.83 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.43 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 343 (M+H).

[0335] 단계 C: 일반적인 절차 GP-L에 따라, (S)-메틸 1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 329 (M+H).

[0336] 단계 D: 일반적인 절차 GP-M에 따라, 리튬 (S)-1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 7.85 (m, 2H), 7.55 (t, J= 7.3 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89-3.60, 3.55 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H).

[0337] 단계 E: 일반적인 절차 GP-N에 따라, (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온을 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 10.54 (bs, 1H), 7.84 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98-3.39 (m 5H), 3.30 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.51-2.34 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 8.32 min.

[0338] 실시예 25 - (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0339] 단계 A: 일반적인 절차 GP-J에 따라, 메틸 3-포르밀-1-에틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 메틸 1-에틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.46 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.57 (t, 3H).

[0341] 단계 B: 일반적인 절차 GP-K에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 1-에틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.81 (m,1H), 1.67 (m, 1H), 1.43 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 357 (M+H).

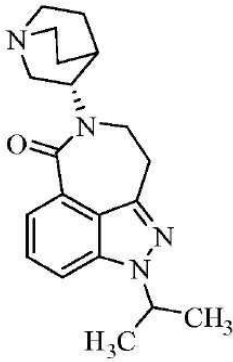
[0342] 단계 C: 일반적인 절차 GP-L에 따라, (S)-메틸 1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.35 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 1.81-1.49 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.14 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 342 (M+H).

[0343] 단계 D: 일반적인 절차 GP-M에 따라, 리튬 (S)-1-에틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 7.87 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J=

7.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.45 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89-3.60, 3.55 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.38 (t, J= 7.2 Hz, 3H); (MS (ESI+) m/z 325 (M+H)).

[0344] 단계 E: 일반적인 절차 GP-N에 따라, (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온을 (S)-2-에틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- J_6) δ 10.24 (bs, 1H), 7.87 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.45 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89-3.60 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.38 (t, J= 7.2 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 325 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 8.78 min.

[0345] 실시예 26 - (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0346] 단계 A: 일반적인 절차 GP-J에 따라, 메틸 3-포르밀-1-이소프로필-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 메틸 1-이소프로필-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, 6H).

[0348] 단계 B: 일반적인 절차 GP-K에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 1-이소프로필-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-메틸 1-이소프로필-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.50-2.90 (m, 8H), 2.31 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.55 (d, 6H); MS (ESI+) m/z 343 (M+H).

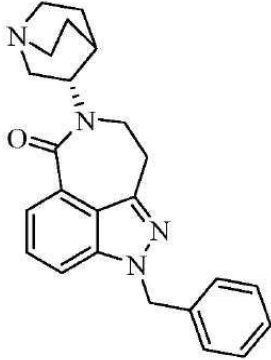
[0349] 단계 C: 일반적인 절차 GP-L에 따라, (S)-메틸 1-이소프로필-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 리튬 (S)-1-이소프로필-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- J_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.37 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.90-2.50 (m, 5H), 1.81-1.49 (m, 4H), 1.50 (d, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.14 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 329 (M+H).

[0350] 단계 D: 일반적인 절차 GP-M에 따라, 리튬 (S)-1-이소프로필-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트를 (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온으로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- J_6) δ 7.84 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.12-3.10 (m, 8H), 2.31 (m, 2H), 2.10-1.78 (m, 5H), 1.48 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 339 (M+H).

[0351] 단계 E: 일반적인 절차 GP-N에 따라, (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-

cd]인다졸-6(7H)-온을 (S)-2-이소프로필-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- J_6) δ 10.39 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.12-3.10 (m, 8H), 2.31 (m, 2H), 2.10-1.78 (m, 5H), 1.48 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 339 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 9.25 min.

[0352] 실시예 27 - (S)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0353]

[0354] 단계 A: 일반적인 절차 GP-E1에 따라, 메틸 3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (B1) 및 벤질 브로마이드를 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (375 g, 48%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 267 (M+H).

[0355] 단계 B: 일반적인 절차 GP-J에 따라, 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (3.75 g, 12.76 mmol)을 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (2.79 g, 71%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 309 (M+H).

[0356] 단계 C: 일반적인 절차 GP-K에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (531 mg, 2.67 mmol) 및 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.37 g, 4.45 mmol)를 핑크색 고형물로서 (S)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (520 mg, 46%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, J = 7.0, 0.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 5H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 419 (M+H).

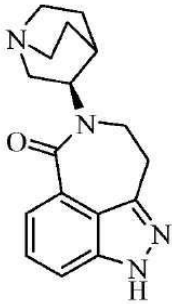
[0357] 단계 D: 일반적인 절차 GP-L에 따라, (S)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (520 mg, 1.24 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (129 mg, 3.07 mmol)를 리튬 (S)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (509 mg, quant. 수율)로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 405 (M+H).

[0358] 단계 E: DMF (25 mL) 중 상기 단계 D로부터의 조(crude) 리튬 (S)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (509 mg, 1.24 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.22 mL, 7.44 mmol)을 0°C에서 첨가했다. 상기 반응물에 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물 (T3P) (에틸 아세테이트 중 50%, 3.94 g, 6.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 염수 (25 mL), 및 중탄산 나트륨 (25 mL)의 포화 수용액으로 처리했다. 화합물을 디클로로메탄 (4×100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축하고, 조(crude) 물질 칼럼 크로마

토그래피 (실리카겔, 90:9:1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (S)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온 (316 mg, 66%)을 백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.95 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.119-7.15 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.85-4.68 (1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35-2.90 (m, 7H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 387 (M+H).

[0359] 단계 F: 일반적인 절차 GP-N에 따라, (S)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온 (75 mg, 0.194 mmol)을 (S)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염 (35 mg, 43%)로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 10.51 (bs, 1H), 7.74 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.93 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.10-3.31 (m, 5H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H); HPLC 98.8% (AUC), t_R 14.22 min.

[0360] 실시예 28 - (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노 [5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0361]

[0362] 단계 A: 일반적인 절차 GP-K에 따라, 실시예 27의 단계 B로부터의 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (0.71 g, 3.56 mmol) 및 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.37 g, 4.45 mmol)을 (R)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.1 g, 59%)로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, J= 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.38 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 3.32-3.16 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 5H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 419 (M+H).

[0363] 단계 B: 일반적인 절차 GP-L에 따라, (R)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.1 mg, 2.63 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (332 mg, 7.89 mmol)를 리튬 (R)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.09 g, quant, 수율)로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.34 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 4H), 2.67-2.50 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.40-1.15 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 405 (M+H).

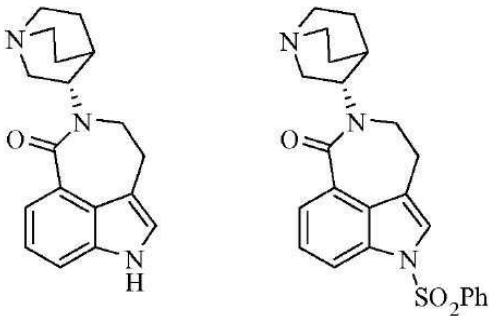
[0364] 단계 C: 실시예 27의 단계 E에 기재된 절차에 따라, (R)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.09 mg, 2.63 mmol)을 담황색 오일로서 (R)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온 (621 mg, 61%)로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.95 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.119-7.15 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.85-4.68 (1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35-2.90 (m, 7H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 387 (M+H).

[0365] 단계 D: 일반적인 절차 GP-U에 따라, (R)-2-벤질-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온을 백색 고형물로서 (R)-1-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-

온 (101 mg, 52%)로 전환했다: MS (ESI+) m/z 297 (M+H).

[0366] 단계 E: 일반적인 절차 GP-N에 따라, (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온을 백색 고형물로서 (R)-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염 (76 mg, 67%)로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 13.08 (bs, 1H), 10.38 (bs (1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20-3.40 (m, 5H), 3.28-3.05 (m, 5H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 297 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 11.02 min.

[0367] 실시예 29 및 30 - (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 및 (S)-6-(페닐설폰닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0368] 단계 A: THF (120 mL) 중 메틸 인돌-4-카르복실레이트 (5.20 g, 29.68 mmol), 알릴 알콜 (2.02 mL, 29.68 mmol), 및 트리에틸 보란 (THF 중 1.0M 용액, 8.90 mL, 8.90 mmol)의 교반 혼합물에 실온에서 질소 분위기하에서 Pd(PPh₃)₄ (1.71 g, 1.48 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열하고, 그 다음 실온으로 냉각했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (200 mL), 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 30 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 3-알릴-1H-인돌-4-카르복실레이트 (5.61 g, 88%)을 담황색 오일로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (bs, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 150 (M+H).

[0370] 단계 B: DMF (50 mL) 중 나트륨 히드라이드 (광유 중 60% 분산물, 0.450 g, 11.24 mmol)의 0°C로 냉각된 서스펜션에 DMF (30 mL) 중 상기 단계 A로부터의 메틸 3-알릴-1H-인돌-4-카르복실레이트 (2.20 g, 10.22 mmol)의 용액을 서서히 첨가했다. 혼합물 0°C에서 질소 분위기하에서 1시간 동안 교반했다. 이에 벤젠설폰닐 클로라이드 (1.30 mL, 10.22 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, 실온으로 점차 따뜻하게하면서 16시간 동안 계속 교반했다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (300 mL)으로 주의하여 급랭시키고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다 (3×300 mL). 조합된 유기 층을 물 (4×100 mL), 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0 내지 30 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 3-알릴-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (3.15 g, 87%)을 담황색 오일로서 얻었고, 이는 정치시 결정화되었다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 356 (M+H).

[0371] 단계 C: 테트라히드로푸란/물 (50 mL)의 3:1 혼합물 중 상기 단계 B로부터의 메틸 3-알릴-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (4.80 g, 13.50 mmol) 및 N-메틸모르폴린-N-옥사이드 (2.82 g, 24.31 mmol)의 0°C로 냉각된 용액에 OsO₄ (물 중 4 wt%, 5.0 mL, 54.0 mmol)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 그 다음, Na₂S₂O₅ (200 mL)의 포화 수용액으로 희석했다. 테트라히드로푸란을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (200 mL) 사이에서 분할했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 잔류물

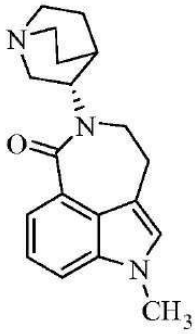
을 테트라히드로푸란:물 (50 mL)의 3:1 혼합물에 용해시키고, 이에 나트륨 페리오데이트 (11.55 g, 54.0 mmol)을 첨가했다. 혼합물 실온에서 추가 24시간 동안 교반했다. 테트라히드로푸란을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (200 mL) 사이에서 분할했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축하여 메틸 3-(2-옥소에틸)-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (2.50 g, 45%)을 조(crude) 황색 오일로서 얻었고, 이를 정제없이 직접 만들었다.

[0372] 단계 D: 디클로로메탄 (20 mL) 중 1% 아세트산 중 상기 단계 C 의 (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (202 mg, 1.01 mmol) 및 메틸 3-(2-옥소에틸)-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (330 mg, 0.92 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (584 mg, 2.76 mmol)을 첨가하고, 수득한 서스펜션을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 10:1:0.1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (S)-메틸 1-(페닐설폰닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (172 mg, 40%)을 황색 오일로서 얻었다: MS (ESI+) m/z 468 (M+H).

[0373] 단계 E: 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 상기 단계 D로부터의 (S)-메틸 1-(페닐설폰닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (480 mg, 1.02 mmol)의 용액에 물 (3 mL) 중 리튬 히드록시드 모노히드라이드 (129 mg, 3.07 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 감압하에서 농축했다. 잔류물을 진공에서 밤새 건조시켜 조(crude) 리튬 (S)-1-(페닐설폰닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 454 (M+H).

[0374] 단계 F: DMF (10 mL) 중 상기 단계 E로부터의 조(crude) 리튬 (S)-1-(페닐설폰닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (533 mg, 0.37 mmol)의 용액에 HBTU (210 mg, 0.55 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에서 40 °C에서 농축하여, LC-MS에 의해 (S)-6-(페닐설폰닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 및 (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온의 1:1 혼합물을 얻었다. 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 10:1:0.1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 (S)-6-(페닐설폰닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (92 mg) 및 (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (52 mg)을 회백색 고형물로서 얻었다. 이들 물질을 메탄올 (2 mL)에 즉시 용해시키고 염산 (메탄올 중 1.25 M 용액, 1 당량)로 별도로 처리했다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 감압하에서 농축하고, 진공하에서 건조했다. 수득한 고형물을 물 (8 mL)로부터 동결건조하고 아세트니트릴 (1 mL)로 정제하여 (S)-6-(페닐설폰닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 (23.5 mg) 및 (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 (29.1 mg)을 회백색 고형물: (S)-6-(페닐설폰닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 10.31 (bs, 1H), 8.14 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.80-3.31 (m, 5H), 3.19 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.15-1.78 (m, 4H), 1.31 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 436 (M+H); HPLC 98.7% (AUC), t_R 16.42 min. (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 11.18 (bs, 1H), 9.98 (bs, 1H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.10-3.33 (m, 5H), 3.24-2.89 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 296 (M+H); HPLC 97.6% (AUC), t_R 11.75 min.

[0375] 실시예 31 - (S)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0376]

[0377]

단계 A: 실시예 2의 절차에 따라, 메틸 아이오다이드를 벤질 브로마이드 대신에 사용한 것을 제외하고, 메틸 인돌-4-카르복실레이트 (7.0 g, 40.0 mmol)을 메틸 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (6.44 g, 88%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 190 (M+H).

[0378]

단계 B: 일반적인 절차 GP-0에 따라, 메틸 1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (6.40 g, 24.16 mmol)을 메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (5.41 g, 76%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.49, (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 218 (M+H).

[0379]

단계 C: 일반적인 절차 GP-P에 따라, 메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인돌-4-카르복실레이트 (3.0 g, 13.82 mmol)을 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (1.73 g, 54%)로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 232 (M+H).

[0380]

단계 D: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (250 mg, 0.61 mmol) 및 (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드를 (S)-메틸 1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (231 mg, 63%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 342 (M+H).

[0381]

단계 E: 일반적인 절차 GP-R에 따라, (S)-메틸 1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트를 리튬 (S)-1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 328 (M+H).

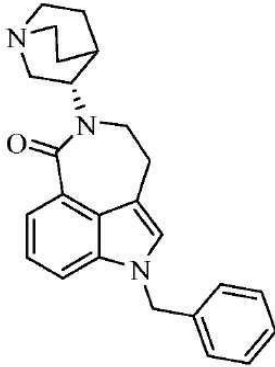
[0382]

단계 F: 일반적인 절차 GP-S에 따라, 리튬 (S)-1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (295 mg, 0.88 mmol)을 (S)-6-메틸-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (161 mg, 59%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.85-4.70 (1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 310 (M+H).

[0383]

단계 G: 일반적인 절차 GP-T에 따라, (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온을 (S)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드록로라이드 염 (68 mg, 38%)로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 3H), 3.15-2.75 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 310 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 13.07 min.

[0384] 실시예 32 - (S)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0385]

[0386] 단계 A: 일반적인 절차 GP-0에 따라, 메틸 1-벤질-1H-인돌-4-카르복실레이트 (A1b)을 메틸 1-벤질-S-포르밀-1H-인돌-카르복실레이트 (12.4 g, 77%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.79, (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 294 (M+H).

[0387] 단계 B: 일반적인 절차 GP-P에 따라, 메틸 1-벤질-3-포르밀-1H-인돌-4-카르복실레이트를 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 308 (M+H).

[0388] 단계 C: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, (S)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 및 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (516 mg, 57%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.40 (m, 5H), 3.38-2.90 (m, 6H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.20-1.65 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 418 (M+H)

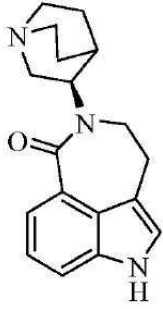
[0389] 단계 D: 일반적인 절차 GP-R에 따라, (S)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 조(crude) 리튬 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 404 (M+H).

[0390] 단계 E: 일반적인 절차 GP-S에 따라, 리튬 (S)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 (S)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온으로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.85-4.70 (IH), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.35 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H).

[0391] 단계 F: 일반적인 절차 GP-T에 따라, (S)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온을 (S)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 (95 mg, 95%)로 전환했다: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (bs, 1H), 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.930 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.10-3.31 (m, 5H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 10.70 min.

[0392] 실시예 33 - (R)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드

드 염의 제조



[0393]

[0394]

단계 A: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, 실시예 32의 단계 B로부터의 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 및 (R)-(-)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드를 (R)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (701 mg, 68%)로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, J= 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J= 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 7H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.55-1.22 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 418 (M+H)

[0395]

단계 B: 일반적인 절차 GP-R에 따라, (R)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (516 mg, 1.24 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (129 mg, 3.07 mmol)를 리튬 (R)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다; MS (ESI+) m/z 404 (M+H).

[0396]

단계 C: 일반적인 절차 GP-S에 따라, 리튬 (R)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (725 mg, 1.24 mmol)을 (R)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (354 mg, 55%)로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.85-4.70 (1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.35 (t, J= 11.0 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H).

[0397]

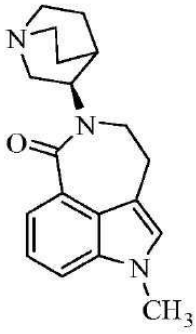
단계 D: 일반적인 절차 GP-U에 따라, (R)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (200 mg, 0.519 mmol)을 (R)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (140 mg, 52%)로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.69 (dd, J= 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J= 7.5, 0.6Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.15-3.50 (m, 3H), 3.20-2.65 (m, 7H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.35 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 296 (M+H).

[0398]

단계 E: 일반적인 절차 GP-T에 따라, 메탄올 (2 mL) 중 (R)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (90 mg, 0.305 mmol)을 (R)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 (100 mg, 66%)로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 11.21 (bs, 1H), 10.34 (bs, 1H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.10-3.33 (m, 5H), 3.28-3.18 (m, 3H), 3.15-2.75 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 296 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 11.94 min.

[0399]

실시예 34 - (R)-2-메틸-7-(퀴누클리딘-3-일)-8,9-디히드로-2H-아제피노[5,4,3-cd]인다졸-6(7H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0400]

[0401]

단계 A: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, 실시예 31의 단계 D로부터의 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (775mg, 3.26 mmol) 및 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로 클로라이드 (812 mg, 4.08 mmol)를 (R)-메틸 1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (510 mg, 68%)로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J=7.0, 0.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 7H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 342 (M+H)

[0402]

단계 B: 일반적인 절차 GP-R에 따라, (R)-메틸 1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.46 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (129 mg, 3.07 mmol)를 리튬 (R)-1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: MS (ESI+) m/z 328 (M+H).

[0403]

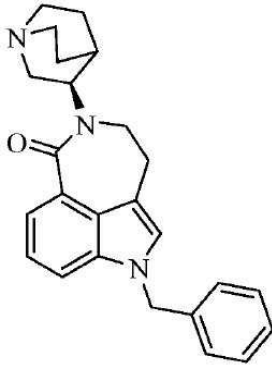
단계 C: 일반적인 절차 GP-S에 따라, 리튬 (R)-1-메틸-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (746 mg, 1.46 mmol)을 (R)-6-메틸-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (309 mg, 68%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.85-4.70 (1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 310 (M+H)

[0404]

단계 D: 일반적인 절차 GP-T에 따라, (R)-6-메틸-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (309 mg, 1.0 mmol) 및 HCl을 (R)-6-메틸-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 (240 mg, 69%)로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (bs, 1H), 7.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.45 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 3H), 3.15-2.75 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 310 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 9.05 min.

[0405]

실시예 35 - (R)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0406]

[0407]

단계 A: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, 실시예 32의 단계 B로부터의 메틸 1-벤질-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 및 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드를 (R)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (701 mg, 68%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 7H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.55-1.22 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 418 (M+H)

[0408]

단계 B: 일반적인 절차 GP-R에 따라, (R)-메틸 1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (516 mg, 1.24 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (129 mg, 3.07 mmol)를 리튬 (R)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다; MS (ESI+) m/z 404 (M+H).

[0409]

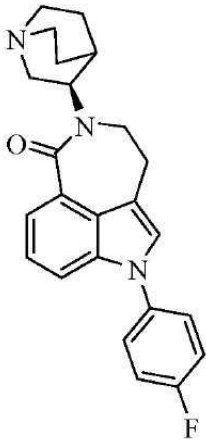
단계 C: 일반적인 절차 GP-S에 따라, 리튬 (R)-1-벤질-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (725 mg, 1.24 mmol)을 (R)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (354 mg, 55%)로 전환했다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.85-4.70 (1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.35 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.15-2.90 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H).

[0410]

단계 D: 일반적인 절차 GP-T에 따라, (R)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (100 mg, 0.259 mmol)을 (R)-6-벤질-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cj]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염 (68 mg, 89%)로 전환했다: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.930 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.10-3.31 (m, 5H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_r 10.73 min.

[0411]

실시예 36 - (R)-6-(4-플루오로페닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0412]

[0413] 단계 A: 밀봉 튜브에 있는, DMSO (25 mL) 및 1,4-디옥산 (25 mL) 중 메틸 1H-인돌-4-카르복실레이트 (3.0 g, 17.1 mmol)의 용액에 인산칼륨 (7.3 g, 34.3 mmol), 디메틸에틸렌디아민 (1.0 mL, 9.1 mmol), L-프롤린 (1.1 g, 9.1 mmol), 1-브로모-4-플루오로벤젠 (1.3 mL, 11.42 mmol), 및 구리 아이오다이드 (1.1 g, 5.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 아르곤 가스로 퍼지하고; 튜브를 밀봉하고, 110°C에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 (100 mL)로 세정하고, 수성 혼합물을 디클로로메탄 (3×150 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0% 내지 50% 디클로로메탄)로 정제하여 메틸 1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (2.1 g, 68%)을 백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.87-7.82 (m, 2H), 7.75 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J= 3.0, 0.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 270 [M+H]⁺.

[0414] 단계 B: 일반적인 절차 GP-O에 따라, 메틸 1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-포르밀-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.42 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0415] 단계 C: 일반적인 절차 GP-P에 따라, 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-포르밀-1H-인돌-4-카르복실레이트를 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 7.73-7.26 (m, 8H), 4.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0416] 단계 D: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, 1,4-디옥산을 용매로서 사용하는 것을 제외하고, 메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 및 (R)-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드를 (R)-메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.65-7.58 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.24 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.17-2.63 (m, 8H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 422 [M+H]⁺.

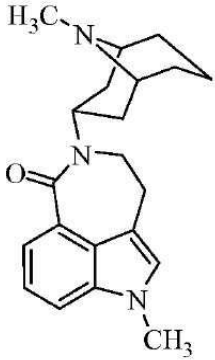
[0417] 단계 E: 일반적인 절차 GP-R에 따라, (R)-메틸 1-(4-플루오로페닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 조(crude) 리튬 (R)-1-(4-플루오로페닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 406 [산, M+H]⁺.

[0418] 단계 F: 실시예 16의 단계 C에 따라, 리튬 (R)-1-(4-플루오로페닐)-3-(2-(퀴누클리딘-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 (R)-6-(4-플루오로페닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (5.5 mg, 10%)로 전환했다.

[0419] 단계 G: 일반적인 절차 GP-T에 따라, (R)-6-(4-플루오로페닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온을 (R)-6-(4-플루오로페닐)-2-(퀴누클리딘-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (500 MHz, J₄-MeOH) δ 7.90 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 4.25-3.55 (m, 6H),

3.54-3.05 (m, 6H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 390 [M+H]⁺; HPLC 97.2% (AUC), t_R 10.22 min.

[0420] 실시예 37 - 엔도-6-메틸-2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0421]

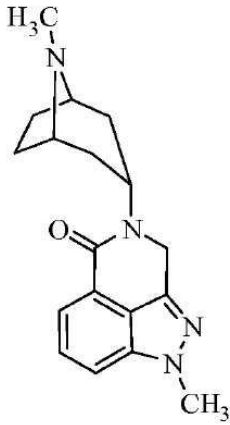
[0422] 단계 A: 일반적인 절차 GP-Q에 따라, 1,4-디옥산을 용매로서 사용하는 것을 제외하고, 실시예 31의 단계 D로부터의 메틸 1-메틸-3-(2-옥소에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트 (775mg, 3.26 mmol) 및 엔도-9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-아민을 엔도-메틸-메틸-3-(2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 370[M+H]⁺.

[0423] 단계 B: 일반적인 절차 GP-R에 따라, 엔도-메틸 1-메틸-3-(2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 조(crude) 리튬 엔도-1-메틸-3-(2-(9-메틸-9-아자바이시클로 [3.3.1]노난-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트로 전환했다: MS (ESI+) m/z 356 [산, M+H]⁺.

[0424] 단계 C: 실시예 16의 단계 C에 기재된 절차에 따라, 리튬 (endo)-1-메틸-3-(2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일아미노)에틸)-1H-인돌-4-카르복실레이트를 엔도-6-메틸-2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온 (5.5 mg, 10%)로 전환했다.

[0425] 단계 D: 일반적인 절차 GP-T에 따라, 엔도-6-메틸-2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온을 엔도-6-메틸-2-(9-메틸-9-아자바이시클로[3.3.1]노난-3-일)-2,3,4,6-테트라히드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-1-온, 히드로클로라이드 염으로 전환했다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 7.77 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.34-5.31 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 5H), 3.47-2.63 (m, 7H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.19-1.80 (m, 5H), 1.79-1.51 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 338 [M+H]⁺; HPLC >99% (AUC), t_R 13.61 min.

[0426] 실시예 38 - 엔도-2-메틸-7-(8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염의 제조



[0427]

[0428]

단계 A: 나트륨 히드라이드 (60%) (0.19 g)을 8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 디히드로클로라이드의 용액에 나누어서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에, 디클로로메탄 (50 mL) 중 1% 아세트산 중 실시예 6 의 단계 A로부터의 메틸 3-포르밀-1-메틸-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.41 g, 1.9 mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반했다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (1.2 g, 5.6 mmol)을 첨가하고, 수득한 서스펜션을 16시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조(crude) 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 10:1:0.1 디클로로메탄/메탄올/농축 수산화암모늄)로 정제하여 메틸 1-메틸-3-((8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.54 g, 100%)을 황색 오일로서 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.74-1.62 (m, 4H); LC/MS (ESI+) m/z 343 (M+H).

[0429]

단계 B: THF (5 mL) 중 상기 단계 A로부터의 메틸 1-메틸-3-((8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (0.54g, 1.6 mmol)의 용액에 물 (5 mL) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (1.6 g, 38 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 가열하고, 그 다음 감압하에서 농축했다. 잔류물을 진공에서 밤새 건조시켜 조(crude) 리튬 1-메틸-3-((8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.54 g)를 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다: LC/MS (ESI+) m/z 329 (M+H).

[0430]

단계 C: N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 조(crude) 리튬 1-메틸-3-((8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일아미노)메틸)-1H-인다졸-4-카르복실레이트 (1.5 g) 및 HBTU (1.2 g, 3.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 반응물을 감압하에서 농축하고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물 사이에서 분할했다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 조합된 유기 층을 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축했다. 조(crude) 혼합물을 메탄올에 용해시키고, 디에틸에테르를 사용하여 침전시켰다. 침전물을 여과하고, 감압하에서 건조하여 2-메틸-7-(8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온 (36 mg)을 얻었다. 이 물질을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 과량 염산 (메탄올 중 1.25 M 용액)으로 처리했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 감압하에서 농축하고, 진공하에서 건조하여 2-메틸-7-(8-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-7,8-디히드로피라졸로[3,4,5-데]이소퀴놀린-6(2H)-온, 히드로클로라이드 염 (20 mg, 4%, 2단계에 걸쳐)을 희백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-J₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 5.04-4.93 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.03 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 1.84 (d, J= 10.0 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 311 (M+H); HPLC >99% (AUC), t_R 11.96 min.

[0431]

실시예 39: 인간 5-HT₃ 수용체에 대한 화합물의 친화력

[0432]

다양한 화합물의 인간 5-HT₃ 수용체에 대한 상대적 친화력을 섬광 근접 측정(scintillation proximity assay, SPA) 방식을 이용한, 방사성리간드 결합 분석으로 측정하였다. 시험 화합물을 100% DMSO에 10 mM로 용해시킨 다음, 96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 100% DMSO로 10x 분석 농도로 연속 희석하고, 추가로 분석 완충액을 이

용하여 4x 분석 농도로 희석하였다. 시료를 최종 부피 0.2 mL의 10 nM [9-methyl-³H]BRL-43694 (Perkin Elmer, Waltham, MA), 3 µg의 인간 5-HT₃ 수용체막 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 및 0.5 mg/mL SPA 비드 (WGA PVT, Amersham Biosciences)를 갖는 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA 및 10% DMSO 중에서 배양하였다. 연속하여 50 µL의 각 경쟁 화합물 또는 완충액, SPA 비드, 방사성리간드 및 5-HT₃ 수용체막을 첨가함으로써, PicoPlates-96 (Perkin Elmer, Waltham, MA)의 웰에서 결합 반응을 시작하였다. 누테이터 (Nutator) 믹서 상에서 상온에서 하룻밤 동안 배양한 후, 플레이트를 1,500 rpm에서 15분 동안 원심분리하고나서, 30분 동안 어두운 곳에서 배양하였다. 방사능은 5분 동안 톱카운트(TopCount) 마이클로플레이트 계수기 (Perkin Elmer)에서 계수하였다. 총 결합 대조군은 화학 희석 완충액만을 함유하였고, 비특이적 결합은 30 µM MDL-72222의 존재하에서 결정하였다. 특이적 결합은 총 결합에서 비특이적 결합을 빼서 결정하였다. 모든 실험은 10개 농도의 경쟁 리간드를 이용하여 수행하였고, 매 실행시 대조군으로서 온단세트론을 포함시켰다. IC₅₀ 값은 IDBS사의 XLfit4.1 곡선 피팅 소프트웨어 (XLfit4.1 curve fitting software)를 이용한 특이적 결합 데이터로부터 결정하였다. 억제 상수 (K_i)는 쉹 프루소프 방정식 (Cheng Prusoff equation) ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), 이 때 L은 분석에서의 방사성리간드의 농도이고, K_D는 수용체에 대한 방사성리간드의 친화력이다)으로부터 산출하였다.

[0433] **실시예 40: 재조합 인간 5-HT_{3A} 수용체에서의 효능제 활성**

[0434] A5-HT_{3A} 수용체 서브유닛을 발현하는 인간 배아 신장 (HEK293) 세포를 웰 당 약 1×10^5 세포로 폴리-D-라이신이 코팅되고, 검은 벽과 투명한 바닥이 있는 96 웰 플레이트에 직접 시딩(seeding)하였다. DMEM 성장 배지 (100 µL)에서 48시간 배양한 후, 플루오-4 (Fluo-4) 아세톡시메틸 (acetoxymethyl, AM) 에스테르 (100 µL, 2.5 µM; Molecular Probes)로 배양 (1 시간)하기 전에 HBSS (Hank's balanced salt solution)로 2회 (각각 200 µL) 세척하였다. 세포를 HBSS로 2회 (각각 200 µL) 세척하고, 분석 (25°C)에 앞서 HBSS (100 µL) 중에서 추가로 30분 동안 배양하였다. [Ca²⁺]_i에서의 변화 (상대적 형광 단위(RFU))는 플렉스스테이션 (Flexstation) (여기 488 nm 및 방출 515 nm; 기록 빈도 3초)을 이용하여 측정하였다. 적어도 80초 동안 기록한 후, 운반체 (HBSS) 또는 약물을 자동으로 웰 (50 µL)에 투여하였다. 기준치는 최초 약물 투여 바로 이전에 5개의 데이터 포인트 (data point)로부터 산출하였고, 최대 반응은 약물 투여 후 240초가 지나 이루어졌다. 모든 실험에서, 시험 약물 투여 후 240초에 무스카린 수용체 효능제 카바콜 (carbacol)(1 mM)을 첨가하였다. 무스카린 수용체는 HEK293 세포에 의해 내생적으로 발현되며, 카바콜은 최대 유효 농도의 5-HT에 의해 도출된 최대 반응과 비슷한 반응을 도출하였다.

[0435] **실시예 41: 생체내 폰 베졸드 자리쉬 (von Bezold-Jarisch) 모델**

[0436] IBD-D에 대한 알로세트론 및 라모세트론 승인에 의해 입증된 바와 같이, 5-HT₃ 수용체 조절제는 인간 GI 장애의 치료에 효능이 있음이 판명되었다. 5-HT₃ 수용체에서의 생체내 활성은 마취된 마우스 (폰 베졸드 자리쉬 반사)에 5-HT 또는 5-HT₃ 선택적 효능제를 투여한 후 관찰된 5-HT₃ 매개 일시적 서맥(bradycardia)을 이용하여 평가될 수 있다. 이는 생체내에서의 5-HT₃ 수용체 기능을 평가하기 위한 잘 정립되고 널리 사용된 모델이다 (King et al., 5- Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists, CRC Press, pp. 74-75 (1993), 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음). 특정 화합물 (표 1)의 마우스에서 생체내 세로토닌 유발 서맥을 억제하는 능력을 평가하였다 (Saxena et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 277:235-252 (1985), 전체 내용이 참고로써 본원에 포함되어 있음). 시험 물질 및 운반체 [2 % 트윈 80]를 24±2 g 체중을 갖는 5마리의 수컷 CD-1(CrI.) 마우스 군에 각각 경구 투여하였다. 10 mL/kg의 투여 용량을 사용하였다. 60분 후, 우레탄 (2250 mg/kg IP, 5-HT 10분 전에 투여됨)-마취 동물에서 5-HT (0.1 mg/kg IV) 유발 서맥이 기록되었다. 시험된 가장 높은 경구 투여량이 보고된다.

[0437] [표 1]. 예시된 화합물의 생물학적 활성

실시예 번호	<i>h5-HT_{3A}</i> K _i (nM)	HEK293 <i>h5-HT_{3A}</i> *	마우스에서 5-HT 유도된 서맥(徐脈)의 억제
4	1		
5	13		
6	1	NR	100% @ 3 mg/kg
7	2		93% @ 3 mg/kg
8	1		97% @ 0.3 mg/kg
9	2		
10	7		
11	5		
12	2	6%	73% @ 1 mg/kg
13	2	6%	
14	2	4%	90% @ 3 mg/kg
15	3	3%	96% @ 3 mg/kg
16	5	35%	87% @ 3 mg/kg
17	5		
18	29	9%	
19	68		
20	57		

[0438]

실시예 번호	<i>h5-HT_{3A}</i> K _i (nM)	HEK293 <i>h5-HT_{3A}</i> *	마우스에서 5-HT 유도된 서맥(徐脈)의 억제
21	1		
22	34		
23	4		
24	2		91% @ 1 mg/kg
25	1		96% @ 1 mg/kg
26	2		94% @ 3 mg/kg
27	2		
28	108		
29	3	17%	94% @ 1 mg/kg
30	25		
31	1	5%	
32	1		
33	49	14%	
34	8	13%	88% @ 3 mg/kg
35	13		
36	10 μM에서의 억제율 49%		
37	267		
38	59		
알로세트론	0.5	NR	95% @ 1 mg/kg
라모세트론	0.06	NR	77% @ 0.1 mg/kg

[0439]

[0440] * 10 μM에서의 % 효능제 반응이 5-HT의 반응으로 정규화되었음 (3 μM에서 5-HT 반응 = 100%); NR = 반응 없음.

- [0441] 본 발명은 상기 실시예에 나타난 화합물에 제한되지 않으며, 본 발명의 범주 내에 속하는 다른 많은 화합물들이 또한 상기 합성 반응식에 나타난 과정을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 방법을 이용하여 추가의 화학식 I의 화합물을 제조하는 것은 화학 분야에서의 당업자에게 명확할 것이다.
- [0442] 본 발명은 특히 일부 구체예에 관하여 상세히 기술하였지만, 본 발명의 범주 내에서 변화 및 변형이 이루어질 수 있는 것으로 당업자에게 이해될 것이다.