

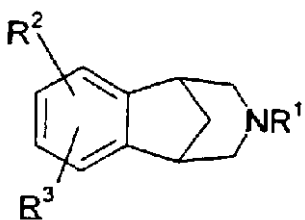
**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

<b>(51) Int. Cl.<sup>7</sup></b> C07D 221/22		<b>(45) 공고일자</b> <b>(11) 등록번호</b> <b>(24) 등록일자</b>	2003년12월01일 10-0408138 2003년11월21일
<b>(21) 출원번호</b>	10-2000-7007379	<b>(65) 공개번호</b>	특2001-0033823
<b>(22) 출원일자</b>	2000년06월30일	<b>(43) 공개일자</b>	2001년04월25일
<b>번역문 제출일자</b>	2000년06월30일		
<b>(86) 국제출원번호</b>	PCT/IB1998/01813		
<b>(86) 국제출원일자</b>	1998년11월13일		
<b>(87) 국제공개번호</b>	WO 1999/35131		
<b>(87) 국제공개일자</b>	1999년07월15일		
<b>(81) 지정국</b>	국내특허: 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 인도네시아, 유고슬라비아, 크로아티아, 짐바브웨, 시에라리온, 감비아 AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨 EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄 EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스 OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비소		
<b>(30) 우선권주장</b>	60/070,245 1997년12월31일 미국(US)		
<b>(73) 특허권자</b>	화이자 프로덕츠 인코포레이티드 미국 000-000 미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드		
<b>(72) 발명자</b>	코에조담와즈워쓰 미국 미국코네티컷주06357니안틱부쉬힐드라이브8 브룩스페이지로안팔머 미국 미국코네티컷주06359노스스토닝턴위아섬로드9		
<b>(74) 대리인</b>	김창세		
<b>(77) 심사청구</b>	심사관: 한형미		
<b>(54) 출원명</b>	<b>아릴 융합된 아자폴리사이클릭 화합물</b>		

**요약**

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이러한 화합물의 합성에서의 중간체, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 신경학적 및 심리학적 장애의 치료에서의 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 n은 명세서에서 정의된 바와 같다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 하기 화학식 I에 의해 더욱 자세히 정의되는 바와 같은 아릴 융합된 아자폴리사이클릭 화합물에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 신경조직의 니코틴성 아세틸콜린 특이적 수용체 부위(neuronal nicotinic acetylcholine specific receptor site)에 결합하고, 콜린성 기능을 조정하는데 유용하다. 이러한 화합물은 궤양성 대장염, 과저성 농피증 및 크론병(Crohn's disease)을 포함하나 이에 한정되지 않는 염증성 장 질환; 과민성 대장 증후군, 연축성 근긴장이상증, 만성통, 급성통, 복강 스프루우(sprue), 파우치티스(pouchitis), 혈관수축, 불안증, 공황 장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 불면증, 시차로 인한 피로, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 인지 기능부전, 고혈압, 병적기아, 식욕부진, 비만증, 심장성 부정맥, 위산 분비과다, 궤양, 크롬친화성세포종, 진행성 근육상 마비; 니코틴(및/또는 담배 제품), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 아편양제제 또는 코카인에 대한 의존증 또는 탐닉으로부터 선택된 화학물질 의존증 및 탐닉; 두통, 뇌졸중, 외상후 뇌손상(TBI), 강박-반응성 질환, 정신병, 헌팅톤 무도병(Huntington's Chorea), 만기의 이상운동증, 운동과다증, 실독증, 정신분열증, 다중경색성 치매, 연령 관련 인지 감퇴, 무-소발작 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머(Alzheimer's) 유형의 노인성 치매(AD), 파킨슨병(Parkinson's disease: PD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 투렛 증후군(Tourette's Syndrome)의 치료에 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물은 인지 감퇴, 및 AD, PD, 뇌졸중, 헌팅톤 무도병 또는 외상후 뇌손상(TBI)과 관련된 우울증을 둘다 치료하기 위하여 항우울제[예를 들면, 트리사이클릭 항우울제 또는 세로토닌 재흡수 억제성 항우울제(SRI)]와 함께 사용될 수 있거나; ALS, 인지 기능부전, 연령 관련 인지 감퇴, AD, PD, 뇌졸중, 헌팅톤 무도병 및 TBI의 치료를 위한 중추 무스카린성 및 니코틴성 수용체 둘다를 자극하기 위하여 무스카린성 작용물질과 함께 사용될 수 있거나; ALS, 인지 기능부전, 연령 관련 인지 감퇴, AD, PD, 뇌졸중, 헌팅톤 무도병 및 TBI의 치료를 위한 콜린성 증대를 최대화하기 위하여 NGF와 같은 항신경성 인자와 함께 사용될 수 있거나; 인지 증진제, 아밀로이드 응집 억제제, 세크레타제 억제제, 타우 키나제 억제제, 신경조직 항염증제 및 에스트로겐-유사 치료제와 같은 AD의 속도를 늦추거나 정지시키는 제제와 함께 사용될 수 있다.

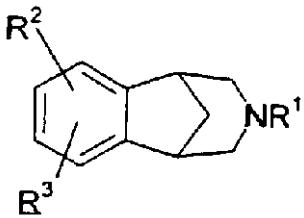
### 배경기술

신경조직의 니코틴성 수용체 부위에 결합하는 다른 화합물은 1997년 11월 4일자로 출원된 미국 특허원 제 08/963,852 호에 언급되어 있다. 상기 특허원은 본원과 함께 통상적으로 소유되어 있고 전체가 본원에 참고로 인용되어 있다.

### 발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 아릴 융합된 아자폴리사이클릭 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

### 화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 비공액 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, 벤질, XC(=O)R<sup>13</sup> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킬닐, 히드록시, 니트로, 아미노, 할로, 시아노, -SO<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬(여기서, q는 0, 1 또는 2이다), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup>, -XC(=O)R<sup>13</sup>, 아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬- 또는 아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-O-(여기서, 아릴은 페닐 및 나프틸로부터 선택된다), 헤테로아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬- 또는 헤테로아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-O-(여기서, 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5 내지 7원 방향족 고리로부터 선택된다), 및 X<sup>2</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 및 X<sup>2</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-[여기서, X<sup>2</sup>는 존재하지 않거나, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노 또는 [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-이고, X<sup>2</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 및 X<sup>2</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-중 (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 잔기는 하나 이상의 탄소 원자를 함유하고, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-잔기중 탄소 원자 1 내지 3개는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 임의로 치환될 수 있으나, 단 임의의 2개의 상기 헤테로 원자는 둘 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어야 하고, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-중 임의의 알킬 잔기는 2 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환될 수 있다]로부터 독립적으로 선택되고, 이때 상기 아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬- 및 헤테로아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-의 각 알킬 잔기의 탄소 원자중 하나는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 임의로 치환될 수 있고, 상기의 각 아릴 및 헤테로아릴 기는 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 2 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도로부터 선택된 할로, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킬닐, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup> 및 -XC(=O)R<sup>13</sup>으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며; 또는

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 포화되거나 불포화될 수 있는 4 내지 7원의 모노사이클릭 또는 10 내지 14원의 비사이클릭 탄소환 고리를 형성하고, 여기서 상기 모노사이클릭 고리중 융합되지 않은 탄소 원자중 1 내지 3개, 및 화학식 I에 나타난 벤조 고리의 일부가 아닌 상기 비사이클릭 고리의 탄소 원자중 1 내지 5개는 질소, 산소 또는 황에 의해 임의로 및 독립적으로 치환될 수 있고, 상기 모노사이클릭

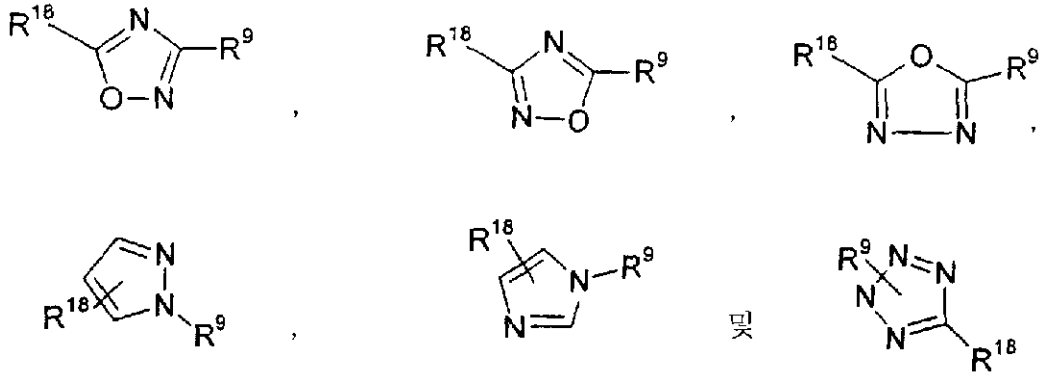
및 비사이클릭 고리는 (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-(여기서, 탄소 원자의 총 수는 6개 이하이고, 임의의 알킬 잔기는 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환될 수 있다), 니트로, 옥소, 시아노, 할로, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킬닐, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup> 및 -XC(=O)R<sup>13</sup>으로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해, 모노사이클릭 고리는 하나 이상, 바람직하게는 0 내지 2개가 치환되고, 비사이클릭 고리는 0 내지 3개가 치환될 수 있고;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>13</sup>은 각각 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 아제티딘, 피페라진, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬피페라진 또는 티오모르폴린 고리, 또는 고리의 황 원자가 설폰사이드 또는 설폰으로 치환된 티오모르폴린 고리를 형성하고;

각각의 X는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌이나;

단, (a) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>중 하나 이상은 수소가 아니어야 하고, (b) R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 둘다 수소인 경우, R<sup>1</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 비공액 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐일 수 없다.

각 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 될 수 있는 헤테로아릴 기의 예는 티에틸, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 테트라졸릴, 이소티아졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴 및 하기 기이다:

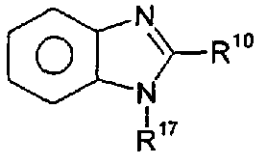


상기 식에서,

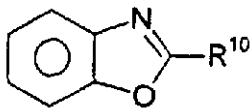
R<sup>9</sup> 및 R<sup>18</sup>중 하나는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고, 다른 하나는 화학식 I의 벤조 고리에 대한 단일 결합이다.

본 발명의 화합물의 예는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 화학식 I의 벤조 고리와 함께 하기 화학식 XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX 및 XXX로 구성된 군에서 선택된 비사이클릭 고리 시스템을 형성하는 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

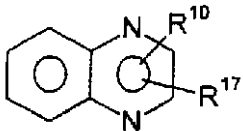
**화학식 XXVI**



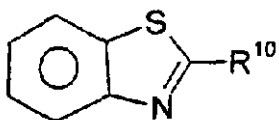
**화학식 XXVII**



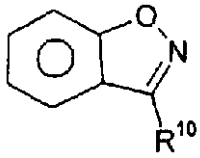
**화학식 XXVIII**



**화학식 XXIX**



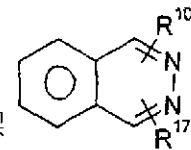
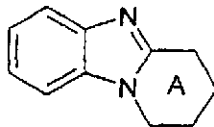
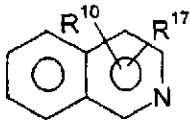
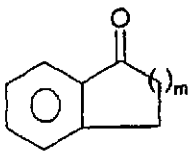
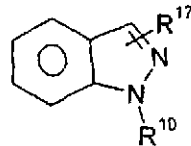
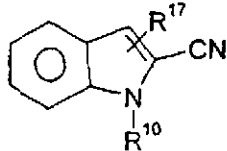
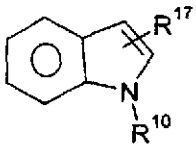
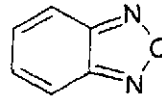
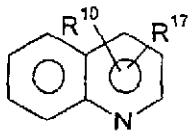
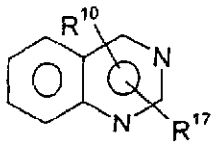
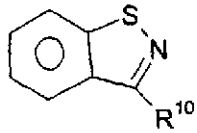
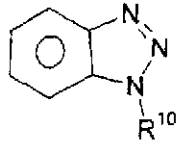
화학식 XXX



상기 식들에서,

$R^{10}$  및  $R^{17}$ 은  $(C_0-C_6)$ 알킬- 및  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $(C_0-C_6)$ 알킬-(여기서, 탄소 원자의 총 수는 6 이하이고 임의의 알킬 잔기는 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환될 수 있다), 니트로, 시아노, 할로, 아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-,  $[(C_1-C_6)알킬]_2$ 아미노-,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^{13}$ ,  $-XC(=O)R^{13}$ , 페닐 및 모노사이클릭 헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은  $R^2$  및  $R^3$ 이 상기 화학식 I의 화합물의 정의에 정의된 바와 같이 정의된다)로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 다른 양태는  $R^2$  및  $R^3$ 이 화학식 I의 벤조 고리와 함께 하기 화학식으로부터 선택된 비사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 형성하는 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



상기 식에서,

$R^{10}$  및  $R^{17}$ 은 상기 정의된 바와 같고,

$m$ 은 0, 1 또는 2이고,

고리 A의 탄소 원자중 하나는 산소 또는  $-N(C_1-C_6)알킬$ 로 임의로 치환될 수 있다.

본 발명의 다른 양태는  $R^2$  및  $R^3$ 이 둘다 산소 원자를 통하여 화학식 I의 벤조 고리에 결합되지 않은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는  $R^2$  및  $R^3$ 이 화학식 I의 벤조 고리와 함께 비사이클릭 또는 트리사이클릭 고리를 형성하지 않는 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는  $R^2$  및  $R^3$ 중 하나 또는 둘다가  $-C(=O)R^{13}$ 이고, 여기서  $R^{13}$ 이  $(C_1-C_6)알킬$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 양태는  $R^2$  및  $R^3$ 중 하나 또는 둘다가  $-C(=O)R^{13}$ 이고, 여기서,  $R^{13}$ 이 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된  $(C_1-C_6)알킬$  또는  $(C_1-C_3)알킬$ 인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 다른 양태는  $R^2$  및  $R^3$ 중 하나가  $CF_3$ , 플루오로, 시아노 또는  $C_2F_5$ -인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는  $R^1$ 이 메틸이 아닌 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

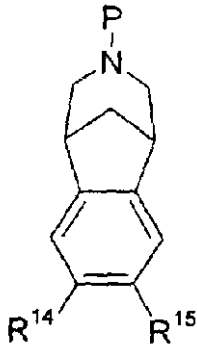
화학식 I의 특정 화합물의 예는 하기와 같다:

6-메틸-5,7-디옥소-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;

6-메틸-5-옥소-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5,7-디메틸-6-옥소-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5,7-디옥소-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5-옥소-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 6-옥소-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 4,5-디플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카보니트릴 하이드로클로라이드;  
 4-에틸닐-5-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5-에틸닐-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카보니트릴 하이드로클로라이드;  
 5-클로로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카보니트릴 하이드로클로라이드;  
 4-에틸닐-5-클로로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5-옥사-7-메틸-6-옥소-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드;  
 4-클로로-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드;  
 5-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-카보니트릴 하이드로클로라이드;  
 4-에틸닐-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드;  
 6-메틸-5-티아-5-디옥사-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 7-디메틸아미노-5-티아-5-디옥사-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,8-트리엔 하이드로클로라이드;  
 6,7-디옥사-5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,9-트리엔 하이드로클로라이드; 및  
 5,8-디메틸-6,7-디옥사-5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,9-트리엔 하이드로클로라이드.

또한, 본 발명은 하기 화학식 I-1의 화합물에 관한 것이다:

**화학식 I-1**



상기 식에서,

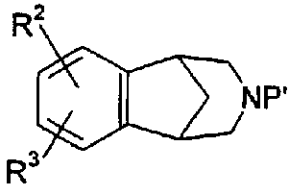
P는 수소, 메틸, COOR<sup>16</sup>[여기서, R<sup>16</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 알릴, 2,2,2-트리클로로에틸 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다], -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(여기서, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 상기 화학식 I에 정의된 바와 같다), -C(=O)H, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 3개의 할로 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 플루오로 또는 클로로 원자에 의해 임의로 치환될 수 있다), 벤질 또는 t-부톡시카보닐(t-Boc)이고;

R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 수소, 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 할로로부터 독립적으로 선택되나, 단, P가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 비공액 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐인 경우 R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 둘다 수소일 수 없다.

이러한 화합물은 화학식 I의 화합물의 합성에서 중간체로서 유용하다.

본 발명은 또한 하기 화학식 I-3의 화합물에 관한 것이다:

**화학식 I-3**



상기 식에서,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 정의된 바와 같고;

P'는 COOR<sup>16</sup>[여기서, R<sup>16</sup>은 알릴, 2,2,2-트리클로로에틸 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다], -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(여기서, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 제 1 항에 정의된 바와 같다), -C(=O)H, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 3개의 할로 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 플루오로 또는 클로로 원자로 임의로 치환될 수 있다), 벤질 또는 t-부톡시카보닐(t-Boc)이다.

다르게 주지되지 않으면, 본원에 사용된 "할로"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

다르게 주지되지 않으면, 본원에 사용된 "알킬"이라는 용어는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬을 포함하고, 분지쇄의 사이클릭 잔기 뿐만 아니라 직쇄의 사이클릭 알킬 잔기를 포함할 수 있다.

본원에 사용된 "알콕시"라는 용어는 "알킬-O-"를 의미하고, 여기서 "알킬"은 상기 정의된 바와 같다.

본원에 사용된 "알킬렌"이라는 용어는 2개의 사용가능한 결합 자리를 갖는 알킬 라디칼(즉, -알킬-)을 의미하고, 여기서 "알킬"은 상기 정의된 바와 같다.

다르게 주지되지 않으면, 본원에 사용된 용어 "하나 이상의 치환기"는 1 내지 사용가능한 결합 자리의 수에 기초하여 가능한 치환기의 최대 수를 나타낸다.

본원에 사용된 "치료"라는 용어는 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 증상, 또는 이러한 증상 또는 장애의 하나 이상의 증후를 전환시키거나, 완화시키거나, 경과를 조절하거나 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 "치료"라는 용어는 치료하는 행위를 의미하고, "치료함"은 상기 바로 정의된 바와 같다.

화학식 1의 화합물은 광학 중심을 가질 수 있으므로 상이한 거울상이성질체 형태로 나타날 수 있다. 본 발명은 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 이러한 화학식 1의 다른 입체이성질체, 뿐만 아니라 라세미체 및 그의 다른 혼합물을 포함한다.

본 발명은 또한 화학식 1의 화합물의 모든 방사선 표지된 형태에 관련된 것이다. 화학식 1의 바람직한 방사선 표지된 화합물은 방사선 표지가 <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I 및 <sup>125</sup>I와 같은 것으로부터 선택되는 것이다. 이러한 방사선 표지된 화합물은 동물 및 인간 둘다에서의 대사 약물동력학 연구 및 결합 검정의 조사 및 진단 도구로서 유용하다.

또한, 본 발명은 니코틴 탐닉을 감소시키거나 담배 사용을 중단하거나 줄이는데 도움을 주는 효과적인 양의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서의 니코틴 탐닉을 감소시키거나 담배 사용을 중단하거나 줄이는데 도움을 주는데 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

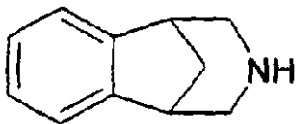
또한, 본 발명은 니코틴 탐닉을 감소시키거나 담배 사용을 중단하거나 줄이는데 도움을 주는 효과적인 양의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 인간을 포함하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 니코틴 탐닉을 감소시키거나 담배 사용을 중단하거나 줄이는데 도움을 주기 위한 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 포유동물에서의 궤양성 대장염, 괴저성 농피증 및 크론병을 포함하나 이에 한정되지 않는 염증성 장 질환; 과민성 대장 증후군, 연속성 근긴장이상증, 만성통, 급성통, 복강 스프루우, 파우치티스, 혈관수축, 불안, 공황 장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 불면증, 시차로 인한 피로, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 인지 기능부전, 고혈압, 병적기아, 식욕부진, 비만증, 심장성 부정맥, 위산 분비과다, 궤양, 크롬친화성세포종, 진행성 근육상 마비; 니코틴(및/또는 담배 제품), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 아편양제제 또는 코카인에 대한 의존증 또는 탐닉으로부터 선택된 화학물질 의존증 및 탐닉; 두통, 뇌졸중, 외상후 뇌손상(TBI), 강박-반응성 질환(OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 만기의 이상운동증, 운동과다증, 실독증, 정신분열증, 다중경색성 치매, 연령 관련 인지 감퇴, 무-소발작 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머 유형의 노인성 치매(AD), 파킨슨병(PD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 투렛 증후군으로부터 선택된 장애 또는 증상을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 장애 또는 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체의 일정량을 포함하는, 포유동물에서의 궤양성 대장염, 괴저성 농피증 및 크론병을 포함하나 이에 한정되지 않는 염증성 장 질환; 과민성 대장 증후군, 연속성 근긴장이상증, 만성통, 급성통, 복강 스프루우, 파우치티스, 혈관수축, 불안, 공황 장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 불면증, 시차로 인한 피로, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 인지 기능부전, 고혈압, 병적기아, 식욕부진, 비만증, 심장성 부정맥, 위산 분비과다, 궤양, 크롬친화성세포종, 진행성 근육상 마비; 니코틴(및/또는 담배 제품), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 아편양제제 또는 코카인에 대한 의존증 또는 탐닉으로부터 선택된 화학물질 의존증 및 탐닉; 두통, 뇌졸중, 외상후 뇌손상(TBI), 강박-반응성 질환(OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 만기의 이상운동증, 운동과다증, 실독증, 정신분열증, 다중경색성 치매, 연령 관련 인지 감퇴, 무-소발작 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머 유형의 노인성 치매(AD), 파킨슨병(PD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 투렛 증후군으로부터 선택된 장애 또는 증상을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 니코틴 탐닉을 감소시키거나 담배 사용을 중단하거나 줄이는데 도움을 주는데 효과적인 양의 하기 화학식 1-2의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서의 니코틴 탐닉을 감소시키거나 담배 사용을 중단하거나 줄이는데 도움을 주는 방법에 관한 것이다:

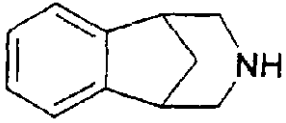
### 화학식 1-2



또한, 본 발명은 궤양성 대장염, 괴저성 농피증 및 크론병을 포함하나 이에 한정되지 않는 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 연속성 근긴장이상증, 만성통, 급성통, 복강 스프루우, 파우치티스, 혈관수축, 불안, 공황 장애, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 불면증, 시차로 인한 피로, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 인지 기능부전, 고혈압, 병적기아, 식욕부진, 비만증, 심장성 부정맥, 위산 분비과다, 궤양, 크롬친화성세포종, 진행성 근육상 마비, 니코틴(및/또는 담배 제품), 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 아편양제제 또는 코카인에 대한 의존증 또는 탐닉을 비롯한 화학물질 의존증 및 탐닉, 두통, 뇌졸중, 외상후 뇌손상(TBI), 강박-반응성 질환(OCD), 정신병, 헌팅톤 무도병, 만기의 이상운동증, 운동과다증, 실독증, 정신분열증, 다중경색성 치매, 연령 관련 인지 감퇴, 무-소발작 간질을 비롯한 간질, 알츠하이머

유형의 노인성 치매(AD), 파킨슨병(PD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD) 및 투렛 증후군으로부터 선택된 장애 또는 증상을 치료하기에 효과적인 양의 화학식 1-2의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서의 상기 장애 또는 증상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다:

화학식 1-2

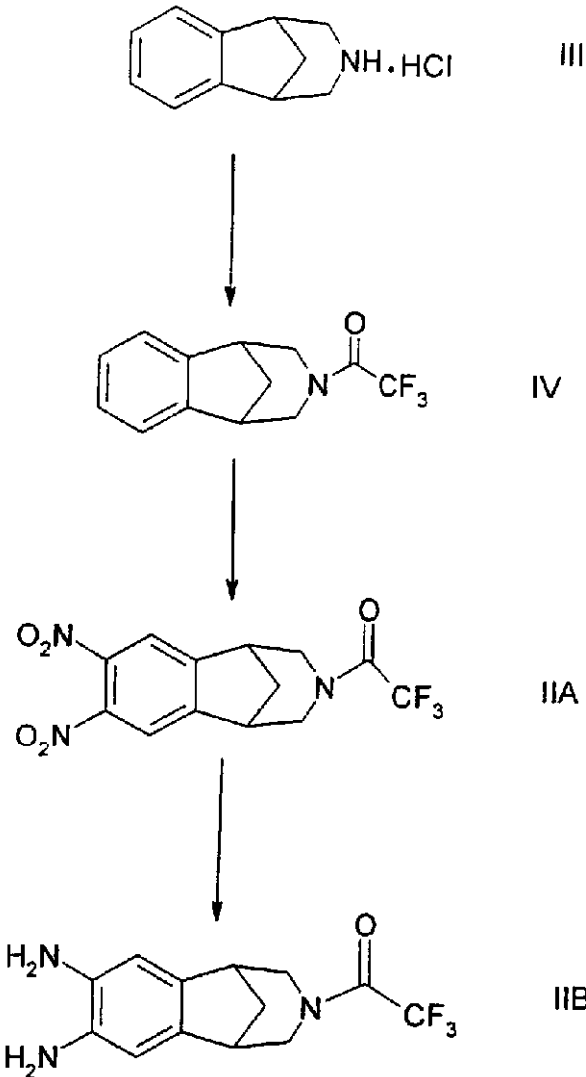


또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염에 관한 것이다. 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 예는 염산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 살리실산, 옥살산, 브롬산, 인산, 메탄설폰산, 타르타르산, 말레이트, 디-p-톨루오일 타르타르산 및 만델산의 염이다.

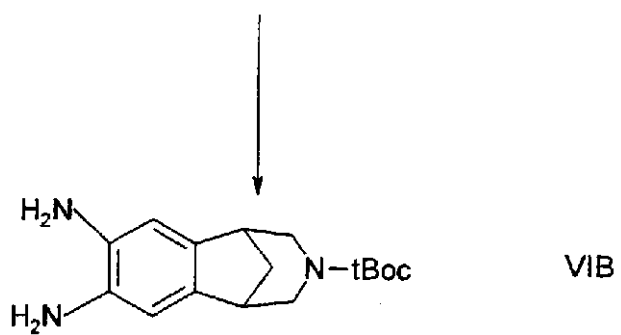
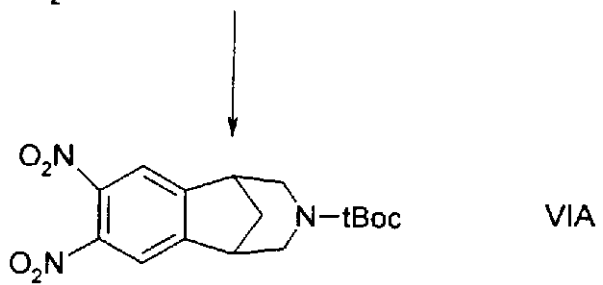
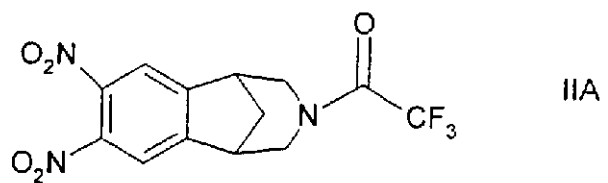
**발명의 상세한 설명**

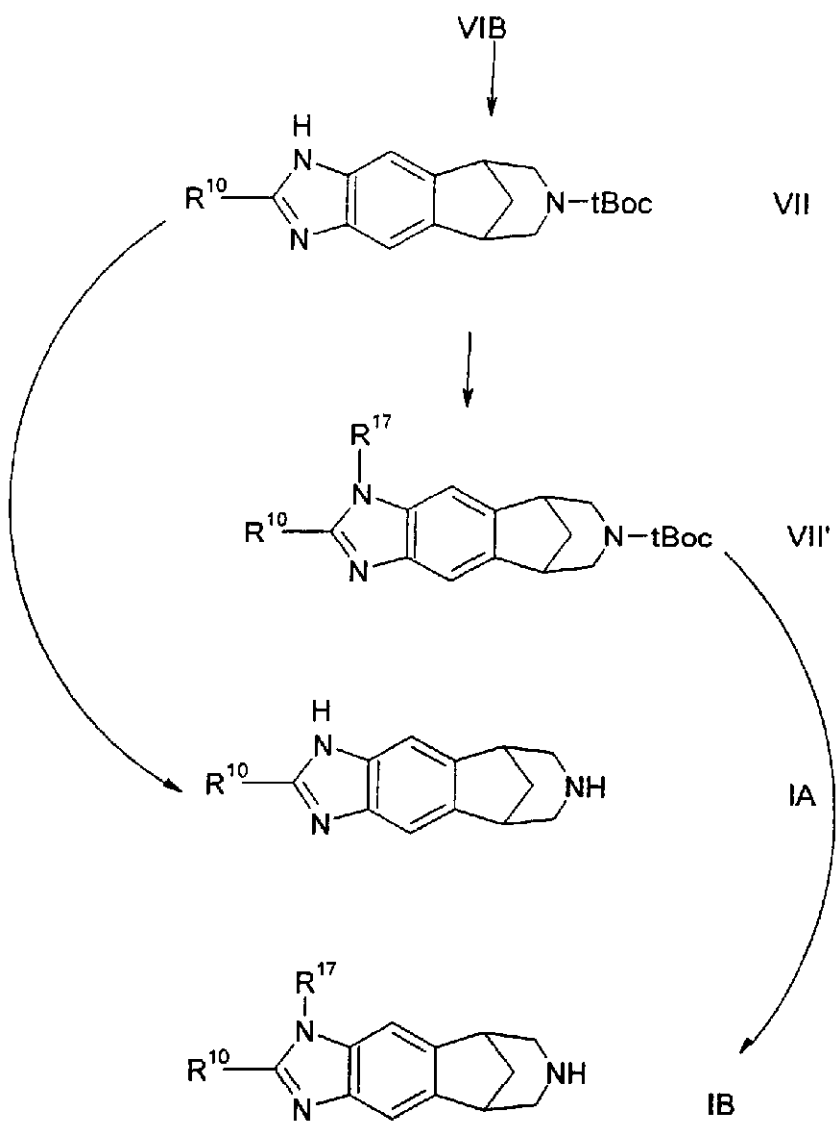
달리 언급되지 않으면, 반응식의 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>18</sup>, m, P, 및 구조상의 화학식 1 및 이어지는 논의는 상기 정의된 바와 같다.

**반응식 1**

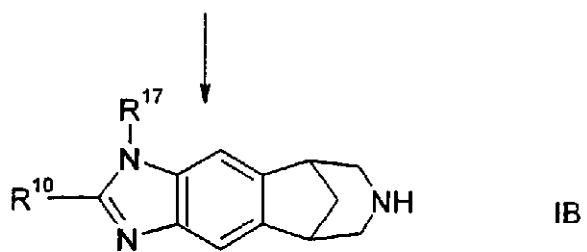
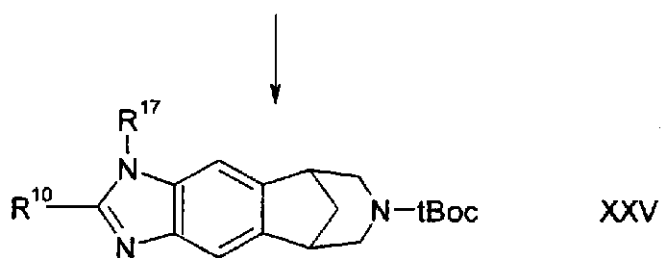
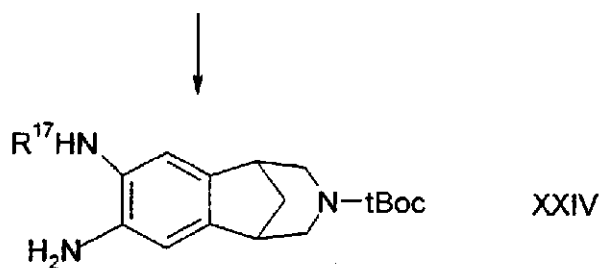
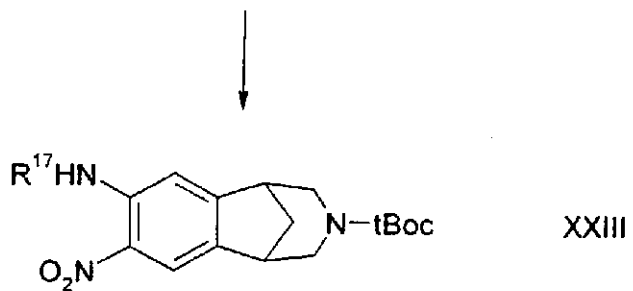
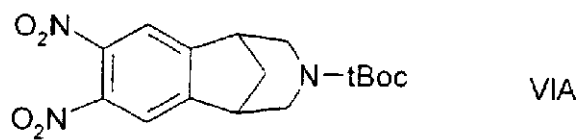


반응식 2A

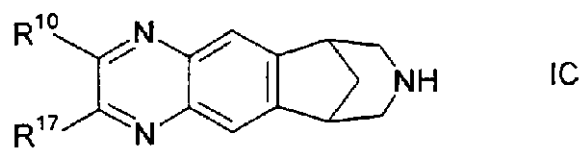
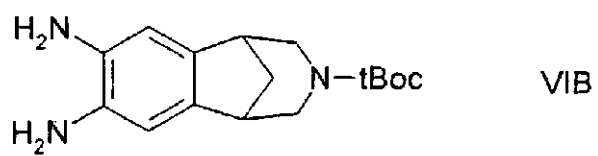




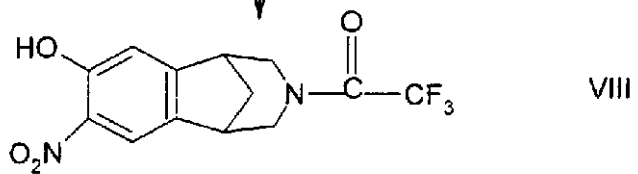
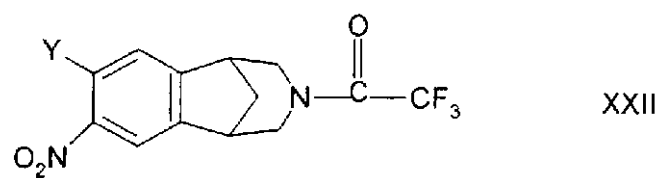
반응식 3



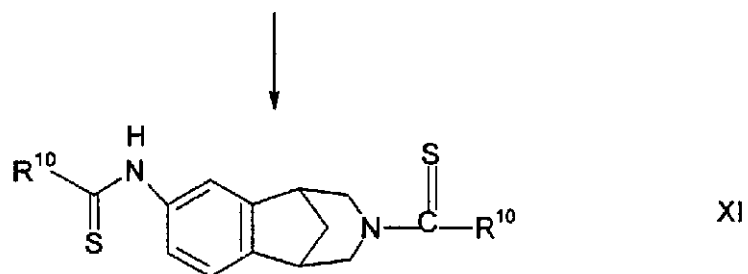
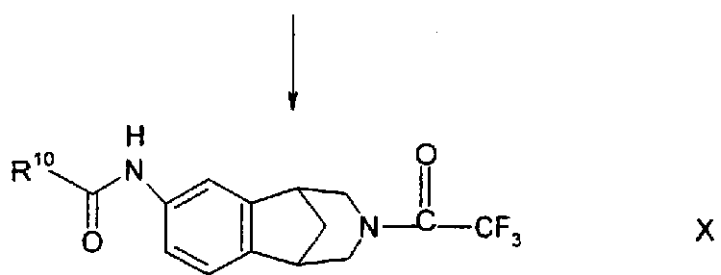
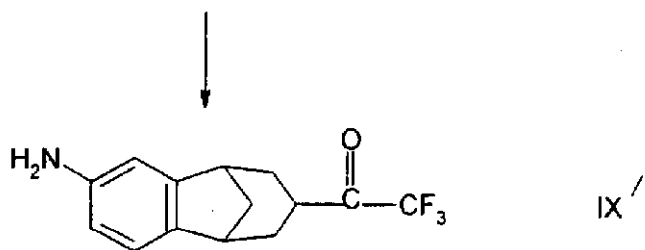
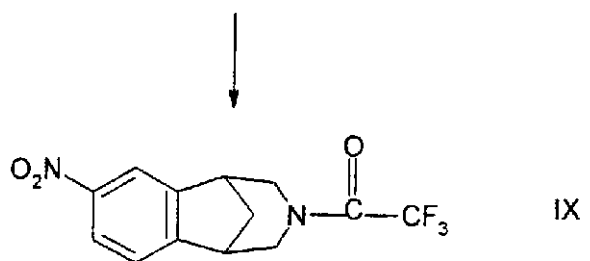
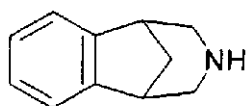
반응식 4



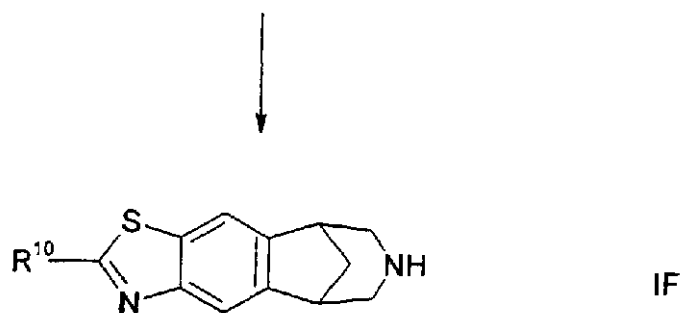
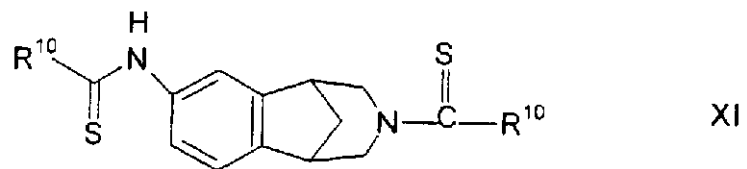
반응식 5



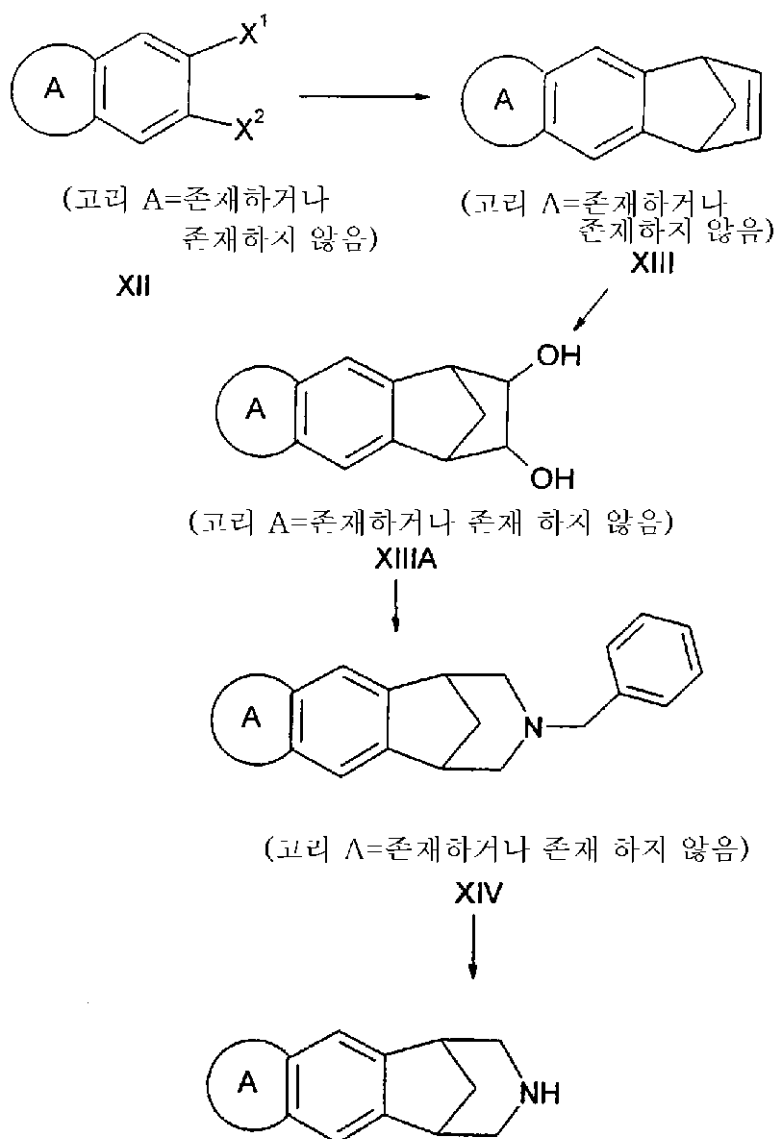
반응식 6A



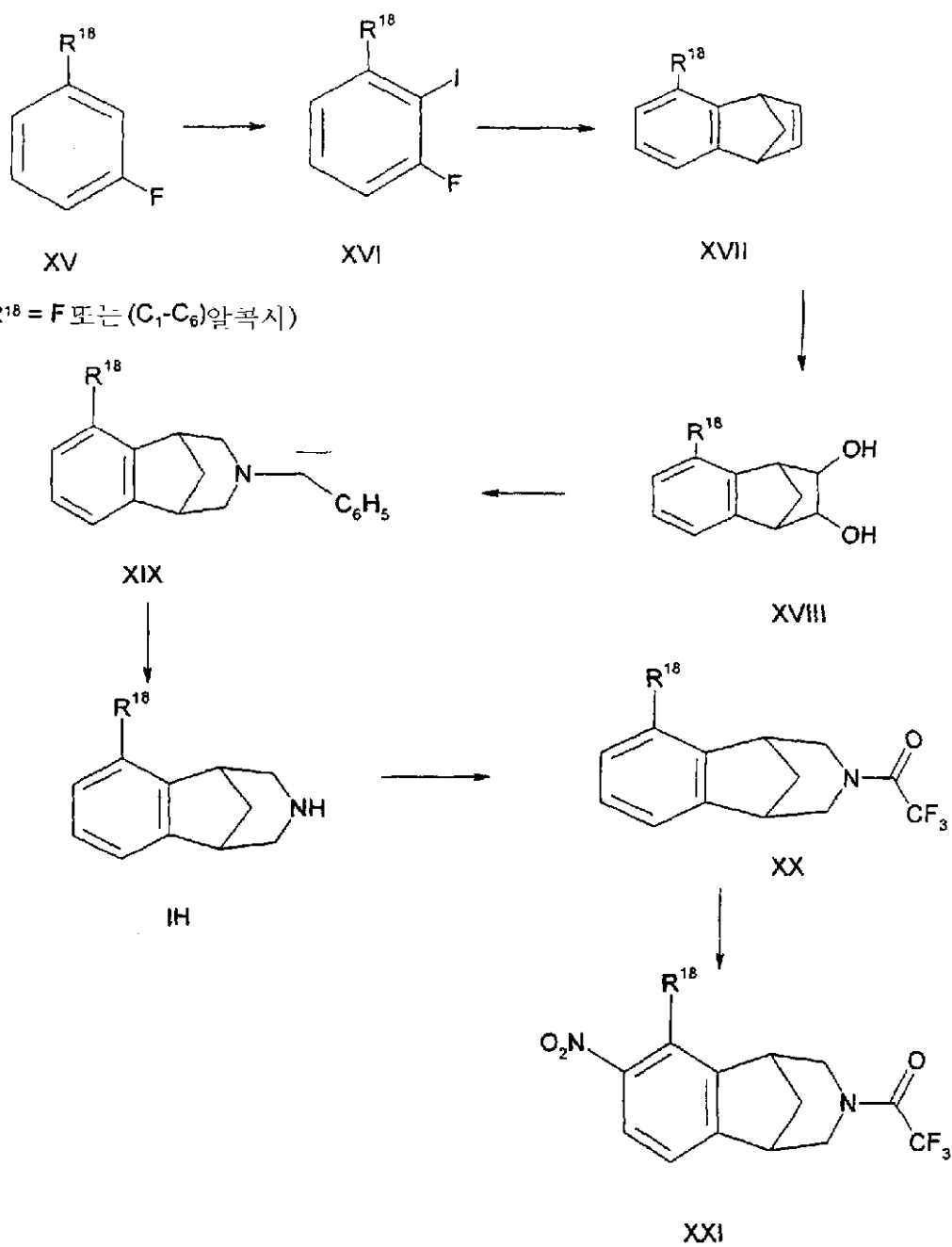
반응식 6B

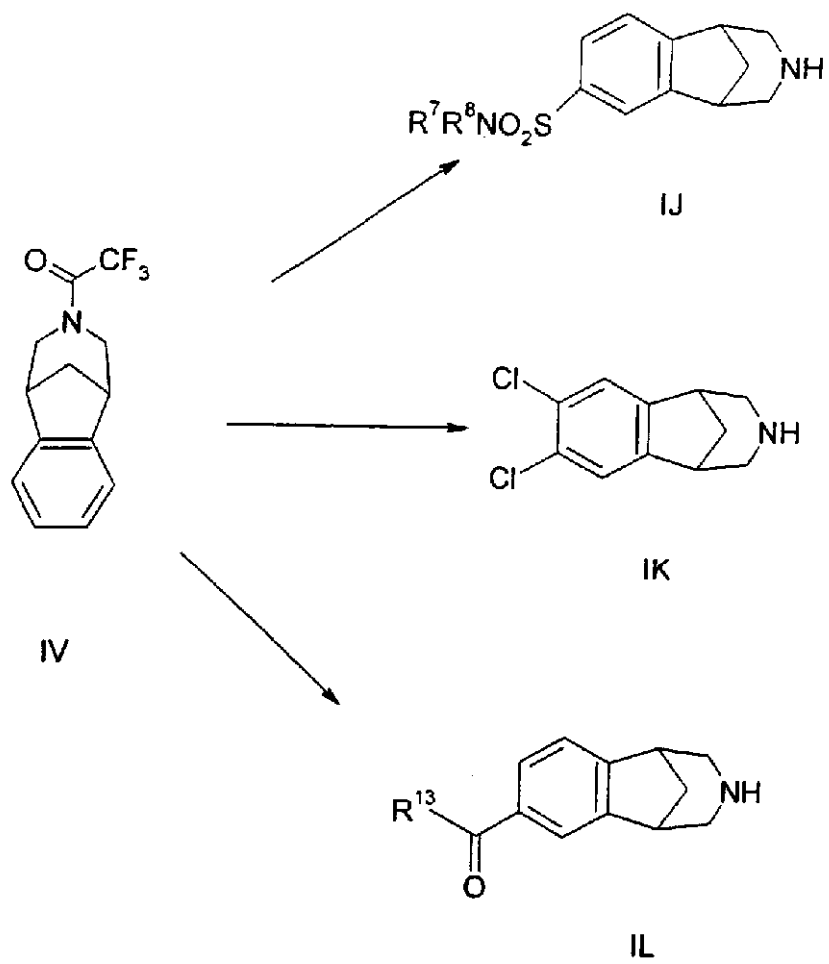


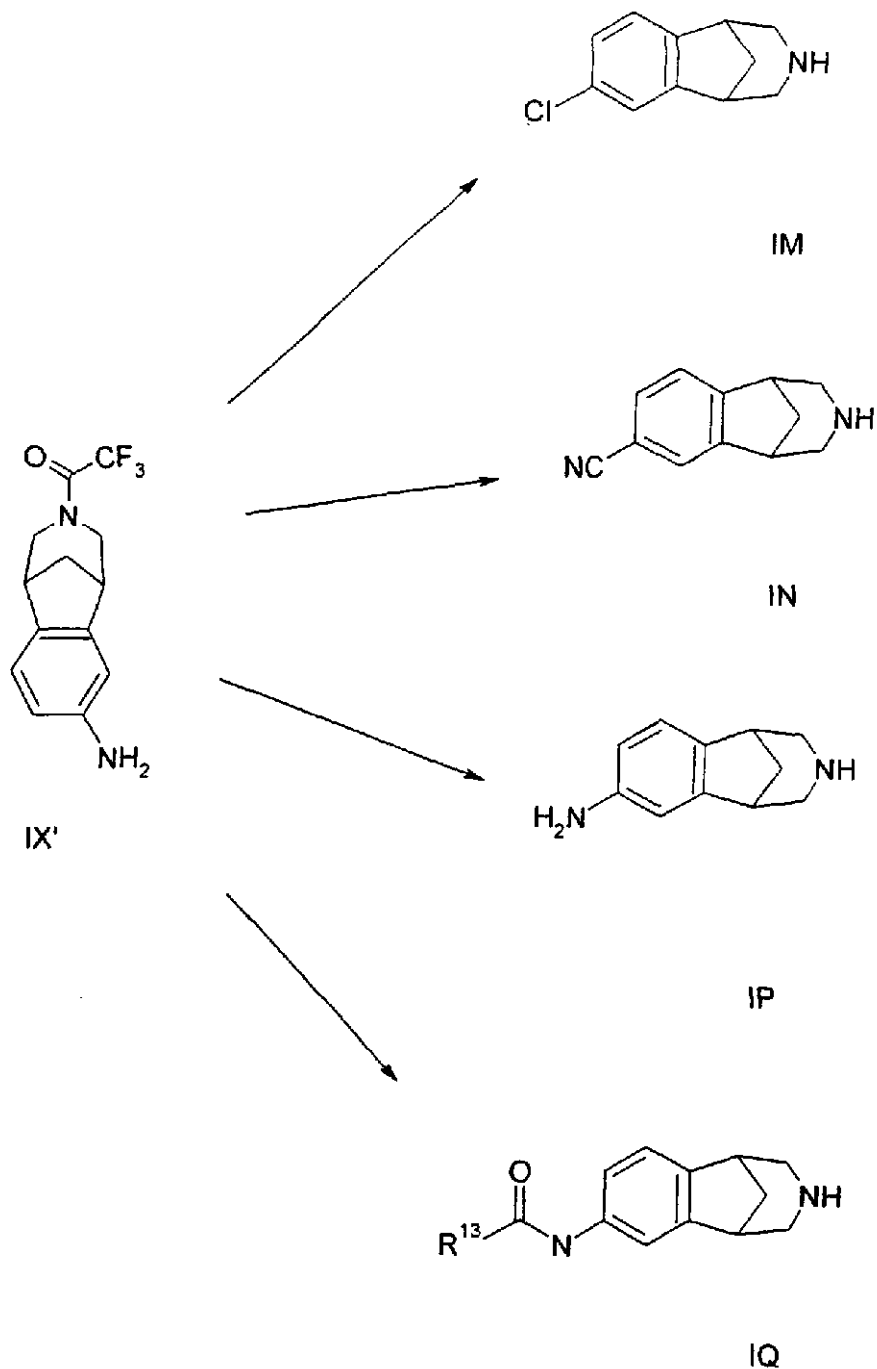
반응식 7



반응식 8







반응식 1 내지 10은 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법을 예시한다.

반응식 1에 있어서, 화학식 III의 출발 물질은 피리딘의 존재하에 트리플루오로아세트산 무수물과 반응하여 화학식 IV의 화합물을 형성한다. 이러한 반응은 전형적으로 약 0°C 내지 약 실온의 온도에서 메틸렌 클로라이드중에서 수행된다.

이어서, 화학식 IV의 화합물은 하기 방법에 의해 화학식 IIA의 디니트로 유도체로 전환된다. 화학식 IV의 화합물을 클로로포름, 디클로로에탄(DCE) 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 염소화된 탄화수소 용매중의 4당량 이상의 트리플루오로메탄설폰산(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OH) 및 2 내지 3당량의 질산의 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 약 5 내지 24시간동안 반응시킨다. 전술한 반응 둘다를 일반적으로 약 -78°C 내지 약 0°C 범위의 온도에서 약 2시간동안 수행하고, 이어서 남은 시간동안 실온으로 가온시킨다.

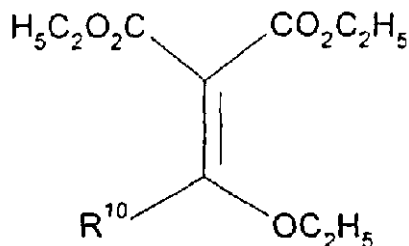
당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 화학식 IIA의 화합물을 환원시켜 화학식 IIB의 화합물을 수득한다. 이러한 환원반응은, 예를 들면 수소, 및 수산화팔라듐과 같은 팔라듐 촉매를 사용하고 약 실온에서 메탄올중에서 반응시켜 수행될 수 있다.

반응식 2에서, 화학식 IIA의 화합물을 우선 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속(또는 암모늄) 수산화물 또는 탄산염과 반응시키고, 이어서 상기 반응으로부터 단리된 생성물을 t-부틸디카보네이트와 반응시킴으로써, 화학식 IIA의 화합물을 트리플루오로아세틸기가 t-Boc 보호기에 의해 치환된 상응하는 화합물(VIA)로 전환시킨다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속(또는 암모늄) 수산화물 또는 탄산염과의 반응은 일반적으로 약 실온 내지 약 70°C, 바람직하게는 약 70°C의 온도에서, 약 1 내지 24시간동안 수성 알콜, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란(THF)에서 수행된다. 상기 반응으로부터 단리되고 탈보호된 아민 또는 상기 아민의 산 부가염과 디-t-부틸디카보네이트의 반응은 약 0°C 내지 약 실온의 온도에서 THF, 디옥산 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 바람직하게 수행된다. 이러한 반응은 염기의 존재하에 수행될 수 있거나 수행되지 않을 수 있다. 반응물이 아민의 염인 경우, 염기를 사용하는 것이 바람직하다. 생성된 화학식 VIA의 화합물은 화학식 IIA의 디니트로

화합물을 상응하는 화학식 IIB의 디아미노 화합물로 전환시키기 위한 상기 기재된 방법을 사용하여 상응하는 화학식 VIB의 디아미노 유도체로 전환될 수 있다.

화학식 VIB의 화합물을 목적하는 화학식 VII의 화합물로 전환시키는 반응은 화학식 VIB의 화합물을 하기 화학식 XXIIA의 화합물과 반응시킴으로써 수행될 수 있다:

### 화학식 XXIIA



상기 식에서,

$R^{10}$ 은 수소, 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, 아릴- ( $C_6-C_3$ )알킬, 또는 헤테로아릴- ( $C_6-C_3$ )알킬 [여기서, 아릴은 페닐 및 나프틸로부터 선택되고, 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 방향족 고리로부터 선택되고, 상기 각각의 아릴 및 헤테로아릴 기는 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다]이다.

이러한 반응을 위하여 바람직한 용매는 에탄올:아세트산의 10:1 혼합물이다. 반응 온도는 약  $40^{\circ}C$  내지 약  $100^{\circ}C$ 의 범위일 수 있다. 바람직하게는 반응 온도는 약  $60^{\circ}C$ 이다. 다른 적절한 용매는 아세트산, 에탄올 및 이소프로판올을 포함한다.

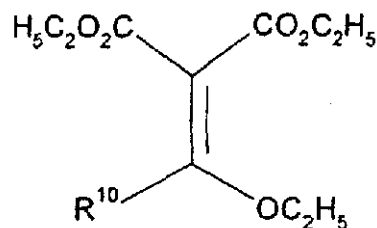
화학식 VIB로부터 화학식 VII 및 의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법은 문헌(Segelstein 등, Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1897)에 기재되어 있다.

화학식 VII의 화합물에서 t-Boc 보호기를 제거하면 상응하는 화학식 IA의 화합물이 수득된다. 보호기는 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제거될 수 있다. 예를 들면, 화학식 VII의 화합물을 에틸 아세테이트중의 염산, 브롬산, 메탄설폰산 또는 트리플루오로아세트산, 바람직하게는 염산과 같은 무수산에 의해, 약  $0^{\circ}C$  내지 약  $100^{\circ}C$ , 바람직하게는 약 실온 내지 약  $70^{\circ}C$ 에서, 약 1 내지 24시간동안 처리할 수 있다.

화학식 VII의 화합물은 이를 알칼리 금속 하이드리드, 수산화물 또는 탄산염과 같은 염기, 바람직하게는 수산화 칼륨의 존재하에, 물, 디메틸설포사이드(DMSO), THF 또는 DMF, 바람직하게는 DMSO 및 물의 혼합물에서 화학식  $R^{17}Z$  [여기서,  $R^{17}$ 은  $R^{10}$ 이 상기 정의된 바와 같이 정의되고, Z는 할로 또는 설포네이트(예를 들면, 클로로, 브로모, 메실레이트 또는 토실레이트)와 같은 이탈기이다]의 화합물과 반응시키고, 이어서 상기 기재된 바와 같이 보호기를 제거함으로써 상응하는 화학식 IB의 화합물로 전환될 수 있다.  $R^{17}Z$ 와의 반응은 일반적으로 약 실온 내지 약  $100^{\circ}C$ , 바람직하게는 약  $50^{\circ}C$ 의 온도에서, 약 5시간동안 수행된다.

반응식 3은 화학식 VIA의 화합물로부터 화학식 IB의 화합물을 제조하는 다른 방법을 예시한다. 이러한 방법은  $R^{17}$ 이 아릴 또는 헤테로아릴 함유 기와 같이 부피가 큰 기인 화학식 IB의 화합물을 제조하는 바람직한 방법이거나, 알킬화 또는 아릴 치환 방법에 의해  $R^{17}$ 이 결합될 수 없는 경우 바람직한 방법이다. 반응식 3에 있어서, 화학식 VIA의 화합물은 THF, DMF 또는 DMSO, 바람직하게는 THF와 같은 극성 용매중에서, 약 실온 내지 약  $100^{\circ}C$ , 바람직하게는 환류 온도에서, 약 4 내지 8시간 동안 화학식  $R^{17}NH_2$ 의 적합한 화합물과 반응된다. 생성된 화학식 XXIII의 화합물은 이어서 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 니트로 기를 아미노 기로 환원시킴으로써 화학식 XXIV의 상응하는 화합물로 전환된다. 이러한 방법은 반응식 1에서 화학식 IIA의 화합물을 화학식 IIB의 화합물로 전환시키기 위하여 상기에 언급되어 있고, 실시예 12B 및 18B에 예시되어 있다. 상응하는 화학식 XXV의 화합물을 형성하기 위한 이미다졸 고리의 폐환 반응을, 화학식 VIB의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 전환시키기 위해 상기 기재된 바와 같이, 상기 반응으로부터 수득된 화학식 XXIV의 화합물을 하기 화학식 XXIIA의 화합물과 반응시킴으로써 달성될 수 있다:

### 화학식 XXIIA



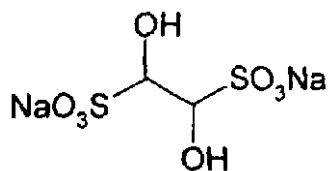
상기 식에서,

$R^{10}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 XXV의 화합물로부터 보호기를 제거하여 상응하는 화학식 IB의 화합물을 수득한다. 이러한 반응은, 예를 들면 상응하는 화학식 VII의 화합물로부터 화학식 IA의 화합물을 형성하기 위하여 상기 기재된 바와 같이, 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

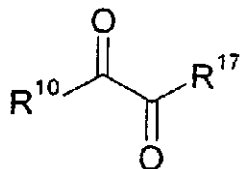
반응식 4는  $R^{10}$  및  $R^{17}$ 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 IC의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 반응식 4에 있어서, 화학식 VIB의 화합물을 약 1 내지 4시간 동안 물, 또는 THF, DMF 또는 DMSO와 같은 다른 극성 용매, 바람직하게는 물 및 THF와 같은 물 혼화성 용매의

혼합물에서 하기 화학식의 화합물(소듐 바이설파이트 에탄 디온 부가 생성물)과 반응시킨다:



반응 온도는 약 40°C 내지 약 100°C의 범위일 수 있고, 바람직하게는 약 환류 온도이다.

다르게는, 화학식 VIB의 화합물을 THF, 물 또는 아세트산과 같은 극성 용매, 바람직하게는 물 및 THF의 혼합물에서 하기 화학식의 화합물과 반응(이중 축합 반응)시킬 수 있다:



이러한 반응은 전형적으로 약 40°C 내지 약 100°C, 바람직하게는 환류 온도에서, 약 2 내지 4시간 동안 수행된다.

이어서, 화학식 IC의 목적하는 퀴놀솔린은 화학식 VII의 화합물을 화학식 IA의 화합물로 전환시키기 위하여 상기 기재된 방법을 사용하여, 상기 반응중 어느 하나에서 형성된 화합물을 탈보호시킴으로써 형성될 수 있다.

반응식 5는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 이들이 결합되어 있는 벤조 고리와 함께 벤조옥사졸 고리 시스템을 형성하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. R<sup>1</sup>이 수소인 이러한 화합물은 화학식 IE로서 반응식 5에 나타난다. 반응식 5에 있어서, Y가 니트로, 할로, 트리플루오로메탄설포네이트 또는 디아조늄 염인 화학식 XXII의 화합물을 디메틸설폭사이드(DMSO), DMF 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 DMSO와 같은 용매에서 아세트산 칼륨 또는 다른 알칼리 또는 알칼리 토금속 카복실레이트와 반응시킨다. 이러한 반응은 일반적으로 약 12 내지 24시간 동안 수행된다. 적합한 반응 온도는 약 70°C 내지 약 140°C의 범위이다. 약 100°C가 바람직하다.

상기 반응은 하기의 절차에 의해 화학식 IE를 갖는 목적하는 화합물로 전환될 수 있는 화학식 VIII의 화합물을 생성시킨다. 우선, 화학식 VIII의 화합물을 메탄올중에, 약 0°C 내지 약 70°C, 바람직하게는 실온에서, 수소 및 수산화 팔라듐과 같은 팔라듐 또는 백금 촉매와의 반응에 의해 환원시켜 상응하는 아미노 유도체를 형성시킨다. 이어서, 이러한 반응 생성물을 데칼린, 클로로벤젠 또는 크실렌과 같은 적합한 불활성 용매에서, 화학식 R<sup>10</sup>COCl의 산 염화물 또는 (R<sup>10</sup>CO)<sub>2</sub>O의 산 무수물, 또는 R<sup>10</sup>C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>과 반응시킨다(여기서, R<sup>10</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다). 크실렌의 혼합물이 바람직하다. 이러한 반응은 전형적으로 약 120 내지 150°C, 바람직하게는 약 140°C의 온도에서 수행된다. R<sup>10</sup>COCl이 반응물로서 사용되는 경우, 화학양론적 양의 트리에틸아민(TEA) 또는 다른 유기 3급 아민 염기 및 촉매량의 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 또는 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(PPTs)를 반응 혼합물에 첨가하는 것이 바람직하다. R<sup>10</sup>C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>이 반응물로서 사용되는 경우, 촉매량의 PPT를 반응 혼합물에 첨가하는 것이 바람직하다.

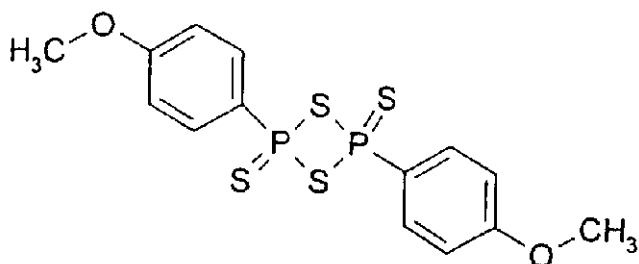
트리플루오로아세틸 질소 보호기를 제거하면 화학식 IE의 목적하는 화합물을 생성하게 된다. 이러한 반응은 당업자에게 잘 알려진 방법, 예를 들면 약 50°C 내지 약 100°C, 바람직하게는 약 70°C에서, 약 2 내지 6시간 동안, 보호된 화합물을 저급 알칸올 및 수성 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속(또는 암모늄) 수산화물 또는 탄산염(예를 들면, 수성 탄산 나트륨)과 반응시키는 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

반응식 6은 R<sup>1</sup>이 수소이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 이들이 결합되어 있는 벤조 고리와 함께 벤조티아졸 고리 시스템을 형성하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 반응식 6에 있어서, 화학식 III의 화합물을 트리플루오로아세트산 무수물과 반응시켜 고리의 질소가 트리플루오로아세틸기에 의해 보호된 상응하는 화합물을 형성하고, 이어서 생성된 질소 보호된 화합물을 2당량의 트리플루오로메탄설포네이트 무수물 및 1당량의 질산과 반응시켜 벤조 고리 위에 단일한 니트로 치환기가 존재하는 상응하는 화학식 IX의 화합물을 형성시킨다. 트리플루오로아세트산과의 반응은 전형적으로 피리딘의 존재하에 수행된다. 상기 반응 둘다는 전형적으로 염소화된 탄화수소 용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드와 같은 반응 불활성 용매중에서, 약 0°C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온의 온도에서 수행된다.

상기 변환은 또한 당업자에게 공지된 다른 질산화 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

니트로기를 아민기로 환원시키는 반응은 화학식 IX'의 화합물을 제공하기 위하여 상기 기재한 바와 같이 수행될 수 있다.

이어서, 화학식 IX'의 화합물을 화학식 R<sup>10</sup>COX 또는 (R<sup>10</sup>CO)<sub>2</sub>O[여기서, X는 할로이고, R<sup>10</sup>은 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이다]의 카복실산 염화물 또는 무수물, 및 피리딘, TEA 또는 다른 삼급 아민 염기와 반응시켜 화학식 X의 화합물을 형성시키고, 이어서 이것을 하기에 나타낸 로웨슨 시약(Lawesson's reagent)과 반응시킴으로써 화학식 XI의 목적하는 화합물로 전환시킬 수 있다:



R<sup>10</sup>COX(여기서, X는 할로이다) 또는 (R<sup>10</sup>CO)<sub>2</sub>O와의 반응은 일반적으로 약 0°C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온의 온도에서 수행된다. 로웨슨 시약과의 반응은 일반적으로 벤젠 또는 톨루엔, 바람직하게는 톨루엔과 같은 불활성 용매하에, 약 실온 내지 약 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 약 환류 온도에서 수행된다.

목적하는 화학식 I의 화합물을 형성하기 위하여 벤조티아졸 고리로의 폐환반응 및 질소 탈보호 반응은 화학식 XI의 화합물을 약 50°C 내지 약 70°C, 바람직하게는 약 60°C의 온도에서 약 1.5시간 동안 포타슘 페리시아나이드 및 물 및 메탄올의 혼합물중의 수산화 나트륨(NaOH/H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH)과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

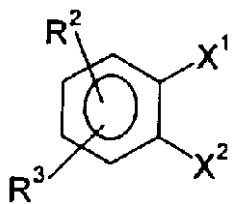
반응식 7은 반응식 1의 과정에 대한 출발 물질로서 사용되는 화학식 III의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물 정의에서 정의된 바와 같이 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 고리(반응식에서 "A"로 표시됨)를 형성하는 화학식 IG의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 반응식 7에 있어서, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>가 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택되는 반면, X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>중 하나 이상이 Br- 또는 I-인 화학식 XII의 화합물은 마그네슘 금속의 존재하에, THF, 디옥산 또는 다른 에테르계 용매중에서, 약 40°C 내지 약 100°C, 바람직하게는 약 환류 온도에서 사이클로펜타디엔과 반응하여 화학식 XIII의 화합물을 형성한다. 생성된 화학식 XIII의 화합물을 약 실온에서 아세톤중에 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(NMO) 및 사산화오소붕과 반응시켜 상응하는 화학식 XIIIa의 화합물을 생성시킨다.

화학식 XIIIa의 화합물을 하기 절차를 사용하여 화학식 XIV의 상응하는 화합물로 전환시킨다. 우선, 화학식 XIIIa의 화합물을 약 0°C 내지 약 실온의 온도에서 염소화된 탄화수소, 바람직하게는 디클로로에탄(DCE) 및 물의 혼합물에서 과요오드산 나트륨과 반응시키거나 염소화된 탄화수소 용매에서 아세트산 납과 반응시켜 디알데히드 또는 글리칼 중간체를 생성시킨다. 이어서, 이러한 반응의 생성물을 약 0°C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온의 온도에서 염소화된 탄화수소 용매하에 벤질아민 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드와 반응시켜 목적하는 화학식 XIV의 화합물을 형성시킨다. 화학식 XIV의 화합물로부터 벤질기를 제거하여 화학식 III(고리 A가 존재하지 않는 경우) 또는 IG(고리 A가 존재하는 경우)의 화합물을 생성시킨다. 이것은 당업자에게 잘 알려진 방법, 예를 들면, 자유 염기를 염산과 같은 1당량의 산과 반응시키고(상응하는 산 부가염을 형성), 이어서 메탄올중 수소 및 수산화 팔라듐과 실온에서 반응시키는 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

상기 및 본원의 전반에 걸쳐 기재된 환원성 아민화 단계에서, 벤질 아민에 대한 대용물, 예를 들면 암모니아, 히드록실아민, 알콕시 아민, 메틸 아민, 알릴 아민, 및 치환된 벤질 아민(예를 들어, 디페닐메틸 아민 및 2- 및 4-알콕시 치환된 벤질 아민)이 사용될 수 있다. 이들은 자유 염기 또는 그의 염, 바람직하게는 그의 아세테이트 염으로서 사용될 수 있고, 각각에 대하여 문헌[T. W. Greene 및 G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1991, John Wiley Sons, New York, NY]에 기재된 방법에 의해 후속적으로 제거될 수 있다.

반응식 7의 방법은 또한 화학식 XII의 출발 물질을 하기 화학식 XII-1의 적합한 화합물로 치환시킴으로써 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 고리를 형성하지 않고 둘다 수소가 아닌 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다:

#### 화학식 XII-1



반응식 8, 9 및 10은 R<sup>1</sup>이 수소이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 상기 정의된 바와 같은 다양하고 상이한 치환기를 나타내지만 고리를 형성하지 않는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다.

반응식 8은 반응식 7에 나타낸 방법의 변형을 나타내고, 이는 벤조 고리가 플루오로 기 또는 알콕시 기(반응식 8에서 R<sup>10</sup>)로 치환된 것을 제외하고 화학식 III과 동일한 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 반응식 8에서 화학 구조 IH로서 나타낸다. 반응식 8에 있어서, 예를 들면, R<sup>10</sup>이 F인 경우 1,3-디플루오로벤젠을 에틸 에테르 또는 THF와 같은 에테르계 용매중 -50°C 미만의 온도에서 알칼리 금속 디알킬아민 또는 알칼리 금속 알킬(또는 아릴)과 같은 강염기와 반응시키고, 이어서 요오드 또는 N-요오도숙신아미드에 의해 급냉시킴으로써 1,3-디플루오로-2-요오도벤젠을 형성시킨다. 이어서, 화합물 1,3-디플루오로-2-요오도벤젠(반응식 8에서의 화학식 XVI)을 화학식 XIII의 화합물을 화학식 IG 또는 III의 화합물로 전환시키기 위하여 상기에 기재되고 반응식 7에 예시된 일련의 반응과 동일한 일련의 반응(반응식 8에서 XVI→XVII→XVIII→XIX→IH로서 나타냄)에 의해 화학식 IH의 화합물로 전환시킨다. 화학식 XVI의 화합물을 화학식 XVII의 화합물로 전환시키는 것은 또한 화학식 XVI의 화합물 및 사이클로펜타디엔의 혼합물을 공업용 에테르 또는 메틸 사이클로헥산과 같은 불활성 탄화수소 용매하에, 약 -20°C 내지 약 실온, 바람직하게는 약 0°C의 온도에서, 알킬 리튬 시약, 바람직하게는 n-부틸 리튬으로 처리함으로써 수행될 수 있다.

이어서, 반응식 1에서 화학식 IV의 화합물을 합성하기 위한 상기 기재된 방법을 사용하여 화학식 IH의 화합물을 상응하는 화학식 XX의 질소 보호된 유도체로 전환시킬 수 있다. 반응식 6에서 화학식 IX의 화합물을 제조하기 위한 상기 기재된 방법을 사용하여 화학식 XX의 화합물을 질산화시키면, 벤조 고리가 플루오로 및 니트로 기 둘다 또는 알콕시 기 및 니트로 기에 의해 치환된 화학식 XXI의 화합물이 생성된다. 화학식 XXI의 화합물은 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>중 하나가 플루오로인 화학식 I의 다양한 화합물을 제조하기 위하여 사용될 수 있고, 이때 당업자에게 잘 알려진 방법, 예를 들면 반응식 10에 예시된 바와 같이 니트로기를 아미노기로 우선 전환시키고, 아미노기를 다양한 다른 치환기로 전환시키고, 이어서 질소 보호기를 제거하는 방법을 사용한다.

화학식 XXI의 화합물은 화학식 XXI의 불소 원자가 화학식 IIA, VIA 및 XXII의 니트로 및 Y 기와 유사하게 반응하여, 화학식 IIA, VIA 및 XXII의 화합물에 대한 상기 기재된 바와 같은 동일한 일련의 반응에 적용될 수 있다는 점에서 화학식 IIA, VIA 및 XXII의 화학식을 갖는 화합물의 위치이성질적 작용의 등가물로서 작용하여, 이러한 반응의 생성물을 제조하기 위한 다른 수단을 제공한다. 마찬가지로, 화학식 XXI(R<sup>10</sup>=알콕시)의 알콕시기는 니트로기의 도입 전후에 히드록실기로 전환될 수 있고, 이어서 상기 기재된 바와 같은 이성질체적인 생성물로 전환될 수 있다. 또한, 이러한 히드록시 유도체의 트리플루오로메탄설포네이트 염은 기재된 바와 같은 Y-기로서 작용할 수 있다.

R<sup>2</sup>가 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴(여기서, 아릴은 화학식 I에 정의된 바와 같다)이고 R<sup>3</sup>이 H 또는 화학식 I의 정의에서 상기 기재된 다른 치환기중 하나인 화학식 I의 화합물은 화학식 XV의 화합물의 불소 원자중 하나를 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴로 각각

치환시킴으로써 상기 기재되고 반응식 8에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 9는 (a)  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가  $R^7R^8NO_2S$ -인 화학식 I의 화합물; (b)  $R^1$  및  $R^2$ 가 둘다 클로로인 화학식 I의 화합물; 및 (c)  $R^1$ 이 수소이고,  $R^2$ 가  $R^{13}C(=O)$ -인 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 이러한 화합물은 반응식 9에 각각 화학식 IJ, IK 및 IL로서 나타낸다.

반응식 9에 있어서, 화학식 IJ의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 약  $0^\circ C$  내지 약 실온의 온도에서 2당량 이상의 할로설폰산, 바람직하게는 클로로설폰산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이렇게 형성된 클로로설폰산 유도체를  $R^7R^8NH$ (여기서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다)의 화학식을 갖는 아민과 반응시킨 후, 질소 보호기를 제거하면 목적하는 화학식 IJ의 화합물을 수득하게 된다.

화학식 IK의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 염소화된 탄화수소 용매중 요오드 트리클로라이드와 반응시킨후, 이어서 질소 보호기를 제거하여 제조될 수 있다. 요오드 트리클로라이드와의 반응은 전형적으로 약  $0^\circ C$  내지 약 실온의 온도에서 수행되고, 바람직하게는 약 실온에서 수행된다. 유사한 방식으로, 동종의 모노- 또는 디브롬화된 또는 모노- 또는 디요오드화된 화합물은 화학식 IV의 화합물을 트리플루오로메탄설폰산 용매하에 N-요오도숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드와 반응시킨 후, 상기 기재된 바와 같이 질소 보호기를 제거함으로써 제조될 수 있다.

화학식 IV의 화합물을 약  $0^\circ C$  내지 약  $100^\circ C$ 의 온도에서 염화 알루미늄과 같은 루이스산의 존재하에 염소화된 탄화수소 용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드와 같은 반응 불활성 용매와 함께 또는 상기 용매 없이, 화학식  $R^{13}COCl$ 의 산 할로겐화물 또는  $(R^{13}CO)_2O$ 의 산 무수물과 반응시키고, 이어서 질소 탈보호화를 수행하여 화학식 IL의 화합물을 수득한다. 산 할로겐화물 또는 산 무수물과의 반응은 당해 분야에 공지된 다른 루이스 산 또는 다른 프리델-크래프트(Friedel-Crafts) 아실화 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

반응식 9에 나타내고 상기 기재된 바와 같은,  $NO_2$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-COR^{13}$ , I, Br 또는 Cl이 화학식 IV의 화합물에 도입되는 본원에 기재된 반응은,  $R^2$ 가 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 할로,  $(C_1-C_6)$ 알콕시 또는  $-NHCONR^7R^8$ 인 임의의 동종 화합물에서 수행될 수 있고,  $R^2$  및  $R^3$ 이 상기 화학식 I의 화합물의 정의에서와 같이 정의되는 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

화학식 IL의 화합물과 동이지만 질소 보호 기를 보유하는 화합물은 상응하는 O-아실 치환된 화합물, 즉 당업자에게 잘 알려진 배이어-빌리거(Baeyer-Villiger) 방법을 사용하여 화학식 IL의 기  $-C(=O)R^{13}$ 이  $-O-C(=O)R^{13}$ 의 기로 치환된 화합물로 전환될 수 있다. 생성된 화합물은 실시예 35에 기재된 바와 같이 부분적으로 가수분해되어 상응하는 히드록시 치환된 화합물로 되고, 이후에 알킬화되어 상응하는 알콕시 치환된 화합물을 형성한다. 또한, 실시예 36에 기재된 바와 같이, 이러한 O-아실 치환된 화합물은 다양하게 치환된 벤즈이속사졸을 제조하기 위해 사용될 수 있다.

반응식 10은 (a)  $R^1$ 이 수소이고  $R^2$ 가 클로로인 화학식 I의 화합물; (b)  $R^1$ 이 수소이고  $R^2$ 가 시아노인 화학식 I의 화합물; (c)  $R^1$ 이 수소이고  $R^2$ 가 아미노인 화학식 I의 화합물; (d)  $R^1$ 이 수소이고  $R^2$ 가  $R^{13}C(=O)N(H)$ -인 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다. 이러한 화합물은 화학식 IM, IN, IP 및 IQ의 화합물로서 반응식 10에 각각 나타낸다.

화학식 IM의 화합물은, 예를 들면 물중 알칼리 금속 아질산염 및 강한 무기산(예: 염산, 황산 또는 브롬산)에 의한 디아조늄 염의 생성 후, 염화 구리(I)와 같은 할라이드화 구리염과의 반응에 의해서 화학식 IX'의 화합물로부터 제조될 수 있다. 상기 기재된 방법에 의한 질소 탈보호화는 화학식 IM의 목적하는 화합물을 생성시킨다. 당업자에게 공지되고 실시되는 디아조늄 염의 제조의 다른 방법이 또한 사용될 수 있다. 전술한 반응은 일반적으로 약  $0^\circ C$  내지 약  $60^\circ C$ , 바람직하게는 약  $60^\circ C$ 의 온도에서 약 15분 내지 1시간 동안 수행된다.

상기 기재된 바와 같이 제조된 디아조늄 염과 요오드화 칼륨의 수성 매질에서의 반응은 동종의 요오드화 유도체를 제공한다. 이러한 반응은 일반적으로 약  $0^\circ C$  내지 약 실온, 바람직하게는 약 실온에서 수행된다. 생성된 화합물 또는 그의 동종체인 N-3급-부틸카보네이트 보호된 형태를 DMF, N,N-디메틸프로필우레아(DMPU) 또는 DMSO, 바람직하게는 DMF에서, 약  $50^\circ C$  내지 약  $180^\circ C$ , 바람직하게는 약  $150^\circ C$ 의 온도에서 시안화 구리(I) 및 시안화 나트륨과 반응시킴으로써 상응하는 시아노 유도체를 제조하는데 사용될 수 있다. 상기 기재된 바와 같은 질소 탈보호화는 화학식 IM의 목적하는 화합물을 제공한다.

또한, 상기 기재된 요오드화물 유도체 뿐만 아니라 상응하는 카보닐 에스테르 및 아미드는 헥, 스즈키 및 스틸 커플링(Heck, Suzuki and Stille coupling) 및 헥(Heck) 카보닐화 반응과 같은 당업자에게 공지된 팔라듐 및 니켈 촉매 반응에 의해 아릴, 아세틸렌 및 비닐 치환기와 같은 다양한 다른 치환기를 부착시키는데 사용될 수 있다.

화학식 IX'의 화합물의 질소 탈보호화 반응은 화학식 IP의 화합물을 제공한다.

화학식 IX'의 화합물을 상기 기재된 방법을 사용하여 화학식  $R^{13}COCl$  또는  $(R^{13}CO)_2O$ 를 갖는 아실 기와 반응시킨 후, 질소를 탈보호화시켜 화학식 IQ의 화합물을 제공할 수 있다. 유사한 방식으로,  $R^{13}SO_2X$ (여기서, X는 클로로 또는 브로모이다)의 화학식을 갖는 화합물에 의해 보호된 아민을 처리한 후, 질소를 탈보호화시켜 상응하는 설폰아미드 유도체를 제공한다.

본원의 전반에 걸쳐 기재된 방법에서 다르게 사용될 수 있는 다른 적합한 아민 보호기는  $-COCF_3$ ,  $-COCCl_3$ ,  $-COOCH_2CCl_3$ ,  $-COO(C_1-C_6)$ 알킬 및  $-COOCH_2C_6H_5$ 를 포함한다. 이들 기는 본원에 기재된 조건하에 적합하고 상기 언급된 그린(Greene)의 문헌("Protective Groups in Organic Chemistry")에서 각각에 대하여 기재된 방법에 의해 제거될 수 있다.

상기 논의되거나 반응식 1 내지 10에 예시된 각각의 반응에서, 압력은 달리 주지되지 않으면 특정적이지는 않다. 약 0.5기압 내지 약 5기압의 압력이 일반적으로 허용가능하고, 주변압, 즉 약 1기압이 편리함으로 인해 바람직하다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염(이후에 "활성 화합물"이라 함)은 경구, 경피성[예를 들면, 패치(patch)의 사용을 통하여], 비강내, 설하, 직장내, 비경구 또는 국소 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피성 및 경구 투여가 바람직하다. 치료되는 대상의 체중 및 상태 및 선택된 특정 투여 경로에 따라 부득이하게 변수가 발생하지만, 이들 화합물은 가장 바람직하게는 하루에 약 0.25mg 내지 약 1500mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 약 300mg 범위의 투여량으로 1회에 또는 나누어 투여된다. 그러나, 하루에 체중 1kg당 약 0.01mg 내지 약 10mg 범위의 투여 수준이 가장 바람직하게 사용된다. 그렇지만, 치료되는 사람의 체중 및 상태 및 약제에 대한 개별적인 반응 뿐만 아니라 선택되는 약학 조성물의 유형 및 투여가 진행되는 기간 및 주기에 따라 변수가 발생할 수 있다. 어떤 경우, 상기 언급된 범위의 하한치 미만인 투여

수준이 더욱 적절할 수 있으나, 반면 다른 경우는 더 많은 투여량이 임의의 부작용을 유발시키지 않고 사용될 수 있지만, 단 더 많은 투여량은 우선 하루에 걸쳐 투여를 위해 수 개의 작은 투여 단위로 나뉜다.

활성 화합물은 단독으로, 또는 이전에 언급된 임의의 수 개의 경로에 의해 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여될 수 있다. 더욱 특징적으로는, 활성 화합물은 매우 다양한 투여 형태로 투여될 수 있고, 예를 들면 이들은 정제, 캡슐, 경피성 패치, 로젠지, 당의정, 경질 캔디, 분말, 스프레이, 크림, 고약, 좌약, 젤리, 겔, 페이스트, 로션, 연고, 수성 현탁액, 주사용 용액, 엘릭서제 및 시럽 등의 형태로 다양한 약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 함께 조합될 수 있다. 이러한 담체는 고형 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 무독성 유기 용매를 포함한다. 또한, 경구 약학 조성물은 적합하게 감미료가 첨가되고/되거나 향이 첨가될 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물은 약 5.0중량% 내지 약 70중량% 범위의 농도 수준으로 상기의 투여 형태에 존재한다.

경구 투여를 위하여, 미세결정질 셀룰로즈, 시트르산 나트륨, 탄산 칼슘, 인산 이칼슘 및 글리신과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제는, 전분[바람직하게는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 타피오카(tapioca) 전분], 알긴산 및 특정 복합 규산염과 같은 다양한 정제 분해 물질, 및 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈, 젤라틴 및 아라비아고무와 같은 과립 결합제와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 스테아르산 마그네슘, 소동 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제가 정제화를 위하여 사용될 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물이 젤라틴 캡슐중의 충전제로서 사용될 수 있고, 이러한 관계에서 바람직한 물질은 또한 락토즈 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량의 폴리메틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭서제가 경구 투여에 바람직한 경우, 활성 성분은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 다양한 이들의 혼합물과 함께, 다양한 감미료 또는 향미료, 착색 물질 및 필요에 따라 에멀전화제 및/또는 현탁제와 혼합될 수 있다.

비경구 투여를 위해서는, 참깨유 또는 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜중의 활성 성분의 용액이 사용될 수 있다. 수성 용액은 적합하게 완충되어야 하고(바람직하게는, pH 8보다 큼), 필요에 따라서 액체 희석제를 우선 등장액으로 만들어야 한다. 이러한 수성 용액은 정맥내 주사용으로 적합하다. 유성 용액은 관절내, 근육내 및 피하내 주사용으로 적합하다. 멸균 상태의 모든 이러한 용액의 제조는 당업자에게 잘 알려진 표준 약학 기술에 의해 용이하게 수행된다.

또한, 활성 성분을 국소적으로 투여하는 것이 가능하고, 이것은 표준 약학적 관행에 따라 크림, 패치, 젤리, 겔, 페이스트 및 연고 등에 의해 수행될 수 있다.

#### 생물학적 검정

특이적 수용체 부위에 결합하는 니코틴을 억제하는 활성 화합물의 효과를, 리피엘로(Lippiello, P. M.) 및 페르난데스(Fernandes, K. G.)의 문헌[The Binding of L-[<sup>3</sup>H]니코틴 To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, *Molecular Pharm.*, 29, 448-54 (1986)] 및 앤더슨(Anderson, D. J.) 및 아너릭(Arneric, S. P.)의 문헌[Nicotinic Receptor Binding of <sup>3</sup>H-Cytisine, <sup>3</sup>H-Nicotine and <sup>3</sup>H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, *European J. Pharm.*, 253, 261-67(1994)]의 방법을 변형한 하기 절차에 의해 결정하였다.

#### 절차

찰스 리버(Charles River) 태생의 수컷 스프라그-돌리 래트(Sprague-Dawley rat)(200-300g)를 스테인레스강 망으로 된 우리에 가두어 그룹으로 나누어 수용하고 12시간의 명/암 주기(오전 7시-오후 7시 명 주기)로 유지시켰다. 이들은 표준 퓨리나 래트 초우(Purina Rat Chow) 및 물을 임의로 제공받았다.

래트를 단두에 의해 죽였다. 단두한 후에 뇌를 즉시 제거하였다. 막을 일부 변형된 리피엘로 및 페르난데스의 방법[참조: *Molec Pharmacol*, 29, 448-454(1986)]에 따라 뇌 조직으로부터 제조하였다. 전체 뇌를 제거하고 빙냉 완충액으로 세척하고 브린크만 폴리트론(Brinkmann Polytron™, 설정값 6, 30초 동안)을 사용하여 완충액 10체적(w/v)중 0°C에서 균질화하였다. 완충액은 실온에서 pH 7.5의 50mM의 트리스 HCl로 이루어진 것이다. 균질액을 원심분리(10분; 50,000 xg; 0 내지 4°C)에 의해 침전시켰다. 상층액을 따라내고, 막을 폴리트론에 의해 조심스럽게 재현탁하고 다시 원심분리하였다(10분; 50,000 xg; 0 내지 4°C). 두 번째 원심분리 후에, 1.0g/100mL 농도의 검정 완충액에서 막을 재현탁시켰다. 표준 검정 완충액의 조성물은 50mM의 트리스 HCl, 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM MgCl<sub>2</sub> 및 2mM CaCl<sub>2</sub> 이고, 실온에서 pH가 7.4이었다.

통상적인 검정을 붕소규산 유리 시험관에서 수행하였다. 검정 혼합물은 전형적으로 1.0mL의 최종 배양 체적중 막 단백질 0.9mg으로 이루어진다. 3개 세트의 시험관을 준비하고, 각 세트의 시험관에 비히클 50μL, 블랭크(blank), 또는 시험 화합물 용액을 각각 담았다. 각 시험관에 검정 완충액중 [<sup>3</sup>H]-니코틴 200μL를 첨가하고, 이어서 막 현탁액 750μL를 첨가하였다. 각 시험관의 최종 니코틴 농도는 0.9nM이었다. 블랭크중 시티신의 최종 농도는 1μM이었다. 비히클은 물 50mL 당 1N 아세트산 30μL를 함유하는 탈이온수로 이루어졌다. 시험 화합물 및 시티신을 비히클에 용해시켰다. 시험관에 막 현탁액을 첨가한 후에 와동(vortexing)에 의해 검정을 개시하였다. 샘플을 셰이킹(shaking)되는 빙수욕에서 0 내지 4°C에서 배양하였다. 브랜드(Brandel™) 다중-복합 조직 수확기를 사용하는 와트만(Whatman) GF/B™ 유리 섬유 필터를 통한 진공하의 신속한 여과에 의해 배양을 종결시켰다. 검정 혼합물의 초기 여과후에, 필터를 빙냉 검정 완충액으로 2회(각각 5mL) 세척하였다. 이어서, 필터를 계수 바이알(vial)에 담고 방사능을 정량하기 전에 래디 세이프(Ready Safe™: 베크만사 제조(Beckman)) 20mL와 함께 격렬하게 혼합하였다. 샘플을 LKB 왈라크 라크베타(Wallach Rackbeta™) 액체 섬광 계수기에서 40 내지 50%의 효율로 계측하였다. 모든 측정을 3회 반복하였다.

#### 계산

막에 대한 특이적 결합(C)은 하기 수학식 1과 같이 비히클 및 막을 함유하는 샘플에서의 총 결합(A)에서 막 및 시티신(B)을 함유하는 샘플에서의 비특이적 결합을 뺀 것이다:

#### 수학식 1

$$\text{특이적 결합} = (C) = (A) - (B)$$

시험 화합물의 존재하의 특이적 결합(E)은 하기 수학식 2에서와 같이 시험 화합물의 존재하에서의 총 결합(D)에서 비특이적 결합(B)을 뺀

것이다:

## 수학식 2

$$(E) = (D) - (B)$$

## 수학식 3

$$\text{억제율(\%)} = (1 - [(E)/(C)]) \times 100$$

상기 검정에서 시험된 본 발명의 화합물은 10 $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 나타냈다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하지만 본 발명의 범주를 한정하지는 않는다.

## 실시예

### 실시예 1

#### 10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,2</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔

A) 1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌[다음의 문헌을 완전히 또는 부분적으로 참조: (a) Wittig, G.; Knauss, E. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 895; b) Muir, D. J.; Stothers, J. B. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1290.]

마그네슘 조각(36.5g, 1.5M)을, 질소(N<sub>2</sub>) 유동 어댑터(adapter), 기계적 교반기 및 효율적인 응축기(N<sub>2</sub> 유동 어댑터가 장착됨)를 갖는 250mL들이 비균등화 부가 깔대기가 장착된 2L들이의 건조된 3목 둥근 바닥 플라스크내의 무수 THF(250mL)중에 교반시켰다. 플라스크를 교반시키고, 제거가능한 가열 맨틀에 의해 가온하여 환류시켰다. 2-플루오로브로모벤젠(2g)을 첨가하고, 이어서 3N 에틸마그네슘 브로마이드(THF중 EtMgBr) 1mL를 첨가하였다. 사이클로펜타디엔[94.4g, 1.43M, 문헌(*Org. Syn. Col. Vol. V*, 414-418)에 기재된 방법에 따라 제조됨] 및 브로모플루오로벤젠(250g, 1.43M)의 혼합물로 부가 깔대기를 채웠고, 이러한 혼합물은 방목에 의해 분별 플라스크에서 0 $^{\circ}$ C로 유지된 후 캐놀라(cannula)를 통해 부가 깔대기로 옮겨진 것이다. 친밀한 혼합물의 일부(~1mL)를 반응의 개시를 돕기 위해 도입하였다(~4 $\times$ ). 15분 후에, 반응이 개시되었고(발열성, 및 증기 응축), 가열 맨틀을 제거하고, 부가 깔대기의 내용물을 환류를 유지시키는데 속도로 적가하였다(1.5시간). 가열 맨틀을 다시 적용시키고 환류를 1.5시간 동안 유지시켰다. (TLC 100% 헥산 R<sub>f</sub> 0.67).

반응을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500mL)로, 또한 조심스럽게 1N HCl(200mL, 소모되지 않은 Mg으로부터 H<sub>2</sub> 발생)로 급냉시켰다. 여기에, ~50mL의 진한 HCl을 첨가하여 고형물을 용해시켰다. 총 부가/급냉 시간은 ~1시간이었다. 포화 염화 나트륨(NaCl) 수용액(300mL)을 첨가하고 과망간산 칼륨(KMnO<sub>4</sub>) 활성 생성물이 제거되지 않을 때까지 생성물을 헥산으로 추출하였다(4 $\times$ ~250mL). 합친 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(250mL)으로 세척하고 중탄산 나트륨 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 오일상(~200g)으로 농축시켰다. 생성물을 78 내지 83 $^{\circ}$ C, 15mm에서 증류시켰다(131g, 64%). [다른 후처리는 문헌(Fieser and Fieser, Vol. I, Reagents for Organic Synthesis, Wiley, NY., NY., 1967)의 419쪽에 기재되어 있다].

B) 1,2,3,4-테트라하이드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올[후처리 방법 및 사용된 OsO<sub>4</sub>의 양은 제외하고 다음 문헌을 참조: VanRheenen, V.; Cha, D. Y.; Hartley, W. M. *Org. Syn.* **1988**, *6*, 342.]

N<sub>2</sub> 유동 어댑터 및 기계적 교반기가 장착된 2L들이 3목 둥근 바닥 플라스크에 아세톤(800mL) 및 H<sub>2</sub>O(100mL)에 교반되어 있는 1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌(79.5g, 560mmol) 및 N-메틸-모르폴린 N-옥사이드(67.5g, 576mmol)를 담았다. 여기에, 사산화 오스뮴(OsO<sub>4</sub>)(15몰% t-BuOH중의 용액 15mL, 1.48mmol, 0.26몰%)을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반시켰다. 60시간 후에, 반응을 여과하고, 백색 생성물을 무수의 아세톤 및 공기로 세척하였다(60.9g). 모액을 오일성의 고형물로 농축시키고, 아세톤으로 연마하고, 여과하고 아세톤으로 씻어내었다(27.4g, 총 88.3g, 89%). (TLC 50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> ~0.5). 융점 176 내지 177.5 $^{\circ}$ C.

C) 10-벤질-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,2</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔[참조: Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849; and Mazzocchi, P. H.; Stahly, B. C. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 455]

1,2,3,4-테트라하이드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올(40g, 227.3mmol)을 냉수욕(~10 $^{\circ}$ C)이 갖춰진 질소 분위기 하의 2L들이 둥근 바닥 플라스크내에서 H<sub>2</sub>O(1050mL) 및 1,2-디클로로에탄(DCE)(420mL)에 교반시켰다. 여기에, 과요드산 나트륨(NaIO<sub>4</sub>)(51g, 239mmol) 및 트리에틸벤질 암모늄 클로라이드(Et<sub>3</sub>NHCl)(50mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고(약간의 초기 발열), 이어서 층을 분리시키고, 수층을 DCE(200mL)로 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(4 $\times$ 200mL, 또는 요오드화 전분에 대한 반응이 수성 세척에서 관측되지 않을 때까지)로 세척하고, 면 플러그(plug)를 통해 건조시켰다. 여기에 벤질 아민(25.5g, 238.6mmol)을 첨가하고 혼합물을 2분동안 교반시키고, 곧바로 10분에 걸쳐 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 NaHB(OAc)<sub>3</sub>/DCE(하기 참조)로 옮겼다.

질소 분위기 하의 별도의 2L들이 둥근 바닥 플라스크에서 DCE(800mL)중 NaHB(OAc)<sub>3</sub>(154g, 0.727mmol)을 0 $^{\circ}$ C에서 기계적으로 교반시켰다. 디알데히드와 아민이 혼합된 직후에, 여기에 상기 혼합물을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 오렌지색 혼합물을 실온으로 가온시키고 30 내지 60분 동안 교반하였다.

탄산 나트륨(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 포화 용액을 우선 조심스럽게 첨가하여 반응을 급냉시키고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다(pH 9). 층을 분리시키고, 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 $\times$ 300mL)로 추출하였다. 유기층을 NaCl 포화 수용액(200mL)으로 세척하고 면 플러그를 통해 건조시킨 후, 증발시켜 적색의 오일을 제공하였다. 이것을 최소량의 Et<sub>2</sub>O에 용해시키고 실리카 패드(3 $\times$ 4inch)를 통해 15% 에틸 아세테이트(EtOAc)/헥산 + 37% 수산화 암모늄(NH<sub>4</sub>OH) 수용액 1%(기준선의 적색을 제거하기 위함)로 용리하여 여과하였다. 농축액은 담황색 오일을 제공하였다(48.5g, 194.8mmol, 85.7%). (TLC 10% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.75).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (m, 7H), 6.89 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.80 (d,  $J=9.5$  Hz, 2H), 2.42 (d,  $J=9.5$  Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.67 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  250.3 [(M + 1) $^+$ ].

D) 10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(다른 합성법에 대한 참조: Mazzocch, P. H.; Stahly, B. C. *J. Med. Chem.* 1979, 22, 455.)

10-벤질-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(70.65g, 284mmol)을 EtOAc(250mL)에서 교반시키고, 냉각하면서 (빙욕) 천천히 3N HCl EtOAc(1.03당량)로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과하여 EtOAc로 씻어내었다. 고형물을 파르(parr) 병에서 MeOH(250mL)에 용해시켰다. 여기에 Pd(OH)<sub>2</sub>(20%중량/C의 7g)을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 또는 TLC에 의해 확인될 때까지 H<sub>2</sub> 50 내지 40psi에서 셰이킹(shaking)하였다. 반응물을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과시키고 오일성의 고형물로 농축시켰다. 이것을 메탄올(MeOH)(3 ×)에 의해 공비화하고, 이어서 아세톤으로 연마하고, 에틸 에테르(Et<sub>2</sub>O)로 처리하여 생성물을 침전시켜 여과하였다. 모액의 농축물 및 두 번째 처리를 하여 회백색 고체를 수득하였다(48.95g, 251mmol, 88%). (TLC 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.2).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.68 (d,  $J=12.5$  Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.95 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  160.2 [(M + 1) $^+$ ].

실시예 2

4-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

A) 6-플루오로-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌(참조: Eisch, J. J.; Burlinson, N. E. *J. Amer. Chem. Soc.* 1976, 98, 753-761; Paquette, L. A.; Cottrell, D. M.; Snow, R. A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1977, 99, 3723-3733.)

마그네슘 조각(0.66g, 27.2mmol)을, N<sub>2</sub> 유동 어댑터, 기계적 교반기 및 효율적인 응축기(N<sub>2</sub> 유동 어댑터가 장착됨)를 갖는 비균등화 부가 깔대기가 장착된 75mL용량의 불꽃 건조된 3목 둥근 바닥 플라스크내의 무수 THF(10mL)중에서 교반시켰다. 플라스크를 교반시키고, 제거가능한 가열 맨틀에 의해 가온하여 환류시켰다. 2,5-디플루오로브로모벤젠(0.1g)을 첨가하고, 이어서 3N의 THF중 EtMgBr(0.1mL)를 첨가하였다. 사이클로펜타디엔(1.71g, 25.9mmol) 및 2,5-디플루오로브로모벤젠(5.0g, 25.9mmol)의 친밀한 혼합물로 부가 깔대기를 채웠다. 상기 친밀한 혼합물중 일부(~0.2mL)를 반응의 개시를 돕기 위해 도입하였다(~4 ×). 15분 후에, 반응이 개시되었고(발열성, 및 증기 응축), 부가 깔대기의 내용물을 첨가하는 동안 필요한 경우 가열을 유지시켰다. 이어서, 반응을 환류 상태로 1시간 동안 유지시켰다.

반응을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(20mL)로, 또한 1N HCl 수용액(20mL)으로 급냉시켜 고형물을 용해시켰다. NaCl 포화 수용액(30mL)을 첨가하고 생성물을 헥산으로 추출하였다(4 ×25mL). 합친 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(25mL)으로 세척하고 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 헥산 세정에 의한 실리카 플러그를 통해 여과시키고 오일로 농축시켰다. 헥산으로 용리되는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피로 오일을 제공하였다(780mg, 19%). (TLC 헥산 R<sub>f</sub> 0.38).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.87 (br s, 2H), 2.32 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 2.25 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H).

B) 6-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올

6-플루오로-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌(680g, 4.22mmol) 및 N-메틸-모르폴린 N-옥사이드(599mg, 4.43mmol)를 아세톤(50mL) 및 H<sub>2</sub>O(5mL)에서 교반시켰다. 여기에, 사산화 오소륨(OsO<sub>4</sub>)(0.2mL, t-BuOH중 2.5중량% 용액, 0.02mmol)의 용액을 첨가하였다. 72시간 후에, 플로리실(5g) 및 NaHSO<sub>3</sub> 포화 수용액(3mL)를 첨가하고 1시간 동안 교반시켰다. 플로리실을 여과하고 여액을 농축시켜 결정성 생성물을 수득하였고, 이를 아세톤으로 연마하고 여과하였다(524mg, 64%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7.10 (dd,  $J=8.0,5.0$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J=8.0,2.3$  Hz, 1H), 6.75 (ddd,  $J=8.0,8.0,2.3$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.18 (d,  $J=1.5$  Hz, 2H), 2.22 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 1.92 (dd,  $J=10.0,1.5$  Hz, 1H).

GCMS  $m/e$  194 (M $^+$ ).

C) 10-벤질-4-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔

6-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올(524mg, 2.68mmol) 및 Et<sub>3</sub>NBnCl(10mg)을 디클로로에탄(15mL) 및 H<sub>2</sub>O(45mL)에서 격렬하게 교반시킨 후, 과요오드산 나트륨(0.603mg, 2.82mmol)으로 처리하였다. 1.5시간 후에, 층을 분리하고 수층을 DCE(2 ×20mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H<sub>2</sub>O(4 ×20mL)로 요오드화 전분지에 대한 반응이 수성 세척에서 관측되지 않을 때까지 세척하고, NaCl 포화 수용액(20mL)으로 세척하였다. 유기층을 면 플러그를 통해 건조시키고 벤질 아민(0.308mL, 2.82mmol)으로 처리하고 2분 동안 교반한 후, 부가 깔대기로 옮겼다. 이 용액을 DCE(50mL)중 NaHB(OAc)<sub>3</sub>(1.82g, 8.58mmol)의 격렬하게 교반되고 냉각된(0°C) 혼합물에 ~10분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완결한 후에, 혼합물을 2시간 동안 냉각하지 않고 교반하였다. 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(100mL)으로 급냉시키고 1시간 동안 교반시킨 후, 층을 분리하고 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 ×30mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 NaCl 포화 수용액(50mL)으로 세척하고 면 플러그를 통해 건조시킨 후, 농축시켰다. 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 오일(520mg, 80%)을 수득하였다. (TLC 2% 아세톤/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.40).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (m, 1H), 6.88

(m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.69 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H).

D) 4-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

10-벤질-4-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(390mg, 1.461mmol), 포름산 암모늄(3.04g, 48.2mmol) 및 10%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (30mg)을  $\text{MeOH}$ (50mL)에서 혼합하고 1.5시간 동안  $\text{N}_2$ 하에서 환류시켰다. 포름산 암모늄(1.0g)을 첨가하고 0.5시간 동안 환류를 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고  $\text{MeOH}$ 로 세척하였다. 여액을 농축시켰다. 잔사를  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  포화 수용액(30mL)으로 처리하고 생성물을 메틸렌 클로라이드( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )(3  $\times$  25mL)로 추출하였다. 유기층을  $\text{NaCl}$  포화 수용액(50mL)으로 세척하고 먼 플러그를 통해 건조시키고 농축하였다. 잔사를 2N  $\text{HCl}$   $\text{MeOH}$ (5mL)로 처리한 후 농축시키고 최소량의  $\text{MeOH}$ 에 녹이고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 포화시켰다. 18시간 후에, 백색 결정을 여과에 의해 수집하였다(86mg, 28%). (TLC 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{NH}_3)$   $R_f$  0.27).

(자유 염기에 대한 자료)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (m,

1H), 6.83 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.61 (dd,  $J=12.0$  Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.87 (d,  $J=11.5$  Hz,

1H). APCI MS  $m/e$  178.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염) 융점 260-262 °C.

실시예 3

4-메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-5-메틸브로모벤젠으로부터 출발하여 제조하였다.

(자유 염기에 대한 자료)  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7.04 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.63 (m, 2H),

2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  174.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염)

융점 254-255 °C. 원소분석 계산값  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 53.44; H, 5.11; N, 5.19.

측정값 C, 53.73; H, 4.82; N, 5.15.

실시예 4

4-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드(참조: Grunewald, G. L.; Paradkar, V. M.; Pazhenchevsky, B.; Pleiss, M. A.; Sall, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. J. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sall, D. J. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 2191-2208.)

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-5-트리플루오로메틸브로모벤젠으로부터 출발하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.71 (s,

1H), 7.64 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.21 (d,  $J=12.5$  Hz, 2H),

2.41 (m, 1H), 2.16 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  228.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염) 융점 244-

246 °C. 원소분석 계산값  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 53.44; H, 5.11; N, 5.19. 측정값

C, 53.77; H, 4.82; N, 5.18.

실시예 5

3-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드(참조: Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sall, D. J. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 2191-2208.)

표제 화합물을 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-6-트리플루오로메틸브로모벤젠으로부터 출발하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.65 (s,

2H), 7.52 (m, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (d,

$J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  228.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염) 융점 275-277 °C.

실시예 6

3-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

A) 2,6-디플루오로요오도벤젠(참조: Roe, A. M.; Burton, R. A.; Willey, G. L.; Baines, M. W.; Rasmussen, A. C. *J. Med. Chem.* 1968, 11, 814-819. Tamborski, C.; Soloski, E. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 746-749. Grunewald, G. L.; Arrington, H. S.; Bartlett, W. J.; Reitz, T. J.; Sall, D. J. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1972-1982.)

THF(75mL)중 1,3-디플루오로벤젠(57.05g, 0.5M)을 질소하의  $n$ -부틸리튬( $n\text{-BuLi}$ )(200mL, 2.5M/헥산, 0.5M) 및 THF(500mL)의 교반되는 용액에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 첨가 속도를 조절함으로써, 내부 온도를  $-70^\circ\text{C}$  미만으로 유지시켰다. 총 첨가 시간은  $\sim$ 1/2시간이었다. 생성된 슬러리를 추가의 1/2시간 동안 교반하고, 분산액을  $-70^\circ\text{C}$  미만의 내부 온도를 유지하는 속도로 THF(300mL)중 요오드 용액(126.9g, 0.5M)으로 처리하였다. 첨가를 완결한 후에, 혼합물을 실온까지 가온시키고  $\text{H}_2\text{O}$ (100mL) 및 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액(100mL)으로 처리하고 교반하였다. 층을 분리시키고 수층을 헥산으로 추출하였다(2  $\times$  250mL). 합친 유기층을 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액(100mL),  $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)

및 NaCl 포화 수용액(100mL)으로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축시켜 황색 오일(106.5g)을 수득하였다. ~1 내지 5mm, ~80°C에서 증류시켜 담황색 오일(89.5g, 75%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (m, 1H), 6.87 (m, 2H). GCMS  $m/e$  240 ( $\text{M}^+$ ).

B) 5-플루오로-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌

2,6-디플루오로요오도벤젠(5.0g, 20.8mmol) 및 사이클로펜타디엔(2.07g, 31.3mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에서 공업용 에테르(70mL, 40 내지 60°C)중에 0°C에서 교반시키고  $n\text{-BuLi}$ (8.74mL, 핵산중 2.5M, 21.8mmol)으로 10분에 걸쳐 적가하여 처리하였다. 반응을 1N HCl 수용액을 첨가하여 15분 후에 급냉시키고 생성물을 핵산(3 × 50mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ (50mL) 및 NaCl 포화 수용액(50mL)으로 세척하고, 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하여 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 오일로서 생성물을 수득하였다(1.5g, 45%). (TLC 핵산  $R_f$  0.55).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (ddd,  $J=7.0,1.0,0.8$  Hz, 1H), 6.96 (ddd,  $J=8.5,8.3,7.0$  Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.72 (ddd,  $J=8.5,8.3,0.8$  Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 2.36 (ddd,  $J=7.2,1.7,1.7$  Hz, 1H), 2.30 (ddd,  $J=7.2,1.7,1.5$  Hz, 1H). GCMS  $m/e$  160 ( $\text{M}^+$ ).

C) 3-플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 2B), C) 및 D)에 기재된 방법에 의해 5-플루오로-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌으로부터 출발하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.36 (ddd,  $J=8.3,7.3,5.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  178.4 [ $(\text{M} + 1)^+$ ]. 융점 269-271 °C.

실시예 7

4-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

A) 1-(10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논

10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드 염(12.4g, 63.9mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200mL)에서 교반시켰다. 이것을 냉각시키고(빙욕) 피리딘(12.65g, 160mmol)으로 처리한 후, 10분에 걸쳐 첨가 깔대기로부터 트리플루오로아세트산 무수물(TFAA)(16.8g, 11.3mL, 80mmol)로 처리하였다. ~3시간 후에, 0.5N 수성 HCl(200mL)에 붓고 층을 분리시켰다. 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 × 50mL)로 추출하고 합친 유기층을 0.5N 수성 HCl(50mL),  $\text{H}_2\text{O}$ (2 × 50mL) 및  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액(50mL)으로 세척하였다. 이 용액을 면 플러그를 통해 건조시킨 후, ~3% EtOAc로 희석하고, ~3% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리되는 2inch 실리카 패드를 통해 여과시켰다. 농축액은 맑은 오일을 제공하였고, 이를 결정화하여 백색 침상을 수득하였다(15.35g, 60.2mmol, 94%). (TLC 30% EtOAc/핵산  $R_f$  0.53).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (m, 4H), 4.29 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.84 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J=12.6,1.5$  Hz, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.10 (br s, 1H), 3.10 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.92 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H). GCMS  $m/e$  255 ( $\text{M}^+$ ). 융점 67-68 °C.

B) 1-(4-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논(다음 문헌에 기재된 방법

참조: Coon, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. *J. Org. Chem.* 1973, 25, 4243)

0°C에서 교반되는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mL)중 트리플루오로메탄설폰산(2.4mL, 13.7mmol)의 용액에 질산(0.58mL, 27.4mmol)을 서서히 첨가하였고, 이때 백색 침전이 생성되었다. 10분 후에, 생성된 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 첨가 깔대기로부터 5분에 걸쳐 적가되는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mL)중 1-(10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논(3.5g, 13.7mmol)으로 처리하였다. 반응을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 0°C에서 1시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반되는 얼음(100g)으로 부었다. 층을 분리시키고 수층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 × 30mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고,  $\text{H}_2\text{O}$ (3 × 30mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  포화 수용액(20mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)로 세척한 후, 면 플러그를 통하여 건조시키고 농축시켜 정치시 고화되는 오렌지색 오일을 수득하였다(4.2g). 크로마토그래피하여 결정상 고체로서 순수한 생성물을 수득하였다(3.2g, 78%). (TLC 30% EtOAc/핵산  $R_f$  0.23).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (br d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.37 (br d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.38 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.94 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.59 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.18 (br d,  $J=12.6$  Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.07 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H). GCMS  $m/e$  300 ( $\text{M}^+$ ).

C) 4-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

1-(4-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에타논(182mg, 0.61mmol)을 70°C에서 18시간 동안 MeOH(3mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)중  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (160mg, 1.21mmol)와 함께 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 물을 첨가하고

생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기층을 1N 수성 HCl(3 × 20mL)로 추출하고 산성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 × 20mL)로 세척하였다. 수층을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)에 의해 pH ~10으로 염기화하고 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 30mL)로 추출하였다. 유기층을 면 플러그를 통해 건조시키고 오일로 농축시켰다. 이것을 MeOH에 용해시키고 1N HCl MeOH로 처리하고, 고체로 농축시켜, 이를 MeOH/Et<sub>2</sub>O로부터 재결정하여 백색 고형물로서 생성물(73mg, 50%)을 수득하였다. (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.38).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.0,2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (dd, J= 13.0,13.0 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.08 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 205.1 [(M + 1)<sup>+</sup>] 융점 265-270 °C.**

#### 실시예 8

4-아미노-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

4-니트로-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(500mg, 2.08mmol)을 1,4-디옥산(40mL)에서 교반시키고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(15mL)으로 처리하였다. 여기에 디-t-부틸디카보네이트(1.8g, 8.31mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후에, 반응물을 H<sub>2</sub>O (50mL)로 처리하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 × 30mL)로 추출하고, 면 플러그를 통하여 건조시키고, 농축시켜 오일을 수득하였다(500mg, 91%).

이 오일(500mg, 1.64mmol)을 MeOH(30mL)에 용해시키고, 10% Pd/C(~50mg)으로 처리하고 1시간 동안 H<sub>2</sub> 대기압(45psi)하에서 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고 맑은 오일로 농축시켰다(397mg, 88%).

이 오일(50mg, 0.18mmol)을 3N HCl EtOAc(3mL)에서 2시간 동안 교반시키고 농축시켜 백색 고체(25mg, 56%)를 수득하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.38-7.10 (3H), 3.60 (br s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 175.1 [(M + 1)<sup>+</sup>] mp 189-192 °C.**

#### 실시예 9

N<sup>1</sup>-[10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드 하이드로클로라이드

A) 1-(4-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1.5시간 동안 H<sub>2</sub> 분위기(40psi) 및 MeOH중 10% Pd/C(200mg)하에서, 1-(4-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(2.0g, 6.66mmol)을 수소화시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시켜 황색 오일(1.7g)을 수득하였다. (TLC 50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.27).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (d, J=10.8 Hz, 1H). GCMS m/e 270 (M<sup>+</sup>).**

B) N-(10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-아세트아미드

1-(4-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(850mg, 3.14mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에서 교반시키고 트리에틸 아민(0.53mL, 3.76mmol) 및 아세틸 클로라이드(0.23mL, 3.2mmol)로 처리하고, 18시간 동안 교반하였다. 표준의 NaHCO<sub>3</sub> 후처리에 의해 오일을 수득하였고, 이를 크로마토그래피하여 맑은 오일(850mg, 87%)을 수득하였다. (50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.28).

C) N<sup>1</sup>-[10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일]아세트아미드 하이드로클로라이드

N-(10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-아세트아미드(100mg, 0.32mmol)를 70°C에서 18시간 동안 MeOH(10mL) 및 H<sub>2</sub>O(2mL)에서 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(70mg, 0.64mmol)와 함께 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고, 물을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1N 수성 HCl(3 × 20mL)로 추출하고 산성층을 EtOAc(2 × 20mL)로 세척하였다. 수층을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)에 의해 pH~10으로 염기화하고 생성물을 EtOAc(3 × 20mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고[황산 나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)], 오일로 농축시켰다. 이 물질을 MeOH에 용해시키고, 3N HCl EtOAc(3mL)로 처리하고, 농축시키고 MeOH/Et<sub>2</sub>O로부터 재결정하여 고형물을 수득하였다(40mg, 50%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 9.02 (br m, NH), 7.65 (s, 1H), 7.55 (br s, NH), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (d, J=10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 217.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 융점 225-230 °C.**

#### 실시예 10

6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

A) N-(10-트리플루오로티오아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-티오아세트아미드

N-(10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-아세트아미드(850mg, 2.72mmol) 및 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스메탄-2,4-디설파이드(로웨슨 시약)(1.1g, 2.72mmol)를 톨루엔(10mL)중에 혼합시키고 1.5시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 후처리하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물(410mg, 44%)을 수득하였다. (50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.38).

**B) 6-메틸-5-티아-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드**

상기 오일, 2,2,2-트리플루오로-N-(10-트리플루오로티오아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-티오아세트아미드(360mg, 1.05mmol)를 MeOH(10mL) 및 1N NaOH(5mL)에 용해시키고 H<sub>2</sub>O(10mL)중 포타슘 페리시아나이드[K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>](1.72g, 5.23mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 1.5시간 동안 60°C로 가온시키고, 냉각하고, 농축시키고, EtOAc/H<sub>2</sub>O로 후처리하였다. 이 물질을 디옥산(20mL)에서 교반하고, H<sub>2</sub>O(50mL) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 처리하여 pH 10으로 하였다. 여기에 디-t-부틸디카보네이트(436mg, 2.0mmol)을 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 교반시켰다. 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 처리하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 생성물을 크로마토그래피(실리카 30% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.41)하여 오일(100mg)을 수득하였다.

상기 생성물을 3N HCl/EtOAc(3mL)로 처리하고 ~15분 동안 가온하여 환류시킨 후, 고형물로 농축시키고, 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×)에 의해 공비화시켰다. 이 고형물을 최소량의 MeOH에 용해시키고, EtOH로 포화시켜 교반하였다. 생성된 백색 결정상 분말을 여과에 의해 수집하였다(40mg, 14%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, NH), 7.65 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (br m, NH), 3.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (d, J=10.8 Hz, 1H). APCI MS m/e 231.1 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 용점 183-184 °C.

**실시예 11**

**4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔**

**A) 1-(4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논**(다음 문헌에 기재된 방법 참조: Coon, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. *J. Org. Chem.* **1973**, *25*, 4243. 이질산화의 추가의 관련 예에 대하여 다음 문헌에 기재된 방법 참조: Tanida, H.; Ishitobi, H.; Irie, T.; Tsushima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4521)

0°C에서 교반되는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(550mL)중 트리플루오로메탄설폰산(79.8mL, 902.1mmol)의 용액에 질산(19.1mL, 450.9mmol)을 천천히 첨가하였고, 이때 백색 침전물이 형성되었다. 10분 후에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)중 1-(10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(50g, 196mmol)을 첨가 팔대기로부터 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응을 0°C에서 2.5시간 동안 교반시키고, 이어서 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(500mL) 및 얼음(400g)의 격렬하게 교반되는 혼합물로 부었다. 층을 분리시키고 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 300mL)로 재추출하였다. 유기층을 합하고 H<sub>2</sub>O(3 × 300mL)로 세척하였다. 합한 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 × 100mL)로 재추출하였다. 유기층을 합하고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(200mL) 및 H<sub>2</sub>O(200mL)로 세척한 후, 먼 플러그를 통해 건조시키고 고형물로 농축시켰다. EtOAc/헥산으로 연마하여 회백색 고형물을 생성시키고 이를 여과 및 건조하였다(52g, 151mmol, 77%). 모액을 크로마토그래피하여 추가의 4.0g을 수득하여 총 56.0g(82.8%)을 수득하였다. (TLC 50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.29)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.39 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 3.98 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.24 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.14 (d, J=11.5 Hz, 1H). GCMS m/e 345 (M<sup>+</sup>).

**B) 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔**

1-(4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논(3.7g, 10.7mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.3g, 21.4mmol)을 MeOH(50mL) 및 H<sub>2</sub>O(20mL)에 혼합하고 18시간 동안 가온하여 환류시켰다. 반응을 냉각, 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 처리하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 50mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시켰다. 농축후에, 잔사를 크로마토그래피하여 갈색 고형물을 수득하였다(1.9g, 71%). (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.36).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 3.11 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.07 (d, J=11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 249 (M<sup>+</sup>).

**실시예 12**

**6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드**

**A) 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸 에스테르**

4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(1.9g, 7.6mmol)을 1,4-디옥산(75mL)에서 교반시키고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(10mL)으로 처리하였다. 여기에 디-t-부틸디카보네이트(3.31g, 15.2mmol)를 첨가하였다. 6시간 후에, 반응을 H<sub>2</sub>O(50mL)로 처리하고 EtOAc(4 × 25mL)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시키고, 크로마토그래피하여 생성물(1.9g, 71%)을 수득하였다. (TLC 30% EtOAc/헥산(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.58).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.02 (d, J=11.0 Hz, 1H).

**B) 4,5-디아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸 에스테르**

4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.9g, 5.44mmol)을 H<sub>2</sub> 분위기 하의(45psi) MeOH에서 1.5시간 동안 10% Pd/C(100mg)에 대하여 수소화시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켜 백색

고형물을 수득하였다(1.57g, 100%). (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.14).

C) 6-메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르(조건에 대하여 다음 문헌을 참조: Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1897)

4,5-디아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르(700mg, 2.42mmol)를 EtOH(10mL) 및 아세트산(HOAc)(1mL)에 용해시키고, 1-에톡시메틸렌말로노니트릴(329mg, 2.42mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시키고, 농축시키고, H<sub>2</sub>O 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 처리하고 EtOAc(3 × 50mL)로 추출하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과 및 농축 후에, 잔사를 크로마토그래피하여 갈색 고형물(247mg, 36%)을 수득하였다. (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.28).

D) 6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르(조건에 대하여 다음 문헌을 참조: Pilarski, B. *Leibigs Ann. Chem.* **1983**, 1078)

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르(80mg, 0.267mmol)을 50% NaOH 수용액(3mL) 및 DMSO(1mL)에서 교반시키고, 1-요오도프로판(0.03mL, 0.321mmol)으로 처리하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 40°C에서 가온시킨 후, 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(3 ×)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 오일로 농축시켰다(90mg, 0.253mmol). (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.15).

E) 6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

6-메틸-7-프로필-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르(90mg, 0.253mmol)을 3N HCl EtOAc(5mL)에 용해시키고 100°C로 1/2시간 동안 가온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc에 슬러리화하고, 여과하여 백색 고체(25mg, 34%)를 수득하였다.

### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.56 (s, NH), 7.91 (s, 1H), 7.83 (br m, NH), 7.74 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.15 (d, J=11.0 Hz, 1H) 1.85 (m, 2H), 0.97 (m, 3H). 융점 147-150 °C.

#### 실시예 13

5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

A) 5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르(조건에 대하여 다음의 문헌 참조: Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1897.)

4,5-디아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.0g, 3.45mmol)을 EtOH(10mL) 및 HOAc(1mL)에 용해시키고 에톡시메틸렌말로노니트릴(421mg, 3.45mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온시키고, 18시간 동안 교반시켰다. 반응을 냉각시키고, 농축시키고 H<sub>2</sub>O 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 처리하여 EtOAc(3 × 50mL)로 추출한 후 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과 및 농축 후에, 잔사를 크로마토그래피하여 갈색 고형물(580mg, 56%)을 수득하였다. (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.28).

B) 5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.95 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.31 (d,

J=12.5 Hz, 2H), 3.13 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.99 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e

200.1 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 융점 >250 °C.

#### 실시예 14

7-메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시예 12D에 기재된 방법을 사용하여, 5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 요오도메탄과 반응시킨 후, 실시예 12E에 기재된 바와 같이 탈보호하여 표제 화합물로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.97 (s, 1H), 7.71 (s,

1H), 7.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.33 (d, J=12.2 Hz, 2H), 3.14 (d, J=12.2 Hz, 2H),

2.34 (m, 1H), 2.03 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 214.2 [(M + 1)<sup>+</sup>].

#### 실시예 15

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

6-메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40 (br m, NH), 7.77 (br m, NH), 7.70 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (d, J=10.8 Hz, 1H). GCMS m/e 213.5 (M<sup>+</sup>).**

**실시에 16**

6,7-디메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시에 12D에 기재된 방법을 사용하여, 6-메틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 요오도메탄과 반응시킨 후, 실시에 12E에 기재된 바와 같이 탈보호하여 표제 화합물로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, NH),**

**7.84 (s, 1H), 7.82 (br m, NH), 7.72 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 228.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 융점 225-230 °C.**

**실시에 17**

7-프로필-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시에 12D에 기재된 방법을 사용하여, 5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 요오도프로판과 반응시킨 후, 실시에 12E에 기재된 바와 같이 탈보호하여 표제 화합물로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H),**

**9.45 (br s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (br m, NH), 4.43 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.15 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 0.93 (m, 3H). APCI MS m/e 242.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. mp 170-171 °C (승화).**

**실시에 18**

7-부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

**A) 4-부틸아미노-5-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르** (조건에 대하여 다음의 문헌을 참조한다: Senskey, M. D.; Brandshaw, J. D.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6217)

4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르(500mg, 1.43mmol) 및 1-부틸아민(1.42mL, 14.3mmol)을 THF(5mL)에서 혼합하고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석시키고 H<sub>2</sub>O(3 × 30mL)로 세척하고 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 오일 상태로 농축시켰다. 이 오일을 30% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 필터로 통과시켜 기준선 불순물을 제거하였다(510mg, 1.41mmol, 99%).

**B) 4-부틸아미노-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르**

4-부틸아미노-5-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르(460mg, 1.27mmol)를 포름산 암모늄(850mg, 12.7mmol) 및 MeOH(20mL)중 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50mg)로 처리하고, 1시간 동안 환류시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 농축시켰다. 고형물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 처리하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 30mL)로 추출하고 먼 플러그를 통해 여과에 의해 건조시켜 오일을 수득하였다(440mg, 100%)

**C) 7-부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르**

4-부틸아미노-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르(440mg, 1.27mmol)를 EtOH(20mL) 및 HOAc(2mL)에 용해시키고 에톡시메틸렌알로노니트릴(186mg, 1.52mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온시키고 18시간 동안 교반시켰다. 반응을 냉각시키고, 농축시키고, H<sub>2</sub>O 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 처리하고, 이어서 EtOAc(3 × 50mL)로 추출하고, 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과 및 농축 후에, 잔사를 크로마토그래피하여 황색 오일을 수득하였다(400mg, 89%). (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.70).

**D) 7-부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드**

7-부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 실시에 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (brs, NH), 9.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),**

**7.92 (br m, NH), 7.87 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.0 Hz, 3H). APCI MS m/e 256.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 융점 204-208 °C.**

**실시에 19**

7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르 및 이소부틸아민을 실시에 18A 내지 18D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.90 (dd,  $J=7.5, 2.0$  Hz, 2H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.70 (dd,  $J=12.8, 2.3$  Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H), 0.93 (m, 6H). APCI MS  $m/e$  256.2 [(M + 1) $^+$ ]. 융점 147-150 °C (승화).

실시예 20

6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

A) 6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르

실시예 19B로부터의 4-아미노-5-이소부틸아미노-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르(250mg, 0.74mmol)을 EtOH(10mL) 및 HOAc(2mL)에 용해시키고 1-에톡시에틸렌 말로노니트릴(118mg, 0.87mmol)로 처리하였다. 반응을 실시예 18C(18h)에서와 같이 진행시키고 유사하게 후처리하여 생성물을 수득하였다. (TLC 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{NH}_3$ )  $R_f$  0.57).

B) 6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

6-메틸-7-이소부틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔-13-카복실산 3급-부틸 에스테르를 실시예 12E에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다. APCI MS  $m/e$  270.3[(M+1) $^+$ ]. 융점 129-130 °C(승화).

실시예 21

7-페닐-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시예 18A에 기재된 방법을 사용하여, 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르 및 아닐린을 75 °C에서 4시간 동안 커플링 단계에서 4-페닐아미노-5-니트로-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸로 전환시켰다. 이어서, 이를 실시예 18B, C 및 D에 기재된 방법을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.08 (1H), 7.78-7.57 (m, 7H), 3.47-3.00 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  276.2 [(M + 1) $^+$ ]. 융점 210-213 °C.

실시예 22

6-메틸-7-페닐-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시예 21 및 20에 기재된 방법을 사용하여, 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르 및 아닐린을 표제 화합물로 전환시켰다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.73-7.56 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 3.46-2.99 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  290.2 [(M + 1) $^+$ ]. 융점 >250 °C.

실시예 23

7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시예 18A 내지 18D에 기재된 방법을 사용하여, 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르 및 네오펜틸아민을 표제 화합물로 전환시켰다. t-Boc 전구체 GCMS  $m/e$  369(M $^+$ )(HCl 염) 융점>250 °C

실시예 24

6-메틸-7-네오펜틸-5,7,13-트리아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,5,8-테트라엔 하이드로클로라이드

실시예 21 및 20에 기재된 방법을 사용하여, 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르 및 네오펜틸아민을 표제 화합물로 전환시켰다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (br s, , NH), 4.41 (t,  $J=13.0$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.26 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H), 0.90 (s, 9H). t-Boc 전구체 APCI MS  $m/e$  384.2 [(M + 1) $^+$ ]. 융점 >250 °C.

실시예 25

6,7-디메틸-5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 하이드로클로라이드(하기 문헌을 참조: Jones, R. G.; McLaughlin, K. C. *Org. Syn.* 1963, 4, 824. b) Ehrlich, J., Bobert, M. T. *J. Org. Chem.* 1947, 522.)

4,5-디아미노-10-아자-트리사이클로 [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산-3급-부틸 에스테르(100mg, 0.35mmol)을  $\text{H}_2\text{O}$  (5ml)에서 80 °C로 가온하였다. 여기에 부탄 2,3-디온(0.034mL, 0.38mmol)을  $\text{N}_2$ 하에 2시간 동안 첨가하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(3 × 40mL)로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ (2 × 30mL)로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 오일(120mg, 100%)을 수득하였다. 이 오일을 2N HCl MeOH(5mL)에 용해시키고 30분 동안 가온하여 환류시킨 후, 농축시켰다. MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ 로부터 재결정하여 백색 분말(50mg, 43%)을 수득하였다. (TLC EtOAc  $R_f$  0.14).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 7.85 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.32 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.10 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.13 (d, J=11.0 Hz, 1H). t-Boc 전구체 APCI MS m/e 340.3 [(M + 1)<sup>+</sup>].

실시예 26

5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 하이드로클로라이드

A) 1-(4,5-디아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논

1-(4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논(3.0g, 8.70mmol)을 H<sub>2</sub>(45psi)하의 Pd(OH)<sub>2</sub>(20중량%/C 300mg, 10중량%)에 대하여 MeOH(30mL)에서 수소화하였다. 2.5시간 후에, 반응을 셀라이트 패드로 여과시키고 MeOH(30mL)로 씻어냈다. 용액을 담갈색 오일로 농축시키고 이를 결정화하였다(2.42g, 96%). (TLC 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.56). APCI MS m/e 286.2[(M+1)<sup>+</sup>]. 융점 129 내지 131 °C

B) 1-(5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1-(4,5-디아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논(500mg, 1.75mmol)을 THF(2mL)에 교반시켰다. 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O(2mL) 및 글리옥살 소듐 비설파이트 부가 화합물 수화물(931mg, 3.50mmol)로 처리한 후, 55 °C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(3 × 40mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H<sub>2</sub>O(2 × 30mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 회백색 분말(329mg, 60%)을 수득하였다. (TLC 25% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.40). 융점 164-166 °C.

C) 5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 하이드로클로라이드

1-(5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(320mg, 1.04mmol)을 MeOH(2.0mL)에 슬러리화하고, H<sub>2</sub>O(2.0mL)중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(221mg, 2.08mmol)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 70 °C로 가온한 후, 농축시키고, H<sub>2</sub>O(20mL)로 처리하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 10mL)로 추출하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고 농축시켜 담갈색 오일(183mg, 83%)을 수득하였고, 이를 정치시키면 고형화된다(융점 138 내지 140 °C). 이 물질을 MeOH(10mL)에 용해시키고, 3M HCl/EtOAc(3mL)로 처리하고, 농축시키고, MeOH(2 × 20mL)에 의해 공비화시켜 고형물을 수득하였고, 이를 MeOH/Et<sub>2</sub>O로부터 재결정하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다(208mg, 97%). (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.26).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ 8.94 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.54 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.08 (d, J=11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 211 (M<sup>+</sup>). 융점 225-230 °C.

실시예 27

14-메틸-5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔 하이드로클로라이드

5,8,14-트리아자테트라사이클로[10.3.1.0<sup>2.11</sup>.0<sup>4.9</sup>]헥사데카-2(11),3,5,7,9-펜타엔(207mg, 0.98mmol)을 37% 포르말린 수용액(1mL) 및 포름산(1mL)으로 처리하고, 이어서 1시간 동안 80 °C로 가온하였다. 반응물을 물에 붓고, 염기성으로 만들고(NaOH, pH ~ 11), EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시키고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 황색 고형물을 수득하였다. 이것을 MeOH(2mL)에서 교반시키고 3N HCl EtOAc(2mL)로 처리하였다. 농축 후에, 고형물을 MeOH/Et<sub>2</sub>O로부터 재결정하여 백색 고형물(70mg, 27%)로서 생성물을 수득하였다. (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.47).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.84 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 226.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 융점 >250 °C.

실시예 28

5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

A) 2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄논

1-(4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논(900mg, 2.61mmol) 및 아세트산 칼륨(KOAc)(2.6g, 26.1mmol)을 DMSO(10mL)에 용해시키고 16시간 동안 100 °C에서 교반하면서 가온하였다. 혼합물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O(50mL)로 희석시키고, 이어서 80% EtOAc/헥산(6 × 25mL)에 의해 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(3 × 20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 오일(575mg, 70%)을 수득하였다. (TLC 50% EtOAc/헥산 (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.40).

B) 2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄논

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2.7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄논(575mg, 1.82mmol)을 MeOH(20mL)에서 H<sub>2</sub> 분위기 하에(45psi) 10% Pd/C(80mg)에 대하여 1.5시간 동안 수소화시키고, 이어서 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 백색 고형물(450mg, 86%)로 농축시켰다. (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.6).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ 6.67-6.59 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.07 (m,

2H), 2.24 (m, 1H), 1.94 (d, J=10.5 Hz, 1H). GCMS *m/e* 286 (M<sup>+</sup>).

C) 2,2,2-트리플루오로-1-(5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에탄올(참조: Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. *J. Het. Chem.* 1990, 27, 335.)

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄올(150mg, 0.524mmol), 트리에틸 오르토포스페이트(0.19mL, 1.73mmol), 피리디늄-p-톨루엔설포산(PPTS, 18mg, 0.07mmol) 및 크실렌(10mL)를 질소하에 혼합하고, 135°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일(110mg, 71%)을 수득하였다. (TLC 20% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.40).

D) 5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에탄올(110mg, 0.37mmol)을 MeOH(5mL)에서 교반시키고, H<sub>2</sub>O(2mL)중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(78mg, 0.74mmol)로 처리하였다. 교반된 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가온시키고, 고형물로 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하여 EtOAc(3 × 40mL)로 추출하였다. 생성물을 1N HCl 수용액(2 × 40mL)으로 추출하고, 이를 EtOAc로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액에 의해 pH~10으로 중성화시켰다. 생성물을 EtOAc(3 × 40mL)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 오일을 수득하였다. (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.19).

상기 오일을 MeOH에 용해시키고 3N HCl EtOAc(4mL)로 처리한 후, 농축시키고, 최소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 교반하고, 헥산으로 포화시켰다. 18시간 후에, 생성물을 여과에 의해 수집하였다(55mg, 63%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.47 (s, 1H),

7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H),

2.15 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 201.03 [(M + 1)<sup>+</sup>].

실시예 29

6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

A) 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메틸 5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로 [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에탄올

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄올(150mg, 0.524mmol), 트리에틸 오르토포스페이트(0.34mL, 1.83mmol), 피리디늄-p-톨루엔설포산(PPTS, 20mg, 0.08mmol) 및 크실렌(10mL)를 질소하에 혼합하고, 135°C에서 18시간 동안 교반하였다. 실시예 28C에서와 같은 후처리, 단리 및 정제에 의해 표제 화합물(90mg, 55%)을 수득하였다.

B) 6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(6-메틸-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔)-에탄올(90mg, 0.30mmol)을 MeOH(5mL)에서 교반시키고, H<sub>2</sub>O(2mL)중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(61mg, 0.58mmol)로 처리하였다. 교반된 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가온시키고, 고형물로 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하여 EtOAc(3 × 40mL)로 추출하였다. 용액을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 오일을 수득하였다. (TLC 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.18).

<sup>1</sup>H NMR (자유 염기) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (s,

1H), 7.26 (s, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.72 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.98

(d, J=10.5 Hz, 1H).

상기 오일을 MeOH에 용해시키고 3N HCl EtOAc(4mL)로 처리한 후, 농축시키고, 최소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 교반하고, 헥산으로 포화시켰다. 18시간 후에, 생성물을 여과에 의해 수집하였다(10mg, 13%). APCI MS *m/e* 215.2[(M+1)<sup>+</sup>250°C

실시예 30

2-플루오로-N-(5-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄올(150mg, 0.524mmol), 2-플루오로벤조일 클로라이드(0.07mL, 0.576mmol), 피리디늄-p-톨루엔설포산(PPTS, 20mg, 0.08mmol), 피리딘(0.046mL, 0.576mmol) 및 크실렌(5mL)를 질소하에 혼합하고 135°C에서 18시간 동안 교반하였다. 24시간 후에, 추가의 PPTS(50mg)을 첨가하고, 물질을 135°C에서 추가로 24시간 동안 교반시켰다. 상기과 같이 후처리하여 조질 생성물(145mg, 0.375mmol)을 수득하였고, 이를 MeOH(5mL) 및 H<sub>2</sub>O(2mL)중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)(80mg, 0.75mmol)과 혼합시키고 가열하여 환류시켰다. 3시간 후에, 반응을 냉각시키고, 물로 희석하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 × 40mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시킨 후, 크로마토그래피하여 기준선 불순물을 제거하였다(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>)). 조 물질을 과량의 3N HCl EtOAc로 처리하고, 농축시킨 후, 최소량의 MeOH에 용해시키고, Et<sub>2</sub>O로 포화시키고 교반하였다. 4시간 교반 후에, 생성물을 여과에 의해 수집하였다(85mg, 68%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H),

6.82 (s, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.96 (d, J=10.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e*

313.1 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 융점 125-130 °C (승화)

### 실시예 31

#### 4-클로로-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

##### A) 1-(4-클로로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

염화 구리(I)(CuCl)를 다음과 같이 제조하였다: CuSO<sub>4</sub>(4.3g) 및 NaCl(1.2g)을 고온의 H<sub>2</sub>O(14mL)에 용해시켰다. 아황산수소 나트륨(NaHSO<sub>3</sub>)(1g) 및 수산화 나트륨(690mg)을 H<sub>2</sub>O(7mL)에 용해시키고 5분에 걸쳐 고온의 산성 용액에 첨가하였다. 침전된 백색 고형물을 여과하고 물로 세척하였다.

1-(4-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(460mg, 1.7mmol)을 H<sub>2</sub>O(2mL) 및 진한 HCl 용액(1mL)에 용해시키고, 이어서 0°C로 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(1mL)중 아질산 나트륨(NaNO<sub>2</sub>)(275mg) 용액을 적가하여 처리하였다. 생성된 용액에 진한 HCl 용액(2mL)중의 CuCl(202mg, 상기와 같이 제조된 것, 2.04mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다(기체 발생이 관찰됨). 생성된 용액을 60°C에서 15분 동안 가온시킨 후, 실온으로 냉각시키고, EtOAc(4 × 30mL)로 추출하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에 대하여 건조시킨 후에, 용액을 여과하고 오일로 농축시켜, 이를 50%의 EtOAc/헥산으로 용리되는 기준선 물질을 제거하기 위한 실리카 패드를 통해 여과하여 오일을 수득하였다(470mg, 95%).

##### B) 4-클로로-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

MeOH(30mL) 및 H<sub>2</sub>O(10mL)중의 1-(4-클로로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(470mg, 1.62mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(344mg, 3.24mmol)을 가열하여 환류시켰다. 2시간 후에, 반응을 냉각시키고 물로 희석한 후, EtOAc(4 × 40mL)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 과량의 3N HCl EtOAc로 처리하고 농축한 후, 최소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 용액을 헥산으로 포화시키고, 교반하였다. 교반한지 4시간 후에, 생성물을 여과에 의해 수집하였다(155mg, 42%).

### <sup>1</sup>H NMR (자유

염기)(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.68, (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.92 (d, J=10.5 Hz, 1H). <sup>1</sup>H NMR (HCl 염) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.30-7.20 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 6H), 2.37 (m, 1H), 1.89 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 194.1

[(M + 1)<sup>+</sup>].

### 실시예 32

#### 10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드 하이드로클로라이드

##### A) 1-(4-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

1-(4-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(500mg, 1.85mmol)을 H<sub>2</sub>O(5mL) 및 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액(0.5mL)에 용해시키고, 이어서 0°C로 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(2mL)중 아질산 나트륨(NaNO<sub>2</sub>)(140mg) 용액으로 처리하였다. 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액(0.5mL)중 요오드화 칼륨(460mg, 2.78mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다(반응물은 암적색으로 변한다). 생성된 용액을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 반응을 NaHSO<sub>3</sub> 및 물(pH 2.5)로 급냉시킨 후, EtOAc(4 × 30mL)로 추출하였다. 건조시킨 후(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용액을 여과하고 황색 오일로 농축시키고, 이를 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 황색 오일을 제공하였다(260mg, 37%). (TLC 30% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.70). (상기와 같이 수행된 5.4g 규모는 5g을 생성시킨다(67%)).

##### B) 4-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸에스테르

1-(4-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(5g, 13.1mmol) 및 37% NH<sub>4</sub>OH 수용액(50mL)을 MeOH(250mL)에서 2시간 동안 교반시킨 후 농축시키고, MeOH(2 × 50mL)로 공비화시켰다. 생성된 산물을 1,4-디옥산(75mL)에서 교반시키고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 용액(15mL)으로 처리하였다. 여기에 디-*t*-부틸디카보네이트(5.71g, 26.2mmol)을 첨가하였다. 18시간 교반 후에, 반응을 H<sub>2</sub>O(50mL)로 처리하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 × 30mL)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시킨 후, 실리카 겔(TLC 20% EtOAc/헥산)에서 크로마토그래피하여 생성물을 오일로서 수득하였다(4.9g, 98%).

##### C) 4-시아노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸에스테르(다음 문헌에 기재된 방법을 사용:

House, H. O.; Fischer, W. F. *J. Org. Chem.* . 1969, 3626.)

CuCN(108mg, 1.21mmol) 및 NaCN(59mg, 1.21mmol)을 무수 DMF(6mL)에서 혼합하고 N<sub>2</sub>하에 150°C로 가온시켰다. 용해가 20분 이내에 발생한다. 여기에 DMF(3.5mL)중 4-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸에스테르(232mg, 0.6mmol)를 첨가하고, 혼합물을 150°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 냉각시키고 50% NaCl 포화 수용액으로 희석시키고, 50% EtOAc/헥산(3 × 30mL)로 추출하였다. 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축 후에, 생성물을 크로마토그래피에 의해 분리시켰다(86mg, 50%). (TLC 20% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.28).

##### D) 10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 시아나이드 하이드로클로라이드

4-시아노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸에스테르를 3N HCl EtOAc(6mL)로 처리하고, 2시간 동안 가온하여 환류시킨 후, 농축시키고, 최소량의 MeOH에 용해시켜 Et<sub>2</sub>O로 포화시키고, 18시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하였다(49mg, 73%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**

**9.66 (br s, NH), 7.86 (br s, NH), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.33-2.97 (m, 6H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (d, J=11.0 Hz, 1H). GCMS *m/e* 184 (M<sup>+</sup>). 융점 268-273 °C.**

**실시예 33**

**3-(10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 하이드로클로라이드**

4-시아노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸에스테르(300mg, 1.1mmol)를 EtOH (10mL)에 교반시켰다. 여기에 히드록실 아민 하이드로클로라이드(382mg, 5.5mmol) 및 NaOH(242mg, 6.05mmol)을 첨가하고, 혼합물을 가온하여 환류시켰다. 45분 후에, 반응을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 황색 고형물(110mg, 0.35mmol)을 수득하였다. 이 고형물을 피리딘(1mL)에 용해시키고, 아세틸 클로라이드(0.03mL, 0.415mmol)로 처리하고 100°C에서 18시간 동안 가온하였다. 반응을 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하였다. 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다(50mg, 0.15mmol). (25% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.18). 이 생성물을 2N HCl MeOH(10mL)로 처리하고, 70°C에서 1시간 동안 가열하고, 냉각하고, 농축시키고, MeOH/Et<sub>2</sub>O로부터 재결정하여 생성물을 수득하였다(15mg). APCI MS *m/e* 242.2[(M+1)<sup>+</sup>].

**실시예 34**

**1-(10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에탄논 하이드로클로라이드**

**A) 1-(4-아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논**

1-(10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(253mg, 1.0mmol) 및 AcCl(0.68mL, 10mmol)을 DCE(3mL)에 용해시키고, 삼염화알루미늄(AlCl<sub>3</sub>)(667mg, 5.0mmol)으로 처리하였다. 생성된 황색 혼합물을 30분 동안 교반시키고 얼음 및 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 위에 부었다. 교반하고 20분 후에, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 30mL)로 추출하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 이어서 농축하여 등황색 오일(255mg, 86%)을 수득하였다.

**B) 4-아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸 에스테르**

1-(4-아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(1.3g, 4.37mmol) 및 37% NH<sub>4</sub>OH 수용액(10mL)을 MeOH(30mL)에서 3시간 동안 교반시킨 후 농축시키고, MeOH(2 × 50mL)로 공비화시켰다. (이러한 생성물은 곧바로 HCl 염으로 전환될 수 있다: 다음 예를 참조한다). 생성된 산물을 1,4-디옥산(20mL)에서 교반시키고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(5mL)으로 처리하였다. 여기에 디-*t*-부틸디카보네이트(1.91g, 8.74mmol)를 첨가하였다. 2시간 교반 후에, 반응을 H<sub>2</sub>O(50mL)로 처리하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 × 30mL)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시킨 후, 크로마토그래피하여 오일을 수득하였다(1.3g, 100%). (TLC 40% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.56).

**C) 1-(10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-1-에탄논 하이드로클로라이드**

4-아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸에스테르(190mg, 0.63mmol)을 과량의 3N HCl EtOAc로 처리하고, 1시간 동안 70°C로 가온한 후, 농축시키고, 최소량의 MeOH에 용해시켰다. 생성된 용액을 Et<sub>2</sub>O로 포화시키고 교반하였다. 18시간 후에, 백색 결정성 생성물을 여과에 의해 수집하였다(81mg, 54%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (br s, NH), 7.89 (s, 1H), 7.88 (d,**

**J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (br s, NH), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.00 (br m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (d, J=11.0 Hz, 1H). GCMS *m/e* 201 (M<sup>+</sup>). 융점 198-202 °C.**

**실시예 35**

**10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 하이드로클로라이드**

**A) 아세트산 10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 에스테르**

1-(4-아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(2.5g, 8.41mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(*m*-CPBA)(7.5g, 42mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)에 교반시키고 40°C에서 18시간 동안 가온시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 디메틸설파이드(Me<sub>2</sub>S)(3mL, 40.8mmol)로 처리하고, 24시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 얼음 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(100mL) 위에 붓고, Et<sub>2</sub>O(4 × 40mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(3 × 40mL)으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다(1.83g, 69%). (TLC EtOAc R<sub>f</sub> 0.80).

**B) 2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄논**

아세트산 10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 에스테르(900mg, 2.87mmol)을 MeOH(20mL) 및 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(15mL)에서 48시간 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 20mL)로 추출한 후, 먼 플러그를 통하여 건조시켰다. 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 순수한 생성물을 수득하였다(420mg, 54%). (TLC 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> R<sub>f</sub> 0.44).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**

**7.05 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.16 (br s, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.97 (d, J=11.0 Hz, 1H).**

C) 10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-올 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄논(50mg, 0.184mmol)을 MeOH/H<sub>2</sub>O(3/1, 5mL)에 용해시키고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)(40mg, 0.369mmol)로 처리하고, 2시간 동안 65°C로 가온하였다. 혼합물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 희석하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 20mL)로 추출한 후, 먼 플러그를 통하여 건조시켰다. 실리카 겔 플러그를 통한 여과에 의해 오일을 수득하였고(10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 이를 3N HCl EtOAc(3mL)로 처리하고, 농축시키고, 최소량의 MeOH에 용해시키고, 이를 Et<sub>2</sub>O로 포화시키고 교반하였다. 18시간 후에, 백색 결정상 생성물을 여과에 의해 수집하였다(10mg, 26%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDOD<sub>3</sub>) δ 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.80**

**(d, J=2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.0,2.0 Hz, 1H), 3.32-3.28 (4H), 3.09 (dd, J=14.5,12.0 Hz, 2H),**

**2.32 (m, 1H), 2.03 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS m/e 176.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. 용점 308(분해) °C.**

실시예 36

7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔 하이드로클로라이드

A) 1-(4-아세틸-5-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논

아세트산 10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일 에스테르(800mg, 2.55mmol)을 AlCl<sub>3</sub>(1.0g, 7.65mmol)과 혼합시키고, 2시간 동안 170°C에서 가온하였다. 혼합물을 냉각시키고, 1N HCl 수용액(20mL)으로 처리하고 EtOAc로 추출하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 크로마토그래피하여 오일(190mg, 24%)을 수득하였다. (TLC EtOAc R<sub>f</sub> 0.75).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.58 (s, 0.5H), 12.52 (s, 0.5H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (s,**

**1H), 4.33 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.14 (m, 1H),**

**2.35 (m, 1H), 1.97 (br d, J=11.2 Hz, 1H).**

B) 2,2,2-트리플루오로-1-[4-히드록시-5-(1-히드록시이미노-에틸)-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일]-에탄논

1-(4-아세틸-5-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(190mg, 0.605mmol), 히드록실아민 HCl(99mg, 1.21mmol) 및 NaOAc(118mg, 1.21mmol)을 MeOH(4mL) 및 H<sub>2</sub>O(1mL)에 혼합하고, 65°C에서 18시간 동안 가온하였다. 혼합물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 황색 오일(177mg, 93%)을 수득하였다.

C) 2,2,2-트리플루오로-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔-에탄논

상기 오일, 즉 2,2,2-트리플루오로-1-[4-히드록시-5-(1-히드록시이미노-에틸)-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일]-에탄논(177mg, 0.54mmol)을 DCE(3mL)에 교반시키고, 트리에틸아민(0.4mL, 2.8mmol) 및 아세트산 무수물(Ac<sub>2</sub>O)(0.3mL, 2.8mmol)로 처리하고, 18시간 동안 교반시켰다. 반응을 H<sub>2</sub>O로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 황색 오일로 농축시키고, 이를 무수 DMF(3mL)에 용해시키고 오일중 60% NaH(32mg, 1.08mmol)로 처리하였다. 18시간 교반 후에, 오일중 60% NaH 추가량(33mg)을 도입하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응을 H<sub>2</sub>O(5mL)로 급냉시키고 80% EtOAc/헥산(3 × 30mL)로 추출하였다. 유기층을 H<sub>2</sub>O(3 × 20mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축시키고, 크로마토그래피하여 오일을 수득하였다(40% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.56).

D) 7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔 하이드로클로라이드

실시예 9C에 기재된 방법을 사용하여, 2,2,2-트리플루오로-7-메틸-5-옥사-6,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2,4(8),6,9-테트라엔 에탄논을 표제 화합물로 전환시켰다. 이를 3N HCl EtOAc(3mL)로 처리하고, 농축시키고, 최소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 헥산으로 포화시키고 교반하였다. 18시간 후에, 백색 결정상 생성물을 여과에 의해 수집하였다(18mg, 전체 수율 13%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,**

**DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.42-2.98 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (d,**

**J=10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 215.2 [(M + 1)<sup>+</sup>].**

실시예 37

4-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드 및 4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

1-(4-아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄논(1.0g, 3.3mmol) 및 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(DMF-DMA)(4.0g, 33.6mmol)을 140°C에서 18시간 동안 가온시켰다. 냉각 후에, 결정상 침전을 여과하여 EtOAc(690mg, 58%)로 씻어냈다.

상기 고형물, 즉 3-디메틸아미노-1-(10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-일)-프로페논(200mg, 0.56mmol)을 EtOH(2mL)에 용해시키고 5N HCl EtOH(0.1mL)에 이어서, 메틸 히드라진(0.6mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 70°C로 가온시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 위치이성질체 생성물의 3/1 혼합물(130mg, 68%)을 수득하였다. (TLC 50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.40).

상기 오일(130mg, 0.388mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)(82mg, 0.775mmol)을 MeOH(10mL) 및 H<sub>2</sub>O(5mL)에서 18시간 동안 교반시켰다. 냉각 후, 반응물을 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해

정제하고 오일로 농축시켰다. 염을 2N HCl MeOH에 의해 생성시키고, 농축하고, MeOH/EtOAc로부터 재결정하여 위치이성질의 피라졸 3/1 혼합물을 수득하였다(85mg, 58%). (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.25). TFA-전구체 APCI MS m/e 336.3[(M+1)<sup>+</sup>].

#### 실시예 38

##### 4,5-디클로로-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

A) 1-(4,5-디클로로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄올(다음 문헌을 참조: Campaigne, E.; Thompson, W. *J. Org. Chem.* **1950**, *72*, 629.)

1-(10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄올(539mg, 2.1mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)에서 교반시키고, ICl<sub>3</sub>(s)(982mg, 4.21mmol)로 처리하였다. 생성된 오렌지색 용액을 0.5시간 동안 교반하고, NaHSO<sub>3</sub> 포화 수용액(25mL)에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 25mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 건조시키고, 오일로 농축시켰다(570mg, 84%). (TLC 50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.62).

##### B) 4,5-디클로로-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

1-(4,5-디클로로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄올(570mg, 1.75mmol)을 MeOH(25mL)에서 교반시키고, H<sub>2</sub>O(5mL)중 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(s)(5g, 47mmol)으로 처리하였다. 교반된 혼합물을 4시간 동안 70°C로 가온시키고, 고형물로 농축시키고, H<sub>2</sub>O로 희석시키고, EtOAc(3 × 40mL)로 추출하였다. 생성물을 1N HCl 수용액(2 × 40mL)으로 추출하고, 이를 EtOAc로 세척한 후, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액에 의해 pH ~10으로 중성화시켰다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 40mL)로 추출하고, 먼 플러그를 통해 여과하고 오일로 농축시켰다(400mg, 100%).

오일을 MeOH에 용해시키고, 3N HCl EtOAc(4mL)로 처리하고, 농축시키고, 이어서 최소량의 MeOH에 용해시키고, Et<sub>2</sub>O로 포화시킨 후, 18시간 동안 교반시켰다. 생성물을 여과에 의해 수집하였다(210mg, 45%). (TLC 50% EtOAc/헥산 (NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.08).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58 (s, 2H), 3.33-2.97 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (d, J=10.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 141.02, 130.60, 126.58, 45.54, 40.55, 38.30. GCMS m/e 227, 229 (M<sup>+</sup>). 융점 283-291 °C.**

#### 실시예 39

##### N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-디메틸-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-설포닐아미드 하이드로클로라이드

##### A) 10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-설포닐클로라이드

1-(10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄올(530mg, 2.1mmol)을 클로로설포닐산(2mL, 30mmol)에 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 오일을 수득하였다(640mg, 87%). (TLC 30% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.15).

##### B) N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-디메틸-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-설포닐아미드 하이드로클로라이드

10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-설포닐클로라이드(320mg, 0.9mmol)을 THF(10mL)에서 교반시키고, 40% Me<sub>2</sub>NH/H<sub>2</sub>O(1.5mL)로 처리하였다. 10분 후에, 혼합물을 농축시키고 실리카 겔에서 크로마토그래피하여(TLC 30% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.31) 오일을 수득하였다(256mg, 78%). 이 물질을 MeOH(6mL) 및 NH<sub>4</sub>OH(2mL)에 용해시키고, 18시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고, MeOH(3×)로부터 공비화하였다. 생성된 오일을 MeOH에 용해시키고 3N HCl EtOAc(4mL)로 처리하고, 농축시키고, 최소량의 MeOH에 용해시키고, 이를 Et<sub>2</sub>O로 포화시켜 18시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 백색 분말로서 수집하였다(163mg, 59%). (TLC 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.54).

**<sup>1</sup>H NMR (자유 염기에 대한 자료) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.07 (dd, J=12.5, 2.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (d, J=11.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128.43, 124.16, 122.75, 46.67, 46.55, 42.11, 39.44, 37.81. GCMS m/e 266 (M<sup>+</sup>). (HCl에 염에 대한 자료) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68-7.52 (3H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (d, J=11.0 Hz, 1H). GCMS m/e 266 (M<sup>+</sup>). 원소분석 계산값 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>HCl: C, 51.56; H, 6.32; N, 9.25. 측정값 C, 51.36; H, 6.09; N, 9.09.**

#### 실시예 40

##### 4-(1-피롤리딘설포닐)-10-아자트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

피롤리딘 동중체를 실시예 39B에 기재된 커플링 단계에서 피롤리딘을 치환시킴으로써 10-트리플루오로아세틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-4-설포닐 클로라이드(320mg, 0.9mmol)로부터 제조하였다. TFA 생성물을 오일로서 단리하였다(314mg, 89%). 실시예 39B에서와 같은 탈보호 및 염으로의 전환에 의해 백색 분말을 수득하였다(189mg, 63%). (TLC 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.60). (TLC 50% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.65).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 8H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.98 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H), 1.72 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.91, 144.08, 136.65, 127.90, 124.18, 122.36, 50.43, 47.87, 46.80, 46.63, 42.11, 39.63, 25.10. APCI MS  $m/e$  293 [(M + 1) $^+$ ]. (HCl에 염에 대한 자료)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.78 (br s, NH), 8.1 (br s, NH), 7.73 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.39-3.01 (10H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 1.66 (m, 4H). GCMS  $m/e$  292 ( $M^+$ ). 원소분석 계산값  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{HCl} \cdot 1/2\text{MeOH}$ : C, 54.07; H, 6.47; N, 8.51. 측정값 C, 53.98; H, 6.72; N, 8.12

실시에 41

5,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0 $^{2,10}$ .0 $^{4,8}$ ]펜타데카-2,4(8),9-트리엔-6온 하이드로클로라이드(표제 화합물을 4,5-디니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0 $^{2,7}$ ]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-카복실산 3급-부틸 에스테르를 오르토 플루오로 페닐 잔기에 대한 등가물로서 처리하는 다음 문헌에 기재된 방법에 따라 제조하였다: Quallich, G. J.; Morrissey, P. M. *Synthesis* 1993, 51-53.)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.42 (s, NH), 9.88 (br s, NH), 7.52 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.41 (d,  $J=5.0$  Hz, 2H), 3.35-3.13 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  215.2 [(M + 1) $^+$ ].

실시에 42

6-옥소-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0 $^{2,10}$ .0 $^{4,8}$ ]펜타데카-2,(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드(참조: Nachman, R. J. *J. Het. Chem.* 1982, 1545.)

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0 $^{2,7}$ ]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에탄올(317mg, 1.11mmol)을 THF(10mL)에서 교반시키고, 카보닐디이미다졸(269mg, 1.66mmol)로 처리하고, 60 $^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 가온시켰다. 혼합물을 농축시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)로 희석하고, 1N HCl 수용액(3  $\times$  10mL)로 세척하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하여(50% EtOAc/헥산) 오일을 수득하였다(130mg). 이 물질을 실시에 9C에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.78 (s, NH), 9.56 (br s, NH), 7.63 (br s, NH), 7.24 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.26 (br s, 2H), 3.16 (br t,  $J=9.5$  Hz, 1H), 2.93 (br s, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  217.2 [(M + 1) $^+$ ].

실시에 43

3-트리플루오로메틸-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0 $^{2,7}$ ]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드(참조: Grunewald, G. L.; Paradkar, V. M.; Pazhenchevsky, B.; Pleiss, M. A.; Sall, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. J. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2321-2327. Grunewald, G. L.; Markovich, K. M.; Sall, D. J. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 2191-2208.)

표제 화합물을 실시에 1 및 2에 기재된 방법에 의해 2-플루오로-6-트리플루오로메틸브로모벤젠으로부터 출발하여 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.67-7.50 (3H), 3.65 (br s, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H). APCI MS  $m/e$  228.2 [(M + 1) $^+$ ]. (HCl 염) 융점 275-277  $^\circ\text{C}$ . 원소분석 계산값  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 53.44; H, 5.11; N, 5.19. 측정값 C, 53.73; H, 4.83; N, 5.16.

실시에 44

3-페닐-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0 $^{2,7}$ ]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

A) 5-플루오로-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌 및 5-요오도-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌(참조: Eisch, J. J.; Burlinson, N. E. *J. Amer. Chem. Soc.* 1976, 98, 753-761; Paquette, L. A.; Cottrell, D. M.; Snow, R. A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1977, 99, 3723-3733)

마그네슘 조각(9.37g, 385mmol)을,  $\text{N}_2$  유동 어댑터, 기계적 교반기 및 효율적인 응축기( $\text{N}_2$  유동 어댑터가 장착됨)를 갖는 비균등화 부가 깔대기가 장착된 볼륨 건조된 2L들이의 3목 둥근 바닥 플라스크내의 무수 THF(1000mL)중에서 교반시켰다. 플라스크를 교반시키고, 제거가능한 가열 맨틀에 의해 가온하여 환류시켰다. 2,6-디플루오로-요오도벤젠(0.3g)을 첨가하고, 이어서 THF중 3N EtMgBr(0.3mL)를 첨가하였다. 사이클로펜타디엔(24.24g, 367mmol) 및 2,6-디플루오로-요오도벤젠(88.0g, 367mmol)의 친밀한 혼합물로 부가 깔대기를 채웠다. 상기 친밀한 혼합물중 일부( $\sim$ 1mL)를 반응의 개시를 돕기 위해 도입하였다( $\sim$ 4  $\times$ ). 15분 후에, 반응이 개시되었고(발열성, 및 증기 응축), 부가 깔대기의 내용물을 첨가하는 동안 가열을 필요한 경우 유지시켰다. 이어서, 반응을 환류에서  $\sim$ 1시간 동안 유지시켰다(GCMS로 측정시 출발 물질이 발견되지 않음).

반응을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(20mL)로 급냉시키고, 또한 1N HCl 수용액(200mL)으로 고형물을 용해시켰다. 생성물을 헥산으로 추출하였다(4 × 150mL). 합친 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(150mL)으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 헥산 세정에 의하여 실리카 플러그를 통해 여과시키고, 오일로 농축시켰다(70g). 헥산으로 용리되는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 2몇의 분량을 수득하였고(9.0g 및 21.0g), 이것은 주로 5-요오도-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌을 함유하였다. (TLC 헥산 R<sub>f</sub> 0.63).

**B) 5-요오도-1,2,3,4-테트라하이드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올**

5-요오도-1,4-디하이드로-1,4-메타노-나프탈렌(20g) 및 N-메틸-모르폴린 N-옥사이드(17.61g, 130mmol)를 아세톤(90mL) 및 H<sub>2</sub>O(13mL)에서 교반시켰다. 여기에, OsO<sub>4</sub>(0.2mL, t-BuOH중 2.5중량% 용액, 0.02mmol)의 용액을 첨가하였다. 144시간 후에, 플로리살(5g) 및 NaHSO<sub>3</sub> 포화 수용액(3mL)을 첨가하고 1/2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 여액을 농축시켜 오일을 수득하였고, 이를 100% EtOAc에 대한 헥산의 기울기로 용리되는 실리카 겔에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고형물(13.73g)을 수득하였다. APCI MS m/e 301.1[(M-1)<sup>+</sup>].

**C) 10-벤질-3-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔**

5-요오도-1,2,3,4-테트라하이드로-1,4-메타노-나프탈렌-2,3-디올(8.33g, 27.6mmol) 및 Et<sub>3</sub>NbCl(10mg)을 디클로로에탄(25mL) 및 H<sub>2</sub>O(75mL)에서 격렬하게 교반시킨 후, 과요오드산 나트륨(6.17g, 29.0mmol)으로 처리하였다. 1.5시간 후에, 층을 분리하고 수층을 DCE(2 × 40mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H<sub>2</sub>O(4 × 30mL)로 요오드화 전분지에 대한 반응이 관측되지 않을 때까지 세척하고, NaCl 포화 수용액(30mL)으로 세척하였다. 유기층을 먼 플러그를 통해 건조시키고 벤질 아민(3.16mL, 29.0mmol)으로 처리하고 2분 동안 교반한 후, 부가 깔대기로 옮겼다. 이 용액을 DCE(150mL)중 NaHB(OAc)<sub>3</sub>(18.72g, 88.0mmol)의 격렬하게 교반되고 냉각된(0°C) 혼합물에 ~10분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완결한 후에, 혼합물을 2시간 동안 냉각하지 않고 교반하였다. 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(100mL)으로 급냉시키고 1시간 동안 교반시킨 후, 층을 분리하고 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 50mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 NaCl 포화 수용액(50mL)으로 세척하고 먼 플러그를 통해 건조시킨 후, 농축시켰다. 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 오일(6.3g, 61%)을 수득하였다. (TLC 5% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.10).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.28-

7.22 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 3H), 3.58 (AB dd, J=14.2 Hz, 2H), 3.26 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.04 (br d, J=10.2 Hz, 1H), 2.83 (br d, J=10.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.72 (d, J=10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 376.0 [(M + 1)<sup>+</sup>].

**D) 10-벤질-3-페닐-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔**(논의를 위해 다음 문헌 참조: Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483)

10-벤질-3-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(375.3mg, 1.0mmol), 아세트산 칼륨(785mg, 8.0mmol) 및 페닐 보론산(183mg, 1.5mmol)을 10/1 EtOH/H<sub>2</sub>O(5mL)에서 혼합하였다. 혼합물을 탈기시키고(3진공/N<sub>2</sub> 순환), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(57.5mg, 0.05mmol)으로 처리하고 90°C에서 18시간 동안 가온하였다. 반응을 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 희석하고 Et<sub>2</sub>O(3 × 50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 오일을 수득하였다(180mg, 55%). (TLC 4% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.18). GCMS m/e 325(M)<sup>+</sup>.

**E) 3-페닐-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드**

10-벤질-3-페닐-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔을 실시예 2D에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물로 전환시켰다. (TLC 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.30).

(자유 염기에 대한 자료) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.15

(8H), 3.17 (br s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.93 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=10.5, 2.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=10.5, 2.5 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.91 (d, J=10.5 Hz, 1H). APCI MS m/e 236.2 [(M + 1)<sup>+</sup>].

(HCl 염) 융점 262-265 °C. 원소분석 계산값 C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N.HCl.1/3H<sub>2</sub>O: C, 73.26; H, 6.86; N, 5.19. 측정값 C, 73.50; H, 6.77; N, 5.04.

**실시예 45**

**3-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드**

**A) 10-벤질-3-보론산-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔**

10-벤질-3-요오도-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(3.0g, 7.99mmol)을 질소 분위기하에 -78°C에서 무수 THF(40mL)에 교반시키고, n-BuLi(헥산중 2.5M 용액 3.84mL, 9.59mmol)으로 적가하여 처리하였다. 10분 후에, 트리-이소프로필보레이트(4.61mL, 20.0mmol)를 적가하였다. ~1/2시간 후에, 반응물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액에 붓고, 5분 동안 교반시키고, EtOAc(3 × 50mL)로 추출하고 농축하였다. 잔사를 30% Et<sub>2</sub>O/헥산에 용해시키고 1N NaOH 수용액(4 × 50mL)으로 추출하였다. 합친 수성 염기층을 진한 HCl로 처리하여 pH를 8로 하고 EtOAc(4 × 25mL)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 방산(stripping)시켰다. 우선 3%의 EtOAc/헥산으로 용리하여 비극성의 성분을 제거하고 이어서 5%의 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피로 표제 화합물을 수득하였다. (TLC 25% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.60).

**B) 10-벤질-3-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔**

THF(5mL)에 용해된 10-벤질-3-보론산-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(140mg, 0.48mmol)을 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(64.5mg, 0.48mmol)로 처리하고 1시간 동안 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하였다. (TLC 25% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.18).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18-7.15 (3H), 7.04 (dd, J= 8.0,7.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.0,1.0 Hz, 1H), 3.53 (br s, OH), 3.51 (AB d, J=14.0 Hz, 2H), 3.28 (br s, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.91 (dd, J=8.5,1.5 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J=8.5,1.5,1.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.65 (d, J=10.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 266.5 [(M + 1)<sup>+</sup>].

C) 3-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

10-벤질-3-히드록시-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔(160mg, 0.60mmol)을 실시예 1D에 기재된 방법에 의해 표제 화합물로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (dd, J=8.0,7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.33-3.25 (3H), 3.16 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.02 (d, J=11.0 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 175.8 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염) 융점 253-255 °C.

실시예 46

4,5-디플루오로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔 하이드로클로라이드

표제 화합물을 2,4,5-트리플루오로브로모벤젠으로부터 출발하여 실시예 1 및 2에 기재된 방법에 의해 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.48-3.13 (6H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 196.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염) 융점 301-303 °C. 원소분석 계산값 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N.HCl.1/6H<sub>2</sub>O: C, 56.30; H, 5.30; N, 5.97. 측정값 C, 56.66; H, 5.41; N, 5.96.

실시예 47

6-에틸-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-니트로-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 및 프로피오닐 클로라이드를 실시예 30 및 문헌(Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. *J. Het. Chem.* 1990, 27, 335)에 기재된 방법을 따라 표제 화합물로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.48 (d, J=2.5 Hz, 2H), 3.41 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.20 (2H), 3.01 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.17 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.42 (t, J=7.5 Hz, 3H). APCI MS *m/e* 229.2 [(M + 1)<sup>+</sup>].

실시예 48

6-이소프로필-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 및 이소부틸릴 클로라이드를 실시예 47에 기재된 방법을 따라 표제 화합물로 전환시켰다. (TLC 25% EtOAc/헥산 R<sub>f</sub> 0.14).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (2H), 3.49 (br s, 2H), 3.41 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.33-3.19 (3H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 6H). APCI MS *m/e* 243.2 [(M + 1)<sup>+</sup>]. (HCl 염) 융점 249-251 °C.

실시예 49

6-벤질-5-옥사-7,13-디아자테트라사이클로[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]펜타데카-2(10),3,6,8-테트라엔 하이드로클로라이드

2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시-5-아미노-10-아자-트리사이클로[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]도데카-2(7),3,5-트리엔-10-일)-에타논 및 페닐-아세틸 클로라이드를 실시예 47에 기재된 방법을 따라 표제 화합물로 전환시켰다.

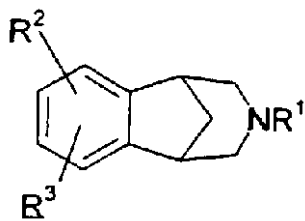
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.24 (5H), 4.29 (s, 2H), 3.46 (d, J=2.5 Hz, 2H), 3.39 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.18 (2H), 2.42 (m, 1H), 2.15 (d, J=11.5 Hz, 1H). APCI MS *m/e* 291.2 [(M + 1)<sup>+</sup>].

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 비공액 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, XC(=O)R<sup>13</sup>, 벤질 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, 히드록시, 니트로, 아미노, 할로, 시아노, -SO<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup>, -XC(=O)R<sup>13</sup>, 아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, 아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-O-, 헤테로아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-, 헤테로아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-O-, X<sup>2</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 및 X<sup>2</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-로 구성된 군에서 선택되고, 이때 q는 0, 1 또는 2이고;

아릴은 페닐 및 나프틸로 구성된 군에서 선택되고;

헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 구성된 군에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고;

X<sup>2</sup>는 존재하지 않거나, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노- 또는 [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-이며;

상기 X<sup>2</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 X<sup>2</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 중 (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 잔기는 1개 이상의 탄소 원자를 포함하고, X<sup>2</sup>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 잔기중 탄소 원자 1 내지 3개는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 임의로 치환될 수 있으나, 단 상기 헤테로원자중 임의의 2개는 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어야 하며, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬- 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬-중 임의의 알킬 잔기는 2 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환될 수 있고;

상기 아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬- 및 헤테로아릴-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-의 각 알킬 잔기의 탄소 원자중 1개는 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 임의로 치환될 수 있고;

상기의 각 아릴 및 헤테로아릴 기는 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 2 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 할로, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노-, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup> 및 -XC(=O)R<sup>13</sup>으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있거나, 또는

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 포화되거나 불포화될 수 있는 4원 내지 7원의 모노사이클릭 또는 10원 내지 14원의 비사이클릭 탄소환 고리를 형성하고, 이때 상기 모노사이클릭 고리의 융합되지 않은 탄소 원자중 1 내지 3개, 및 화학식 I에 나타낸 벤조 고리의 일부가 아닌 상기 비사이클릭 고리의 탄소 원자중 1 내지 5개는 독립적으로 질소, 산소 또는 황에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 상기 모노사이클릭 및 비사이클릭 고리는 독립적으로 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, 니트로, 시아노, 할로, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, 히드록시, 아미노, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>아미노, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup> 및 -XC(=O)R<sup>13</sup>으로 구성된 군에서 선택된 1개 이상의 치환기에 의해, 바람직하게는 모노사이클릭 고리에서는 0 내지 2개의 치환기에 의해 그리고 비사이클릭 고리에서는 0 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>13</sup>은 수소 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되거나, 또는

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 아제티딘, 피페라진, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬피페라진 또는 티오모르폴린 고리, 또는 고리의 황 원자가 설폰사이드 또는 설폰으로 치환된 티오모르폴린 고리를 형성하고;

각각의 X는 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌이나; 단,

(a) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>중 하나 이상은 수소가 아니어야 하고,

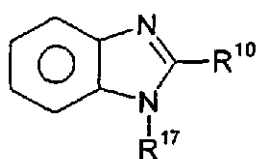
(b) R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 둘다 수소인 경우, R<sup>1</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 비공액 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐일 수 없다.

## 청구항 2.

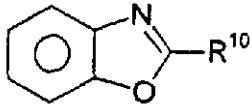
제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 화학식 I의 벤조 고리와 함께 하기 화학식 XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX 및 XXX로 구성된 군에서 선택된 비사이클릭 고리 시스템을 형성하는 화합물:

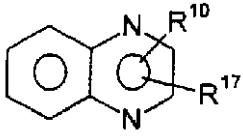
화학식 XXVI



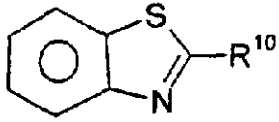
화학식 XXVII



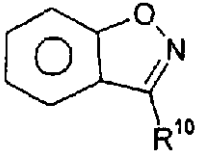
화학식 XXVIII



화학식 XXIX



화학식 XXX



상기 식들에서,

$R^{10}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로  $(C_0-C_6)$ 알킬-,  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $(C_0-C_6)$ 알킬-, 니트로, 시아노, 할로, 아미노,  $(C_1-C_6)$ 알킬아미노-,  $[(C_1-C_6)알킬]_2$ 아미노-,  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^{13}$ ,  $-XC(=O)R^{13}$ , 페닐 및 모노사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이때 상기  $(C_0-C_6)$ 알킬- 및  $(C_1-C_6)$ 알콕시- $(C_0-C_6)$ 알킬-에서 탄소 원자의 총 수는 6 이하이고, 임의의 알킬 잔기는 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 구성된 군에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^{13}$ 은 각각 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 이 화학식 I의 벤조 고리와 함께 비사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 형성하지 않는 화합물.

### 청구항 4.

제 1 항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 중 하나 또는 둘다가  $-C(=O)R^{13}$ 이고, 이때  $R^{13}$ 이  $(C_1-C_6)$ 알킬인 화합물.

### 청구항 5.

제 1 항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 중 하나가  $-COR^{13}$ 이고, 이때  $R^{13}$ 이 1 내지 7개의 불소 원자로 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬인 화합물.

### 청구항 6.

제 1 항에 있어서,

$R^2$  및  $R^3$ 중 하나가  $CF_3$ , 플루오로, 시아노 또는  $C_2F_5$ 인 화합물.

### 청구항 7.

삭제

### 청구항 8.

삭제

### 청구항 9.

삭제

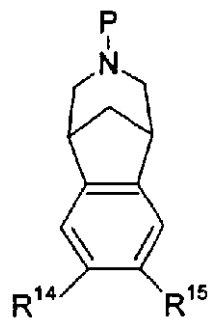
### 청구항 10.

삭제

### 청구항 11.

하기 화학식 I-1의 화합물:

화학식 I-1



상기 식에서,

P는 수소, 메틸, COOR<sup>16</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=O)H, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 벤질, t-부톡시카보닐(t-Boc) 또는 트리플루오로아세틸이고, 이때 R<sup>16</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 알릴 또는 2,2,2-트리클로로에틸이며;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 제 1 항에서 정의된 바와 같고;

상기 -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에서 알킬 잔기는 1 내지 3개의 할로 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 플루오로 또는 클로로 원자로 임의로 치환될 수 있고;

R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 수소, 1 내지 7개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 할로로 구성된 군에서 독립적으로 선택되나, 단,

P가 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 비공액 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐인 경우, R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 둘다 수소일 수 없다.

**청구항 12.**

삭제

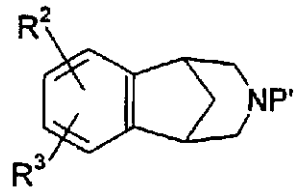
**청구항 13.**

삭제

**청구항 14.**

하기 화학식 I-3의 화합물:

화학식 I-3



상기 식에서,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 제 1 항에서 정의된 바와 같고;

P'는 COOR<sup>16</sup>, -C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(=O)H, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 벤질 또는 t-부톡시카보닐(t-Boc)이고, 이때

R<sup>16</sup>은 알릴, 2,2,2-트리클로로에틸 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 제 1 항에 정의된 바와 같고;

상기 -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에서 알킬 잔기는 1 내지 3개의 할로 원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 플루오로 또는 클로로 원자로 임의로 치환될 수 있다.