

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 403/06  
A61K 31/535  
C07D 221/08  
C07D 265/34

(11) 공개번호 특1999-028757  
(43) 공개일자 1999년04월 15일

(21) 출원번호	특 1998-700056		
(22) 출원일자	1998년01월06일		
번역문제출일자	1998년01월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1996/02969	(87) 국제공개번호	WO 1997/03054
(86) 국제출원출원일자	1996년07월05일	(87) 국제공개일자	1997년01월30일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐 EA EURASIAN특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브 라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이 슬란드 일본 북한		
(30) 우선권주장	9513880.6 1995년07월07일 영국(GB) 9603988.8 1996년02월26일 영국(GB)		
(71) 출원인	노파르티스 아게 한스 루돌프 하우스, 헨리테 브룬너, 베아트리체 쿤터		
(72) 발명자	스위스 체하-4058 바젤 슈바르츠발달레 215 노이만, 페터 스위스 체하-3013 베르네 코른하우스스트라체 4 파에플리, 파울 스위스 체하-4104 오베르빌 아우프 덴 할렌 18 자일러, 막스, 페터 스위스 체하-4125 리헨 보크라인베그 16 스보보다, 로베르트 스위스 체하-3098 괴니츠 뢰슬리베그 30		
(74) 대리인	김영, 위혜숙		

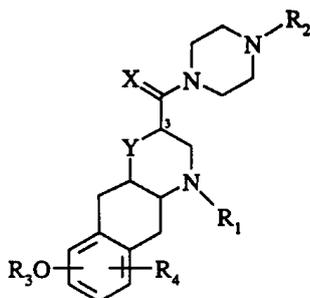
심사청구 : 없음

(54) 벤조[g]퀴놀린 유도체

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<화학식 I>



상기식에서 X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 명세서에서 정의된 바와 같다. 화학식 I의 화합물은 약제로서 유용하다.

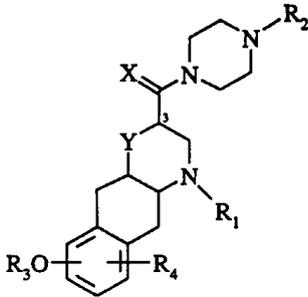
## 명세서

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 새로운 벤조[g]퀴놀린 유도체, 그들의 제조 방법, 그들의 제약으로서의 용도 및 그들을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

보다 구체적으로, 본 발명은 유리 염기 또는 산 부가염의 형태인, 하기 화학식 1의 화합물을 제공한다.

### 화학식 1



상기 식에서,

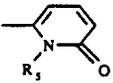
X는 =O 또는 H,HO이고,

Y는 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH- 또는 -S-이고,

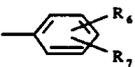
R<sub>1</sub>은 H 또는 (C<sub>1-4</sub>)알킬이고,

R<sub>2</sub>은 H, 벤질, 피리미딜, 비스(4-플루오로페닐)메틸 또는 하기 화학식 a, b, c 또는 d

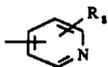
### 화학식 a



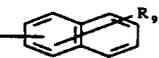
### 화학식 b



### 화학식 c



### 화학식 d



(상기 식에서 R<sub>5</sub>는 H 또는 (C<sub>1-4</sub>)알킬이고, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 H, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>)알킬, 아세틸, CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, COOR<sub>12</sub> [R<sub>11</sub>과 R<sub>12</sub>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1-4</sub>)알킬임], CN 또는 (C<sub>1-4</sub>)알킬술폰닐이다)의 기

이고,

$R_3$ 는 H,  $(C_{1-4})$ 알킬,  $(C_{1-4})$ 알킬술포닐, 트리플루오로메틸술포닐 또는 하기 화학식



(상기 식에서,  $n$ 은 1 내지 5이며  $m$ 은 1 내지 3이다.)의 기이고,

$R_4$ 는 수소 또는 할로겐이다.

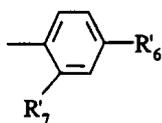
본 발명은, 3, 4a, 10a의 위치에 있는 비대칭 탄소 원자때문에 존재할 수 있는 예를 들면, 에피머 또는 라시미 혼합물 뿐만 아니라, 에난티오머도 포함한다. 구조[3R, 4aR, 10aR]이 바람직하다.

할로겐은 불소, 염소, 브롬, 요오드이며 특히 염소 또는 브롬이 바람직하다.

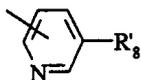
상기에 정의된 알킬기는 메틸기를 나타내는 것이 바람직하다.

화학식 I의 화합물의 한 군에서 X, Y 및  $R_1$ 은 상기에 정의된 것과 같고,  $R_2$ 는 H, 벤질, 피리미딜, 비스(4-플루오로페닐)메틸, 나프틸 또는 상기에 정의된 화학식 (a)이나 하기 화학식 b' 또는 c'

### 화학식 b'



### 화학식 c'



(상기 식에서  $R'_6$  및  $R'_7$ 은 독립적으로 H, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , 아세틸,  $COOR_{12}$ ( $R_{12}$ 는 상기에 정의된 바와 같음) 또는 CN이고,  $R'_8$ 은 H,  $NO_2$ , 또는 CN임)의 기이고;  $R_3$ 는 6의 위치에 있고 H,  $(C_{1-4})$ 알킬, 메틸술포닐, 트리플루오로메틸술포닐 또는 하기 화학식

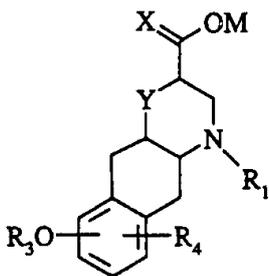


(상기 식에서  $n$  및  $m$ 은 상기에 정의된 것과 같다)의 기이고,  $R_4$ 는 수소이고, 4a 및 10a 위치에서의 배열은 R이다.

화학식 I의 화합물의 다른 군에서 X는 =O, Y는  $-CH_2-$ 이고  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 상기에 정의한 것과 같다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키고, 이와 같이 수득된 화학식 I의 화합물을 유리 염기 또는 산부가염 형태로 회수하는 것에 의한 화학식 I의 화합물 및 그의 산부가염의 제조 방법을 제공한다.

### 화학식 II



### 화학식 III



상기 식에서 X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 상기에 정의한 것과 같고, M은 H 또는 알칼리 금속이다.

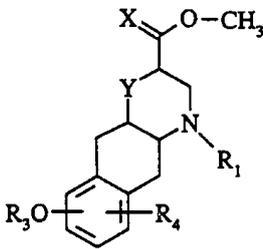
반응은 예를 들면 실시예 1에 기재되어 있는 공지된 아마이드 형성 방법에 따라서 수행할 수 있다. 화학식 II에서 알칼리 금속으로서의 M은 예를 들면 나트륨이다.

상기 방법에 따라 얻어진 반응 화합물의 마무리 조작과 이와 같이 얻어진 화합물의 정제는 알려진 절차에 따라 수행할 수 있다.

산 부가염은 알려진 방식으로 유리 염기로부터 생성될 수 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 본 발명에 따라서 사용할 적합한 산 부가염은 예를 들면 염산염을 포함한다.

화학식 II의 출발 화합물은 예를 들면 실시예 1에 기재되어 있는 바와 같이, 하기 화학식 IV의 대응 화합물로부터 제조될 수 있다.

### 화학식 IV



상기 식에서 X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub>는 상기에 정의된 것과 같다.

화학식 III 및 IV의 화합물은 공지되어 있거나 또는 공지된 과정과 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어 유럽 특허 제 77754호를 참조할 수 있다.

하기에 본 발명의 약제로 언급된, 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 산 부가염은, SRIF 수용체 발현 세포 배양물을 사용하는 시험관내 시험과 및 동물 시험에서 유용한 약리학적 특성을 나타내므로, 약제로 유효하다.

특히 본 발명의 약제들은 소마토스타틴 수용체에 결합한다. 보다 구체적으로 약제들은, 방사라이간드 결합 및 제 2 전령 조사(예를 들어 카우프만(K.Kaupmann) 등, FEBS LETTERS 1993, 331: 53-59)에서 결정된 바와 같이, 이전에는 SSTR-1 수용체(호이어 등, TIPS, 1995, 16: 86-88)라고 불린 소마토스타틴 sst<sub>1</sub> 수용체에 선택적인 길항제인데, 그 조사에서 약제들은 약 7.5 내지 9.5의 pIC<sub>50</sub> 값을 가진 sst<sub>1</sub> 수용체에 대해 선택적인 친화력을 보인다.

그러므로 본 발명의 약제는 하기에 명시한 바와 같은 표준 실험의 범위에서 입증된 바와 같이, 불안, 우울증, 정신 분열증, 치매와 같은 신경 변성 질환의 치료, 종양의 치료 및 혈관 장애 및 면역학적 질병에 유효하다.

약 0.3 내지 3 mg/kg p.o.,의 투여량에서 본 발명의 약제는 불안 완화적 행동(Psychopharmacology, 1986, 89:31-37)에 대해 예측 가능한 모델인 반만 밀폐된 플랫폼의 열린 반쪽에서의 생쥐의 탐색 행동을 증가시킨다.

동일한 반만 밀폐된 플랫폼 모델에서, 상기에 명시된 투여량의 본 발명의 약제는 또한 쥐의 불면증을 증가시킨다. 본 발명의 화합물은 그러므로 우울증, 정신분열증 및 치매, 특히 알자이머 형(SDAT)의 노인성 치매의 치료에 유효하다.

침입자 생쥐 실험[Triangle, 1982, 21:95-105; J. Clin. Psychiatry, 1994, 55:9(부록 B) 4-7]에서, 본 발명의 약제는 카바마제핀 및 리튬같은 항울제 프로필, 클로자핀같은 신경이완제 프로필 및 다이아제팜같은 불안 완화제 프로필을 암시하는, 약 1 내지 약 10 mg/kg s.c.의 명시된 투여량으로 치료된 침입자 생쥐의 사회적 조사를 증가시키고 방어적인 양가성을 감소시킨다.

더욱이 상기에 언급된 투여량에서 본 발명의 화합물들은 생쥐에 있어서 대항하는 한 쌍의 상황(Matched Pairs Situation) 실험[Dixon 등, J. Clin. Psychiatry 55: (9) [부록 B] 4-7 (1994)]에서 생쥐의 공격적 행동(발작, 추적, 물어 뜯음)을 감소시킨다. 상기에 언급된 바와 같이 본 발명의 화합물들은 게다가 침입자 생쥐 실험에서 방어적인 행동을 약화시키기 때문에, 생태약물학 프로필을 나타내는데 이것은 카바마제핀, 염화 리튬 및 클로자핀의 프로필과 매우 유사하다. 그러므로 본 발명의 화합물들은 예를 들면 조울증, 극단의 정신병 상태, 예를 들면 조증, 정신 분열증, 및 행동의 안정이 바람직한 과도의 기분 등

요같은, 양극성 장애를 포함하는 정동장애의 치료에 유효하다. 게다가 본 발명의 화합물들은 예를 들면 음성 증상의 사회적 은둔으로 특징지어지는 그러한 행동의 상태뿐만 아니라, 사회적 및 광장 공포증은 물론 불안상태, 일반화된 불안에 유효하다.

본 발명의 약제는 여러 다른 암 세포주의 증식 시험 및 털 없는 생쥐의 호르몬 의존 종양에 대한 종양 성장 실험[참조예:G. Weckbecker 등, Cancer Research 1994, 54: 6334-6337]에 따르면, 여러 종류의 종양, 특히 sst<sub>1</sub> 수용체 함유 종양에 또한 유효하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예를 들면 유방, 전립선, 결장, 췌장, 뇌 및 폐(소 세포 폐암)의 암의 치료에 유효하다.

상기에 언급한 모든 징후에 대하여, 적절한 투여량은, 예를 들면, 사용된 화합물, 숙주, 투여 방법 및 치료받는 증상의 특성 및 심도에 따라 물론 변할 수 있다. 그러나, 대개 동물에서의 만족스러운 결과는 동물 체중 1 Kg 당 약 0.1 내지 약 10 mg의 1일 투여량으로 얻어진다. 예를 들면 인간같은 더 큰 포유동물에서, 명시된 1일 투여량은, 1 일 4 번 이하의 분할 투여 또는 서방성 형태로 편리하게 투여되는 화합물의 약 5 내지 약 200 mg, 바람직하게는 약 10 내지 100 mg이다.

본 발명의 약제는 유리 형태로 또는 제약상 허용 가능한 염 형태로 투여될 수 있다. 이러한 염은 통상적인 방식으로 조제되고 유리 화합물과 같은 등급의 활성을 나타낸다.

선택적인 sst<sub>1</sub> 길항제 활성을 갖는, 즉 pIC<sub>50</sub> 값 > 7.0의 상기에 언급한 결합 시험에서 선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 친화력을 보이는 화합물은 당업계에서 전에 언급된 적이 없다. 이런 화합물은 따라서 완전히 새로운 화합물 군임을 의미한다.

따라서 본 발명은 또한 제약으로서 사용되기 위한, 더 구체적으로는 상기에 언급된 증상, 즉 우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료를 위한 선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 길항제를 제공한다.

본 발명은 선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 길항제를 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용 가능한 희석제 또는 담체와 연합된 본 발명의 약제를 제공한다. 이러한 조성물은 통상적인 방식으로 조제될 수 있다. 단위 투여량 형태는 예를 들면, 약 0.25 내지 약 50 mg의 본 발명에 따른 약제를 포함한다.

선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 길항제 즉, 본 발명의 약제는 어떠한 통상적인 경로 예를 들면, 비경구 투여 즉, 주사 가능한 용액 또는 현탁액, 또는 소장내 투여 또는 경구투여 즉, 정제 또는 캡슐 형태로 투여될 수 있다.

상기의 모든 징후에 대하여 바람직한 화합물은 [3R, 4aR, 10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-옥타히드로-6-메톡시-1-메틸-벤조[g]-퀴놀린-3-카르복실산 4-(4-니트로-페닐)-피페라진 아미드이고, 이것은 실시예 1의 화합물이다. 상기의 화합물은 광범한 범위의 신경전달물질 수용체에 대해 두드러진 활성이 없으면서, 생쥐 sst<sub>1</sub> 수용체(pIC<sub>50</sub>=9.1) 및 재조합형의 인간 sst<sub>1</sub> 수용체(pIC<sub>50</sub>=7.7)에 대해 높은 친화력을 갖고 있다. 1-10 mg/kg s.c.에서, 본 화합물은 상기 언급한 대항하는 한 쌍의 상황(Matched Pairs Situation) 실험에서 분명히 공격적인 행동을 감소시키고 상기 언급한 침입자 생쥐 시험에서 사회적 은둔을 역전시킨다. 이러한 효과는 3-30 mg/kg s.c.의 표준 항조증 약물인 리튬 및 카르바마제핀에서 또한 관찰될 수 있으므로, 인간에 있어서도 유사한 치료 효과를 암시하는 것이다. 그러나, 리튬 및 카르바마제핀은 효능이 덜한 것으로 밝혀졌고 제한된 치료 창 및 느린 작용의 개시와 같은 중요한 결점이 있는 것으로 알려져 있다.

바람직한 징후는 우울증, 불안 및 양극성 장애, 예를 들어 조증을 포함하는 정동 장애이다.

상기에 따라서, 본 발명은 또한 예를 들어 우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료를 위한 약제로서 선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 길항제, 예를 들어 본 발명의 약제의 용도를 또한 제공한다.

더욱이 본 발명은 상기에 언급한 어떠한 증상, 예를 들어 우울증, 불안 및 정동 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 길항제, 예를 들어 본 발명의 약제의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 선택적인 sst<sub>1</sub> 수용체 길항제, 예를 들어 본 발명의 약제를 투여하는 것을 포함하는 상기에 언급한 어떠한 증상, 예를 들어 우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료 방법을 제공한다.

다음의 실시예들은 본 발명을 예시한다. 온도는 섭씨로 나타내며 보정하지 않았다.

**실시예 1 : [ 3R, 4aR, 10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-옥타히드로-6-메톡시-1-메틸-벤조[g]-퀴놀린-3-카르복실산 4-(4-니트로-페닐)-피페라진 아미드**

a) [3R, 4aR, 10aR]-1-메틸-3β-메톡시카르보닐-6-메톡시-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-옥타히드로-벤조[g]퀴놀린 8.681 g(30 밀리몰), 메탄올 36 ml, 테트라히드로푸란 36 ml 및 1 M 수산화 나트륨 수용액 36 ml의 혼합물을 16시간동안 실온에서 격렬히 교반한다. 0 °C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 생성물을 냉각 2-프로판올로 세척하고 고진공상태에서 60°C에서 건조한다. 이와 같이 얻어진 [3R, 4aR, 10aR]-1-메틸-6-메톡시-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-옥타히드로-벤조[g]퀴놀린-3β-카르복실산의 나트륨 염은 융점 > 230°C(분해); [α]<sub>D,20</sub> = -138.3° (디메틸포름아미드/물 50:50 중의 0.5 %)이다.

b) 디메틸포름아미드중의 38 % 프로판-포스포산 무수물 24 ml(30 밀리몰) 및 무수 피리딘 10 ml 중의 상기 a)에서 얻어진 나트륨염 2.973 g(10 밀리몰)의 현탁액을 15분 동안 실온에서 교반한다. 1-(4-니트로페닐)-피페라진 2.07 g(10 밀리몰)을 가한 후에 교반을 16시간 동안 실온에서 계속하고 톨루엔 100 ml 및 2 M 암모니아 수용액 100 ml를 가한다. 침전된 결정체는 여과 제거하고, 물 및 톨루엔으로 세척하고, 건조하고 톨루엔중에서 재결정화시킨다. 생성된 표제 화합물은 융점 218-221°C 이다. [α]<sub>D,20</sub> = -128.7° (디메틸포름아미드중의 0.5 %).

하기의 화학식 1의 화합물은 실시예 1과 유사한 방법으로 제조된다.

다음의 [3R, 4aR, 10aR] 화합물에서, X는 O이고, Y는 CH<sub>2</sub>이고, R<sub>1</sub>은 메틸이고, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 는 명시된(OR<sub>3</sub>은 6의 위치) 바와 같고, R<sub>4</sub>은 H이다.

실시예	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	융점	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> **
2	H	메틸					120	-136.2
3	2-(c)	메틸				H	190	-121.4
4	2-(c)	-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>				H	174	-106.3
5	2-(c)	(4-OH-페닐)프로필				H	209	-113.6
6	4-(c)	메틸				H	185	-137.0
7	2-피리미딜	메틸					213	-129.7
8	벤질	메틸					130	-119.5
9	bis(4-F-페닐)-메틸-	메틸					*	-97.9
10	(b)	메틸		2-NO <sub>2</sub>	H		*	-116.8
11	(b)	메틸		2-NO <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>		*	-99.5
12	(b)	H		4-NO <sub>2</sub>	H		223	-131.9
13	(b)	-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		4-NO <sub>2</sub>	H		106	-113.6
14	(b)	-SO <sub>2</sub> 메틸		4-NO <sub>2</sub>	H		188	-123.4
15	(b)	메틸		2-CN	H		*	-123.6
16	(b)	메틸		4-CN	H		216	-125.7
17	2-(c)	메틸				5-CN	205	-124.0
18	1-(d)R <sub>9</sub> =H	메틸					*	-121.3
19	(b)	메틸		4-OH	H		287	-116.7
20	(b)	메틸		4-O아세틸	H		214	-116.3
21	(b)	메틸		4-CF <sub>3</sub>	H		119	-110.4
22	(a)	메틸	메틸				192	-118.3
23	(a)	메틸	H				227	-123.0
24	2-(c)	메틸				6-BnO	147	-100.0
25	(b)	메틸		4-COO메틸	H		251	-124.0
26	(b)	메틸		4-NH <sub>2</sub> CO	H		260	-104.9
27	(b)	메틸		4-디에틸-NH <sub>2</sub> CO	H		163	-103.5
28	(b)	메틸		2-CN	4-NO <sub>2</sub>		191	-121.3
29	(b)	메틸		3-NO <sub>2</sub>	H		95	-101.7
30	(b)	메틸		2-메틸SO <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>		271	-92.9
31	1(d) R <sub>9</sub> =6-CN	메틸					195	-106
32	1(d) R <sub>9</sub> =7-CN	메틸					195	-106
33	1(d) R <sub>9</sub> =8-Cl	메틸					245	-101

\* : 무정형  
\*\* : DMF 중의 0.5%

다음의 라시미체에서, X는 O이고, Y는 O이고, R<sub>1</sub>은 메틸이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 명시된 바와 같고(OR<sub>3</sub>은 6의 위치), R<sub>4</sub>는 H이다.

실시예	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	융점	배열
34	2-(c)	메틸				H	179	(1)
35	2-(c)	메틸				H	167	(2)
36	(b)	메틸		4-NO <sub>2</sub>	H		176	(1)
37	(b)	메틸		4-NO <sub>2</sub>	H		222	(2)
38	2-(c)	메틸				6-CF <sub>3</sub>	154	(1)
39	2-(c)	메틸				6-CF <sub>3</sub>	142	(2)
40	2-(c)	메틸				3-CF <sub>3</sub>	138	(1)

(1) = [3RS, 4aRS, 10aRS] 라시미체
(2) = [3RS, 4aRS, 10aRS] 라시미체

다음의 [3aR, 4aR, 10aR] 화합물에서, X는 O이고, Y는 CH<sub>2</sub>이고, R<sub>1</sub>은 메틸이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 명시된 바와 같고(OR<sub>3</sub>는 6의 위치), R<sub>4</sub>는 9-Br이다.

실시예	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	융점	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> **
41	(a)	메틸	메틸				216	-98.6

\*\* : DMF중의 0.5 %

다음의 [3aR, 4aR, 10aR] 화합물에서, X는 O이고, Y는 CH<sub>2</sub>이고, R<sub>1</sub>은 수소이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 명시된 바와 같고(OR<sub>3</sub>는 6의 위치), R<sub>4</sub>는 수소이다.

실시예	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	융점	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> **
42	(b)	메틸		4-NO <sub>2</sub>	H		226	-115.5

\*\*\* : DMF중의 0.25 %

다음의 라시미체에서 X는 H,H이고, Y는 S이고, R<sub>1</sub>은 메틸이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 명시된 바와 같고(OR<sub>3</sub>는 6의 위치), R<sub>4</sub>는 H이다.

실시예	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	융점	배열
43	2-(c)	메틸				H	128	(2)

(2) = [3RS, 4aRS, 10aRS] 라시미체

다음의 라시미체에서 X는 O이고, Y는 H,H이고, R<sub>1</sub>은 메틸이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 명시된 바와 같고(OR<sub>3</sub>는 7의 위치), R<sub>4</sub>는 H이다.

실시예	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	융점 (분해)	배열
44	(b)	메틸		4-NO <sub>2</sub>	H		284	(1)

(1) = [3RS, 4aRS, 10aRS] 라시미체

**실시예 45: [3S, 4aS, 10aS]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-옥타히드로-6-메톡시-1-메틸-벤조[g]-퀴놀린-3-카르복실산 4-(4-니트로-페닐)-피페라진 아마이드**

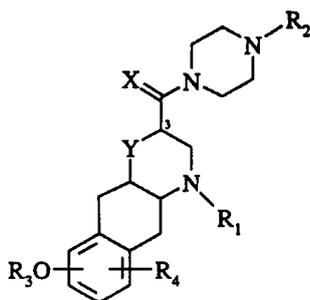
실시예 1의 화합물의 광학 이성질체는 실시예 1과 유사한 방법으로 얻는다. 융점 (HCl 염)=254 ° ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>(유리염기)=+135.3 ° (DMF중의 0.5%).

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

유리 염기 또는 산 부가염의 형태인, 화학식 1의 화합물

<화학식 1>



상기 식에서,

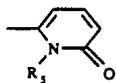
X는 =O 또는 H,H이고,

Y는  $-\text{CH}_2-$ ,  $-0-$ ,  $-\text{NH}-$  또는  $-\text{S}-$ 이고,

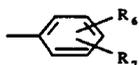
$R_1$ 은 H 또는  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬이고,

$R_2$ 은 H, 벤질, 피리미딜, 비스(4-플루오로페닐)메틸 또는 하기 화학식 a, b, c 또는 d

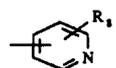
<화학식 a>



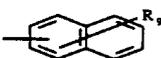
<화학식 b>



<화학식 c>

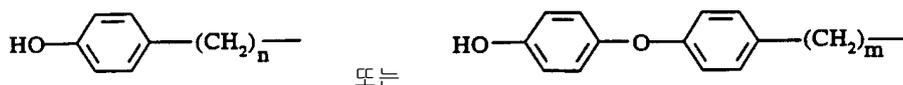


<화학식 d>



(상기 식에서  $R_5$ 는 H 또는  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬이고,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  및  $R_9$ 는 독립적으로 H, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬, 아세틸,  $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ ,  $\text{COOR}_{12}$  [ $R_{11}$ 과  $R_{12}$ 는 독립적으로 H 또는  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬임], CN 또는  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬술폰닐임)의 기이고,

$R_3$ 는 H,  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬술폰닐, 트리플루오로메틸술폰닐 또는 하기 화학식

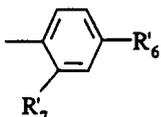


(상기식에서, n은 1 내지 5이고, m은 1 내지 3임)의 기이다.

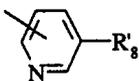
## 청구항 2

제1항에 있어서, X, Y 및  $R_1$ 이 제 1항에서 정의된 바와 같고,  $R_2$ 가 H, 벤질, 피리미딜, 비스(4-플루오로페닐)메틸, 나프틸 또는 화학식 a(제1항에서 정의된 바와 같음) 또는 화학식 b' 또는 c'

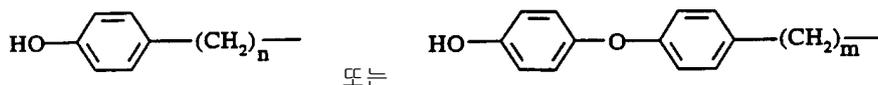
<화학식 b'>



<화학식 c'>



[상기식에서,  $R'_{6}$ , 및  $R'_{7}$ 은 독립적으로 H, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , 아세틸,  $\text{COOR}_{12}$  ( $R_{12}$ 는 제1항에서 정의된 바와 같음) 또는 CN이고,  $R'_{8}$ 은 H,  $\text{NO}_2$  또는 CN임]의 기이고,  $R_3$ 는 6 위치에 있고, H,  $(\text{C}_{1-4})$ 알킬, 메틸술폰닐, 트리플루오로메틸술폰닐 또는 하기 화학식



(상기식에서, n 및 m은 제1항에서 정의된 바와 같음)의 기임],  $R_4$ 는 수소인, 4a, 10a 위치의 배열이 R인, 유리 염기 또는 산 부가염 형태인, 화학식 1의 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서 [3R, 4aR, 10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-옥타히드로-6-메톡시-1-메틸-벤조[g]퀴놀린-3-카르복실산 4-(4-니트로-페닐)-피페라진 아마이드인, 유리 염기 또는 산 부가염 형태의, 화합물.

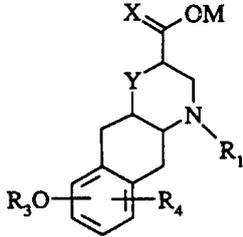
**청구항 4**

제약으로 사용되기 위한, 소마토스타틴 sst<sub>1</sub> 수용체의 선택적인 길항제.

**청구항 5**

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 및 이와 같이 수득된 화학식 I의 화합물을 유리 염기 또는 산부가염 형태로 회수하는 단계를 포함하는 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>



상기식에서, X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>은 제1항에 정의된 바와 같고, M은 H 또는 알칼리 금속이다.

**청구항 6**

제약으로 사용되기 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용 가능한 산 부가염 형태의 제1 내지 3항 중 어느 한 항의 화합물.

**청구항 7**

우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료에 사용되기 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용 가능한 산 부가염 형태의, 제1 내지 4항 중 어느 한 항의 화합물.

**청구항 8**

제약상의 담체 또는 희석제와 연합된, 유리 염기 또는 제약상 허용 가능한 산 부가염 형태의 제1 내지 4항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 9**

우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료를 위한 제약으로서의, 유리 염기 또는 제약상 허용 가능한 산 부가염 형태의, 제1 내지 4항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 10**

우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용 가능한 산 부가염 형태의, 제1 내지 4항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

**청구항 11**

치료 유효량의 유리 염기 또는 제약상 허용 가능한 산 부가염 형태의 제1 내지 4항 중 어느 한 항의 화합물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 우울증, 불안 및 양극성 장애의 치료 방법.