

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 401/04

(45) 공고일자 2005년12월08일  
(11) 등록번호 10-0534498  
(24) 등록일자 2005년12월01일

(21) 출원번호	10-1999-7000565	(65) 공개번호	10-2000-0068008
(22) 출원일자	1999년01월23일	(43) 공개일자	2000년11월25일
번역문 제출일자	1999년01월23일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/013375	(87) 국제공개번호	WO 1998/03502
국제출원일자	1997년07월24일	국제공개일자	1998년01월29일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	08/690,258	1996년07월24일	미국(US)
	08/701,494	1996년08월22일	미국(US)
	60/048,278	1997년05월30일	미국(US)

(73) 특허권자      셀진 코포레이션  
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자      물리조지더블유  
미합중국뉴저지08807브리지워터윈드밀코트250

    스터어링데이비드아이  
미합중국뉴저지08876브렌치버그라운드힐로드3281

    첸로저생후  
미합중국뉴저지08820에디슨크리스티스트리트110

(74) 대리인

장수길  
김영

심사관 : 김희진

**(54) 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-프탈이미드와 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린과 TNF $\alpha$  농도를 감소시키는 방법****요약**

본 발명은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-프탈이미드와 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린, 그들의 투여를 통하여 포유동물에서의 종양괴사인자 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ )의 농도를 감소시키는 방법 및 그러한 유도체들의 약학적 조성물에 관한 것이다.

**명세서****기술분야**

본 발명은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-프탈이미드와 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린, 그들의 투여를 통하여 포유동물에서의 종양괴사인자 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ )의 농도를 감소시키는 방법 및 그러한 유도체들의 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

종양괴사인자 $\alpha$  또는 TNF $\alpha$ 는 다수의 면역자극제들에 대한 반응에서 단핵식세포(mononuclear phagocyte)에 의하여 최초로 방출되는 사이토카인(cytokine)이다. TNF $\alpha$ 는 동물이나 사람에게 투여될 때, 염증, 열, 심장혈관의 변화, 출혈, 응고 및 급성감염과 쇼크상태에서 나타나는 것과 유사한 급성반응들을 일으킨다. 그러므로 과도하거나 조절되지 않는 TNF $\alpha$  생성은 다수의 질병상태와 연관되어 왔다. 이러한 질병들에는 내독혈증(endotoxemia) 및/또는 중독성 쇼크증후군(Tracey et al., Nature 330, 662-664(1987) 및 Hinshaw et al., Circ. Shock 30, 279-292(1990)); 악태증(cachexia){Dezube et al., Lancet, 335 (8690), 662 (1990)} 및 12,000pg/mL을 초과하는 TNF $\alpha$ 농도가 ARDS환자들의 폐흡기에서 검출되는 성인호흡곤란증후군이 포함된다{Millar et al., Lancet 2(8665), 712-714 (1989)}. 재조합 TNF $\alpha$ 의 체계적 주입도 ARDS에서 전형적으로 나타나는 변화들을 일으킨다{Ferrai-Baliviera et al., Arch. Surg. 124(12), 1400-1405(1989)}.

TNF $\alpha$ 는 관절염을 포함하는 골흡수성 질환들과 관련되는 것으로 보인다. 백혈구는 활성화되었을 때 골흡수를 일으킬 것이며, 이는 TNF $\alpha$ 가 관여한다는 데이터를 제시하는 활성이다{Bertolini et al., Nature 319, 516-518 (1986) 및 Johnson et al., Endocrinology 124(3), 1424-1427(1989)}. 또한 TNF $\alpha$ 는 용골세포(osteoblast)의 기능저해와 관련된 활성화와 용골세포형성을 자극하여 실험실내 및 생체내 골형성을 저해하고 골흡수를 자극하는 것으로 보인다. TNF $\alpha$ 는 많은 골흡수성 질환들과 관련될 수 있지만, 그중 질병과 가장 밀접한 관련은 종양이나 숙주조직에 의한 TNF $\alpha$ 의 생산과 과칼슘혈증(hypercalcemia)과 관련된 악성종양간의 관계이다{Calci. Tissue Int. (US) 46(suppl.), S3-10 (1990)}. 이식편대숙주반응에 있어서, 혈청 TNF $\alpha$ 의 농도증가는 급성 이종 골수이식에 따른 주요한 후유증과 관련되어 있다{Holler et al., Blood, 75(4), 1011-1016(1990)}.

뇌말라리아는 TNF $\alpha$ 의 고혈중 농도와 연관된 치명적인 초급성 신경성 증후군이고 말라리아환자들에게서 발생하는 가장 심각한 후유증상이다. 혈청내 TNF $\alpha$ 의 농도는 질병의 심각성과 급성 말라리아에 감염된 환자의 예후와 직접적으로 관련되어 있다{Grau et al., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-1591(1989)}.

대식세포(macrophage)에 의해 유도되는 신혈관형성(angiogenesis)은 TNF $\alpha$ 에 의하여 매개되는 것으로 알려져 있다. 라이보비크(Liebovich)등{Nature, 329, 630-632 (1987)}은 매우 낮은 양의 TNF $\alpha$ 를 투여할 때 쥐의 각막(cornea)과 분화 중인 닭의 융모요막(chorioallantoic membrane)에서 생체내 모세혈관형성이 유도됨을 밝혔고, 이는 TNF $\alpha$ 가 염증, 상처

재생 및 종양증식에서 신혈관형성을 유도하는 것과 관련된 물질중 하나임을 나타낸다. 또한 TNF $\alpha$ 의 생성은 암의 조건들, 특히 유도된 종양들과 관련되어 있다{Ching et al., Brit. J. Cancer, (1955) 72, 339-343 및 Koch, Progress in Medicinal Chemistry, 22, 166-242 (1985)}.

또한 TNF $\alpha$ 는 만성 폐렴성 질환들과 관련되어 있다. 실리카입자들이 축적되면 섬유성 반응에 의하여 유도된 침투성 호흡 불능질환인 규분증(silicosis)이 유도된다. TNF $\alpha$ 에 대한 항체는 쥐에서 실리카에 의해 유도되는 폐섬유증(lung fibrosis)을 완전히 차단하였다{Pignet et al., Nature, 344:245-247 (1990)}. (혈청과 분리된 대식세포들에서) 고농도의 TNF $\alpha$ 의 생성은 실리카와 석면에 의하여 유도된 섬유증의 동물모델들에서 제시되어 왔다{Bissonnette et al., Inflammation 13(3), 329-339 (1989)}. 폐유육종증(lung sarcoidosis)환자들의 폐포에 있는 대식세포는 정상적인 공여자의 대식세포와 비교할 때 과량의 TNF $\alpha$ 를 자발적으로 배출하는 것으로 밝혀졌다{Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42 (1990)}.

또한 TNF $\alpha$ 는 재주입 손상이라 불리는 재주입으로 인한 염증반응과 관련되어 있고 혈액흐름이 감소된 후 발생하는 조직손상의 주된 원인이다{Vedder et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)}. 또한 TNF $\alpha$ 는 내피세포의 특성을 변화시키고 트롬보모듈린(thrombomodulin)의 발현을 감소조절할 뿐만 아니라 항응고성 단백질 C 경로를 억제시키고 조직인자의 응고전구체 활성을 증가시키는 것과 같은 다양한 응고전구체 활성을 가진다{Sherry et al., J. Cell Biol. 107, 1269-1277 (1988)}. TNF $\alpha$ 는 (염증반응의 초기단계 동안) 초기 생성과 함께 심근경색, 졸중 및 순환성 쇼크를 포함하되 이에 한정되지 않는 여러 중요한 질병들에서 조직손상의 유사매개체로 만드는 염증활성의 전환성을 가진다. 세포간 유착분자(ICAM, intercellular adhesion molecule) 또는 내피세포의 내피백혈구유착분자(ELAM, endothelial leukocyte adhesion molecule)와 같은 TNF $\alpha$ 에 의해 유도된 유착분자의 발현도 중요할 수 있다{Munro et al., Am. J. Path. 135(1), 121-132 (1989)}.

단일클론 항-TNF $\alpha$  항체들로 TNF $\alpha$ 를 차단하는 것이 류마티스성 관절염{Elliot et al., Int. J. Pharmac. 1995 17(2), 141-145}과 크롬병{von Dullemen et al., Gastroenterology, 1995 109(1), 129-135}에 도움이 되는 것으로 나타났다.

더욱이 지금은 TNF $\alpha$ 가 HIV-1의 활성화를 포함하는 레트로바이러스 복제의 강력한 활성인자임이 알려져 있다{Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974-5978 (1989); Poll et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782-785 (1990); Monto et al., Blood 79, 2670(1990); Clouse et al., J. Immunol. 142, 431-438 (1989); Poll et al., AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197 (1992)}. AIDS는 사람의 면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)가 T 림프구에 감염된 결과이다. HIV-1, HIV-2와 HIV-3의 적어도 3종류 또는 3개 변종의 HIV가 확인되었다. HIV감염의 결과로서 T세포를 매개로 한 면역성이 손상되고 감염된 사람들은 심각한 기회감염 및/또는 특이적 종양(neoplasm)을 나타낸다. T 림프구에 HIV가 감염되기 위해서는 T 림프구의 활성화가 필요하다. T세포가 활성화된 후 T림프구를 감염시키는 HIV-1, HIV-2와 같은 다른 바이러스들과 그러한 바이러스성 단백질의 발현 및/또는 복제는 그러한 T세포 활성화에 의하여 매개되거나 유지된다. 일단 활성화된 T 림프구에 HIV가 감염되면, T 림프구는 HIV 유전자발현 및/또는 HIV 복제를 허용하기 위하여 활성화된 상태를 계속 유지해야만 한다. 사이토카인, 특히 TNF $\alpha$ 는 T 림프구 활성화를 유지하는 역할을 함으로써 활성화된 T 세포에 의하여 매개되는 HIV 단백질의 발현 및/또는 바이러스복제와 관련되어 있다. 따라서 HIV로 감염된 환자에서 사이토카인의 생성, 특히 TNF $\alpha$ 의 생성의 억제 또는 저해와 같은 사이토카인 활성의 방해는 HIV감염에 의하여 일어나는 T 림프구의 유지를 제한하는 것을 돕는다.

단핵구, 대식세포 및 쿠퍼 세포(kupffer cell)와 글리얼 세포(glial cell)와 같은 관련세포들도 HIV감염의 유지에 관련되어 있다. T세포와 마찬가지로 이 세포들은 바이러스 복제의 표적이고 바이러스 복제의 정도는 그 세포들의 활성화상태에 의존한다{Rosenberg et al., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)}. TNF $\alpha$ 와 같은 사이토카인은 단핵구 및/또는 대식세포에서 HIV 복제를 활성화시키는 것으로 나타났고{Poli et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)}, 따라서 사이토카인의 생산 또는 활성의 방지 또는 저해는 T세포들에 대한 HIV 진행을 제한하는 것을 돕는다. 추가연구결과, TNF $\alpha$ 가 시험관내 HIV의 활성화에서 공통인자임이 확인되었고 세포의 세포질에서 발견되는 핵내 조절단백질을 통한 명확한 활성메카니즘이 제시되었다{Osborn, et al., PNAS 86 2336-2340}. 이러한 증거는 TNF $\alpha$ 합성의 감소가 HIV 감염에서 전사와 그에 따른 바이러스 생산을 감소시킴으로써 항바이러스효과를 가질 수 있음을 제시한다.

T세포와 대식세포주의 잠복성 HIV의 AIDS 바이러스 복제는 TNF $\alpha$ 에 의하여 유도될 수 있다{Folks et al., PNAS 86, 2365-2368 (1989)}. 세포의 세포질에서 발견되고 조절유전자서열(LTR)에 결합하여 HIV 복제를 촉진하는 유전자조절 단백질(NF $\kappa$ B)를 활성화하는 TNF $\alpha$ 의 능력에 의하여 활성을 유도하는 바이러스에 대한 분자메카니즘이 제시된다{Osborn et al., PNAS 86, 2336-2340 (1989)}. 환자의 말초혈액 단핵구에서 증가된 혈청 TNF $\alpha$ 와 고농도의 자발적

TNF $\alpha$ 생산에 의하여 악태증과 관련된 AIDS에서의 TNF $\alpha$ 가 제시되었다{Wright et al., J. Immunol. 141(1), 99-104 (1988)}. TNF $\alpha$ 는 거세포 바이러스(CMV), 인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스 및 헤르페스족(herpes family)과 같은 다른 바이러스 감염에 대해 기재된 바와 비슷한 이유로 다양한 작용에 관련되어 왔다.

핵내 인자  $\kappa$ B(NF $\kappa$ B)는 다상유전의 전사활성인자이다{Lenardo, et al., Cell 1989, 58, 227-29}. NF $\kappa$ B는 다양한 질병과 염증상태에서 전사활성인자로서 관련되어 왔고 TNF $\alpha$ 에 대한 제한뿐 아니라 HIV전사의 활성인자로 작용하는 것을 포함하여 사이토카인의 농도를 조절하는 것으로 생각된다{(Dbaibo, et al., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66, Duh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelierie et al., Nature 1991, 350, 709-12; Boswas et al., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki et al., Biochem. 및 Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki et al., Biochem 및 Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki et al., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; 및 Staal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47)}. 그러므로 NF $\kappa$ B 결합의 저해는 사이토카인유전자(들)의 전사를 조절할 수 있고 이러한 조절과 다른 메카니즘을 통하여 다양한 질병상태의 저해에 유용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은 핵에서 NF $\kappa$ B의 활성을 저해할 수 있고 따라서 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 다른 관절질환, 패혈증쇼크, 패혈증, 내독소 쇼크, 이식편대숙주질환, 수척, 크론병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 낭창, 나병의 ENL, HIV, AIDS 및 AIDS의 기회감염 등을 포함하는 다양한 질병의 치료에 유용하다.

TNF $\alpha$ 와 NF $\kappa$ B의 농도는 상호의 루프에 대해 영향받는다. 이상에서 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물을 TNF $\alpha$ 와 NF $\kappa$ B의 농도에 영향을 미친다.

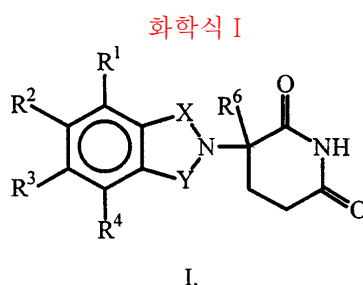
많은 세포내 기능들은 아데노신 3',5'-사이클릭 모노포스페이트(cAMP)의 농도에 의하여 매개된다. 그러한 세포내 기능들은 염증성 상태와 천식, 염증 및 다른 상태를 포함하는 질병의 원인이 된다{Lowe 및 Cheng, Drugs of the Future, 17(9) 799-807, 1992}. 염증성 백혈구에서 cAMP의 증가는 그들의 활성과 그에 따른 TNF $\alpha$ 와 NF $\kappa$ B를 포함하는 염증성 매개체들의 배출을 저해한다. 또한 cAMP의 농도증가는 평활근의 이완을 유도한다.

그러므로 감소한 TNF $\alpha$  농도 및/또는 증가한 cAMP 농도는 많은 염증성, 감염성, 면역학적 및 악성질환들의 치료에 대한 가치있는 치료전략을 구성한다. 이러한 질환에는 패혈증 쇼크, 패혈증, 내독소 쇼크, 혈액투석쇼크 및 패혈증증후군, 후허혈성 재주입손상, 말라리아, 미코박테리아 감염, 뇌막염, 건선, 출혈성 심장마비, 섬유성질환, 악태증, 이식거부반응, 종양원성 또는 종양성 질환, 천식, 자기면역질환, AIDS의 기회감염, 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 다른 관절질환, 크론병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 전신홍반성 낭창, 나병의 ENL, 방사능증, 종양원성 질환 및 과산소에 의한 폐포손상 등이 포함된다. TNF $\alpha$ 의 효과를 억제하기 위하여 이전에는 덱사메타손(dexamethasone)과 프레드니솔론(prednisolone)과 같은 스테로이드를 이용하는 것에서부터 다클론 및 단일클론 항체를 사용하는 것에까지 노력을 기울여 왔다{Beutler et al., Science 234, 470-474 (1985); WO92/11383}.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 여기에서 보다 충분히 설명되는 어떤 종류의 비폴리펩티드화합물들이 TNF $\alpha$ 의 농도를 감소시킨다는 발견에 근거한다.

특히 본 발명은 (a)다음의 식의 화합물들:



상기 식에서:

X와 Y중 하나는 C=O이고 X와 Y중 다른 하나는 C=O 또는 CH<sub>2</sub>;

- (i) 다른 것들과 독립적으로 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 할로, 1-4개 탄소원자의 알킬 또는 1-4개 탄소원자의 알콕시 또는  
(ii)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 중 하나는  $-NHR^5$ 이고  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 의 나머지는 수소이고;

$R^5$ 는 수소 또는 1-8개 탄소원자의 알킬이며;

$R^6$ 는 수소, 1-8개 탄소원자의 알킬, 벤질 또는 할로이고;

단, X와 Y가 C=O이고 (i)각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 플루오로 또는 (ii) $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$ 가 플루오로 또는 중 하나가 아미노인 경우  $R^6$ 는 수소가 아니고; 및

(b) 양자화될 수 있는 질소원자를 가진 상기 화합물들의 산추가염에 관한 것이다.

바람직한 그룹의 화합물들은 각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 서로 독립적으로 할로, 1-4개 탄소원자의 알킬 또는 1-4개 탄소원자의 알콕시이고,  $R^6$ 가 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필인 상기 화학식 I의 화합물이다. 두 번째로 바람직한 화합물들은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 중 하나가  $-NH_2$ 이고, 나머지  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 수소이며,  $R^6$ 가 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필인 상기 화학식 I의 화합물이다.

다르게 한정되지 않는다면, 알킬은 1-8개의 탄소원자를 포함하는 1가의 포화된 가지가 있거나 똑바른 탄화수소사슬을 나타낸다. 그러한 알킬그룹으로서 대표적인 것은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸이다. 알콕시는 에테르성 산소원자를 통하여 분자의 잔기에 결합된 알킬그룹을 말한다. 그러한 알콕시그룹의 대표적인 것은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시이다. 바람직하게는  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 클로로, 플루오로, 메틸 또는 메톡시이다.

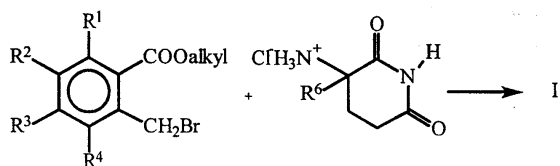
화학식 I의 화합물들은 자격이 있는 전문가의 감독하에서, TNF $\alpha$ 의 바람직하지 못한 효과들을 저해하기 위하여 사용된다. 그 화합물들은 단독으로 또는 항생제, 스테로이드 등을 포함하는 다른 치료제와 함께 경구, 직장, 또는 비경구적으로 치료가 필요한 포유동물에 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 각각 헤르페스 바이러스에 의한 질병, 바이러스성 결막염, 건선, 아토피성 피부염 등의 바이러스 감염들과 같이 과량의 TNF $\alpha$ 생성에 의하여 매개되거나 악화되는 풍토병의 치료 또는 예방에 국부적으로 사용될 수도 있다.

또한 그 화합물들은 TNF $\alpha$ 생성의 방지 또는 저해를 필요로 하는 사람 이외의 포유동물들의 수의학적 치료에도 사용될 수 있다. 동물에서 치료적 또는 예방적으로 치료를 요하는 TNF $\alpha$ 에 의하여 매개된 질병에는 특정 바이러스 감염들만이 아니라 상기에 기재된 질병들과 같은 질병상태들도 포함된다. 예를 들면 다른 렌티바이러스(lentivirus)들 뿐만 아니라 고양이과 동물의 면역결핍바이러스, 말의 감염성 빈혈증 바이러스, 염소의 관절염 바이러스, 비스나 바이러스(visna virus) 및 매디 바이러스(maedi virus)가 포함된다.

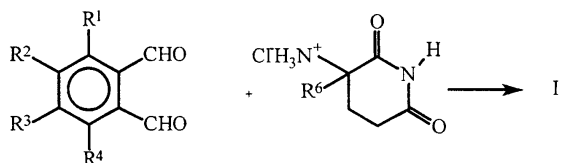
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 중 하나가 아미노이고 나머지  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 만 아니라  $R^5$ ,  $R^6$ 가 수소인 화합물들, 예를 들어 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린 또는 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린이 알려져 있다(Jonsson, Acta Pharma. Succica, 9, 521-542 (1972)).

그 화합물들은 일반적으로 알려진 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 특히 그 화합물들은 디메틸아미노피리딘 또는 트리 에틸아민과 같은 산수용체의 존재하에서 2,6-디옥소피페리딘-3-아모늄 클로라이드와 2-브로모메틸벤조산의 저급알킬 에스테르를 반응시켜 제조할 수 있다.

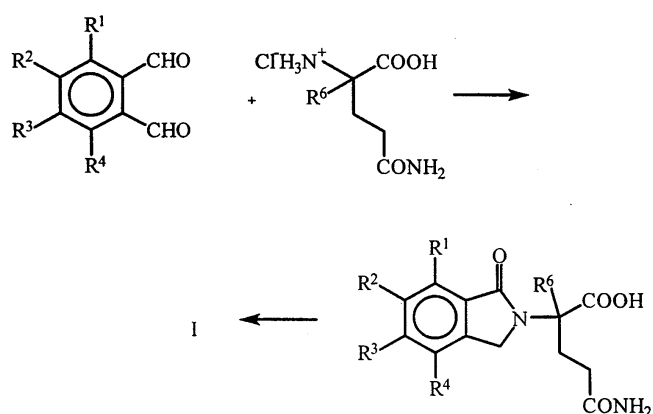


치환된 벤조산 중간물질들은 공지이거나 종래의 공정들을 통하여 얻을 수 있다. 예를 들어, *ortho*-톨루엔산의 저급 알킬에스테르는 빛의 영향하에서 N-브로모석신이미드로 브롬화되어 저급 알킬 2-브로모메틸벤조에이트로 된다.

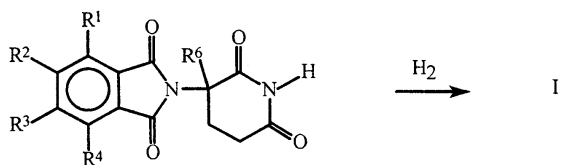
선택적으로 디알데히드는 2,6-디옥소피페리딘-3-암모늄 클로라이드와 반응할 수 있다:



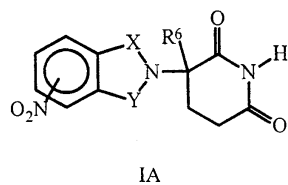
다른 방법에서, 디알데히드는 글루타민과 반응할 수 있고, 그 결과인 2-(1-옥소이소인돌린-2-일)글루타르산은 고리가 형성되어 화학식 I의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-이소인돌린을 만든다:



마지막으로, 적절하게 치환된 프탈이미드 중간물질이 선택적으로 환원된다:



아미노화합물은 대응하는 니트로화합물에 촉매적인 수소첨가를 하여 만들어질 수 있다:



화학식 IA의 니트로 중간물질들은 공지이거나 종래의 공정들을 통하여 얻을 수 있다. 예를 들면, 아세트산 나트륨과 결정성 아세트산의 존재하에서 니트로프탈릭 안하이드라이드는 α-아미노글루타르이미드 하이드로클로라이드(2,6-디옥소피페리딘-3-일 암모늄 클로라이드라고도 함)와 반응하여 X와 Y가 모두 C=O인 화학식 IA의 중간물질을 만든다.

두 번째 방법에서는, 니트로-*ortho*-톨루엔산의 저급 알킬 에스테르가 빛의 영향하에서 N-브로모석신이미드로 브롬화되어 저급 알킬 2-(브로모메틸)니트로벤조에이트를 만든다. 이것은 트리에틸아민의 존재하에서 예를 들어, 디메틸포름아미드에서 2,6-디옥소피페리딘-3-암모늄 클로라이드와 반응하여 X중 하나는 C=O이고 다른 하나는 CH<sub>2</sub>인 화학식 II의 중간물질을 만든다.

선택적으로,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나가 아미노로 보호된다면, 그 보호그룹은 절단되어  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나가 아미노인 대응화합물을 만들 수 있다. 여기서 사용되는 보호그룹들은 최종 치료화합물들에서는 일반적으로 발견되지 않고 보호되지 않으면 화학적 조작과정에서 변경될 수 있는 그룹들을 보호하기 위하여 합성의 어떤 단계에서 계획적으로 도입되는 그룹들을 의미한다. 그러한 보호그룹들은 합성의 이후 단계에서 제거되고 따라서 그러한 보호그룹을 가진 화합물들은 (일부 유도체들이 생물학적 활성을 나타내지 않더라도) 처음에는 화학적 중간물질들로 중요하다. 따라서 그 보호그룹의 정확한 구조는 중요하지 않다. 그러한 보호그룹들을 형성하고 제거하기 위한 많은 반응들은 본 명세서에 인용에 의하여 포함된 간행물들, 예를 들어 "유기화학에서의 보호그룹(Protective Groups in Organic Chemistry)", Plenum Press, 런던 및 뉴욕, 1973; Greene, Th. W. "유기합성에서의 보호그룹(Protective Groups in Organic Synthesis)", Wiley, 뉴욕, 1981; "펩티드(The Peptides)", Vol. I, Schroder 및 Lubke Academic Press, 런던 및 뉴욕, 1965; "유기화학의 방법(Methoden der organischen Chemie)", Houben-Weyl, 4th Edition, Vol.15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974와 같은 다수의 권위있는 저서들에 기재되어 있다. 아미노그룹은 마일드한 조건에서 선택적으로 제거할 수 있는 아실그룹, 특히 벤질옥시카보닐, 포르밀을 이용하거나, 카르보닐그룹의 1- 또는  $\alpha$  위치에 가지가 있는 저급 알카노일그룹, 특히 예를 들면 트리플루오로아세틸(trifluoroacetyl)과 같은 카르보닐그룹의  $\alpha$  위치가 치환된 저급 알카노일 그룹인 피바로일(pivaloyl)과 같은 3차 알카노일(alkanoyl)을 이용한 아마이드로 보호될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 카이랄리티(chirality)의 중심을 가지고 광학적 이성체로서 존재할 수 있다. 두 개의 카이랄 중심을 가진 다이아스테레오 이성체(diastereomer)뿐 아니라 이성체들의 라세메이트(racemate)들과 개별적인 이성체들 자체도 본 발명의 범위에 속한다. 라세메이트들은 그대로 사용되거나 카이랄 흡착제를 사용한 크로마토그래피에 의하여 기계적으로 개별적인 이성체들로 분리될 수 있다. 선택적으로 개별적인 이성체들은 실질적으로 서로 독립되기 위하여, 즉 광학적 순도가 95% 이상인 형태로 되기 위해서, 카이랄 형태로 제조되거나 10-장뇌술폰산, 장뇌산,  $\alpha$ -브로모장뇌산, 메톡시 아세트산, 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 사과산, 피롤리돈-5-카르복시산 등의 개별적인 이형질체(enantiomer)와 같이 카이랄산을 가진 염을 형성한 후 용해된 염기들의 하나 또는 둘 다를 제거하고 그 과정을 선택적으로 반복함으로써 혼합체로부터 화학적으로 분리될 수 있다.

또한 본 발명은 화학식 I의 화합물들의 생리학적으로 허용가능한 비독성산 추가염을 포함한다. 그러한 염에는 과염소산, 과브롬산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 사과산, 말레인산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산, 엠본산, 에난트산 등과 같은 유기 및 무기산들로부터 유도된 염들이 포함된다.

경구투약형태는 단위투약당 1-100mg의 약을 포함하는 정제, 캡슐, 당의정 및 유사한 형태의 압축된 약학적 형태들을 포함한다. 20-100mg/ml를 포함하는 등장식염수는 근육내, 포막내(intrathecal), 정맥내 및 동맥내 투여경로를 포함하는 비경구투여에 사용될 수 있다. 직장투여는 코코아버터와 같은 종래의 담체로부터 조성된 좌약의 사용을 통하여 효과를 낼 수 있다.

그러므로 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 결합된 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. 그러한 조성물을 제조함에 있어서, 활성성분들은 일반적으로 부형제와 혼합되거나 부형제에 의하여 희석되거나 캡슐이나 작은 주머니의 형태로 있을 수 있는 그러한 담체내에 둘러싸인다. 부형제가 희석제로 작용할 때, 부형제는 활성성분을 위한 비이클, 담체 또는 매개체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질일 수 있다. 그러므로 조성물들은 정제, 알약, 가루, 엘릭시르, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, 부드러운 단단한 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사액 및 멸균포장분말의 형태로 될 수 있다. 적절한 부형제의 예에는 락토오즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 소르비톨, 만니톨, 스타치, 아카시아고무, 규산화 칼슘, 미세결정성 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오즈, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오즈가 포함되고, 조성물들은 추가적으로 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

바람직하게는 조성물들은 한 번 투약에 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하는 단위투약형태(unit dosage form) 또는 사람이나 다른 포유동물에 대하여 한 번 또는 여러 번 투약으로 투여되도록 미리 정해진 부분의 단위투약량으로 조성되고, 각 단위는 적절한 약학적 부형제와 결합되어 원하는 치료효과를 내도록 계산된 미리 정해진 양의 활성물질들을 포함한다. 조성물들은 당해 기술분야에서 공지된 절차를 적용하여 환자에게 투여된 후 활성성분이 즉각적, 지속적 또는 지연되어 배출되도록 하기 위하여 조성된다.

경구투약형태는 단위투약당 1-100mg의 약을 포함하는 정제, 캡슐, 당의정 및 유사한 형태의 압축된 약학적 형태들을 포함한다. 20-100mg/ml를 포함하는 등장식염수는 근육내, 포막내, 정맥내 및 동맥내 투여경로를 포함하는 비경구투여에 사용될 수 있다. 직장투여는 코코아버터와 같은 종래의 담체로부터 조성된 좌약의 사용을 통하여 효과를 낼 수 있다.



그러므로 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 결합된 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. 그러한 조성물을 제조함에 있어서, 활성성분들은 일반적으로 부형제와 혼합되거나 부형제에 의하여 희석되거나 캡슐이나 작은 주머니의 형태에 있을 수 있는 그러한 담체내에 둘러싸인다. 부형제가 희석제로 작용할 때, 그것은 활성성분을 위한 비이클, 담체 또는 매개체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질일 수 있다. 그러므로 조성물들은 정제, 알약, 가루, 엘릭시르, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, 부드럽고 단단한 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사액 및 멸균포장분말의 형태로 될 수 있다. 적절한 부형제의 예에는 락토오즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 소르비톨, 만니톨, 스타치, 아카시아고무, 규산화 칼슘, 미세결정성 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리디논, 셀룰로오즈, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오즈가 포함되고, 조성물들은 추가적으로 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

바람직하게는 조성물들은 한 번 투약에 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하는 단위투약형태(unit dosage form) 또는 사람이나 다른 포유동물에 대하여 한 번 또는 여러 번 투약으로 투여되도록 미리 정해진 부분의 단위투약량으로 조성되고, 각 단위는 적절한 약학적 부형제와 결합되어 원하는 치료효과를 내도록 계산된 미리 정해진 양의 활성물질을 포함한다.

조성물들은 당해 기술분야에서 공지된 절차를 적용하여 환자에게 투여된 후 활성성분이 즉각적, 지속적 또는 지연되어 배출되도록 하기 위하여 조성된다.

경구투약형태는 단위투약당 1-100mg의 약을 포함하는 정제, 캡슐, 당의정 및 유사한 형태의 압축된 약학적 형태들을 포함한다. 20-100mg/ml를 포함하는 등장식염수는 근육내, 포막내(intrathecal), 정맥내 및 동맥내 투여경로를 포함하는 비경구투여에 사용될 수 있다. 직장투여는 코코아버터와 같은 종래의 담체로부터 조성된 좌약의 사용을 통하여 효과를 낼 수 있다.

그러므로 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 결합된 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. 그러한 조성물을 제조함에 있어서, 활성성분들은 일반적으로 부형제와 혼합되거나 부형제에 의하여 희석되거나 캡슐이나 작은 주머니의 형태에 있을 수 있는 그러한 담체내에 둘러싸인다. 부형제가 희석제로 작용할 때, 부형제는 활성성분을 위한 비이클, 담체 또는 매개체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질일 수 있다. 그러므로 조성물들은 정제, 알약, 가루, 엘릭시르, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, 부드럽고 단단한 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사액 및 멸균포장분말의 형태로 될 수 있다. 적절한 부형제의 예에는 락토오즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 소르비톨, 만니톨, 스타치, 아카시아고무, 규산화 칼슘, 미세결정성 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리디논, 셀룰로오즈, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오즈가 포함되고, 조성물들은 추가적으로 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

바람직하게는 조성물들은 한 번 투약에 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하는 단위투약형태(unit dosage form) 또는 사람이나 다른 포유동물에 대하여 한 번 또는 여러 번 투약으로 투여되도록 미리 정해진 부분의 단위투약량으로 조성되고, 각 단위는 적절한 약학적 부형제와 결합되어 원하는 치료효과를 내도록 계산된 미리 정해진 양의 활성물질을 포함한다. 조성물들은 당해 기술분야에서 공지된 절차를 적용하여 환자에게 투여된 후 활성성분이 즉각적, 지속적 또는 지연되어 배출되도록 하기 위하여 조성된다.

경구투약형태는 단위투약당 1-100mg의 약을 포함하는 정제, 캡슐, 당의정 및 유사한 형태의 압축된 약학적 형태들을 포함한다. 20-100mg/ml를 포함하는 등장식염수는 근육내, 포막내, 정맥내 및 동맥내 투여경로를 포함하는 비경구투여에 사용될 수 있다. 직장투여는 코코아버터와 같은 종래의 담체로부터 조성된 좌약의 사용을 통하여 효과를 낼 수 있다.

그러므로 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 결합된 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. 그러한 조성물을 제조함에 있어서, 활성성분들은 일반적으로 부형제와 혼합되거나 부형제에 의하여 희석되거나 캡슐이나 작은 주머니의 형태에 있을 수 있는 그러한 담체내에 둘러싸인다. 부형제가 희석제로 작용할 때, 그것은 활성성분을 위한 비이클, 담체 또는 매개체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질일 수 있다. 그러므로 조성물들은 정제, 알약, 가루, 엘릭시르, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, 부드럽고 단단한 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사액 및 멸균포장분말의 형태로 될 수 있다. 적절한 부형제의 예에는 락토오즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 소르비톨, 만니톨, 스타치, 아카시아고무, 규산화 칼슘, 미세결정성 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리디논, 셀룰로오즈, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오즈가 포함되고, 조성물들은 추가적으로 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.



바람직하게는 조성물들은 한 번 투약에 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하는 단위투약형태(unit dosage form) 또는 사람이나 다른 포유동물에 대하여 한 번 또는 여러 번 투약으로 투여되도록 미리 정해진 부분의 단위투약량으로 조성되고, 각 단위는 적절한 약학적 부형제와 결합되어 원하는 치료효과를 내도록 계산된 미리 정해진 양의 활성물질을 포함한다.

조성물들은 당해 기술분야에서 공지된 절차를 적용하여 환자에게 투여된 후 활성성분이 즉각적, 지속적 또는 지연되어 배출되도록 하기 위하여 조성된다.

### 실시예

다음의 실시예들은 본 발명의 특징을 더 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석될 수 없고, 그 범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

#### (실시예 1)

##### 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린

1,4-디옥산(200mL)에 용해된 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-니트로이소인돌린[N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-니트로프탈이미드라고도 함](1g, 3.3mmol)과 10% Pd/C(0.13g)의 혼합물 50psi의 수소에서 6.5시간동안 수소와 화합시켰다. 촉매는 셀라이트(Celite)로 여과하고 그 여과물을 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에틸아세테이트(20mL)로 결정화시켜 옅은색 고체상체인 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린[N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노프탈이미드라고도 함] 0.62g(69%)을 만들었다. 디옥산/에틸아세테이트로 재결정하여 0.32g의 노란색 고체를 얻었다: 융점 318.5-320.5℃; HPLC (노바팩 C18, 15/85 아세트니트릴/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 인산)

3.97min(98.22%); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08(s, 1H), 7.53-7.50(d, J=8.3Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.84-6.81(d, J=8.3Hz, 1H), 6.55(s, 2H), 5.05-4.98(m, 1H), 2.87-1.99(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172.79, 170.16, 167.65, 167.14, 155.23, 134.21, 125.22, 116.92, 116.17, 107.05, 48.58, 30.97, 22.22; C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 57.14; H, 4.06; N, 15.38. 실제 분석: C, 56.52; H, 4.17; N, 14.60.

유사한 방식으로 수소와 화합시켜 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-니트로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-니트로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-니트로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-니트로이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-니트로이소인돌린으로부터 각각 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-아미노이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-아미노이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린을 얻는다.

#### (실시예 2)

##### 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-니트로이소인돌린

결정성 아세트산(30mL)에 용해된 4-니트로프탈릭 안하이드라이드(1.7g, 8.5mmol), α-아미노글루타르이미드 하이드로클로라이드(1.4g, 8.5mmol) 및 아세트산 나트륨(0.7g, 8.6mmol)의 혼합물을 환류시키면서 17시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 진공에서 농축하였고 그 잔류물은 메틸렌 클로라이드(40mL) 및 물(30mL)과 혼합하였다. 수용성층을 분리하여 메틸렌 클로라이드(2x40mL)로 추출하였다. 화합된 메틸렌 클로라이드 용액을 황산마그네슘으로 건조하고 진공에서 농축하여 밝은 갈색 고체상태의 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-니트로이소인돌린 1.4g(54%)을 얻었다. 메탄올로 재결정하여 분석시료를 얻었다: 융점 228.5-229.5℃; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08(s, 1H), 8.69-8.65(d, d J=1.9

및 8.0Hz, 1H), 8.56(d, J=1.9Hz, 1H), 8.21(d, H=8.2Hz, 1H), 5.28(d, d J=5.3 및 12.8Hz, 1H), 2.93-2.07(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172.66, 169.47, 165.50, 165.23, 151.69, 134.21, 135.70, 132.50, 130.05, 124.97, 118.34, 49.46, 30.85, 21.79; C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 51.49; H, 2.99; N, 13.86. 실제 분석: C, 51.59; H, 3.07; N, 13.73.

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-니트로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-니트로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-니트로이소인돌린 및 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-니트로이소인돌린은 트리에틸아민 존재하의 디메틸 포름아미드내에서 2,6-디옥소피페리딘-3-암모늄클로라이드를 각각 메틸 2-브로모메틸-5-니트로벤조에이트, 메틸 2-브로모메틸 1-4-니트로벤조에이트, 메틸 2-브로모메틸-6-니트로벤조에이트 및 메틸 2-브로모메틸-7-니트로벤조에이트와 반응시켜 얻을 수 있다. 차례로 메틸 2-(브로모메틸)니트로 벤조에이트는 빛의 영향하에서 대응하는 니트로-ortho-톨루엔산을 N-브로모석신이미드로 종래의 방법에 의하여 브롬화시켜 얻을 수 있다.

(실시예 3)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린

100mL의 디메틸포름아미드에 용해된 16.25g의 2,6-디옥소피페리딘-3-암모늄 클로라이드와 30.1g의 메틸 2-브로모메틸-3,4,5,6-테트라플루오로벤조에이트와 12.5g의 트리에틸아민의 혼합물을 실온에서 15시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 및 물과 혼합하였다. 수용성층을 분리하여 메틸렌 클로라이드로 역추출하였다. 화합된 메틸렌 클로라이드 용액을 황산마그네슘으로 건조하고 진공에서 농축하여 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 얻었다.

유사한 방식으로 2-브로모메틸-3,4,5,6-테트라플루오로벤조에이트를 동량의 2-브로모메틸-3,4,5,6-테트라클로로벤젠, 2-브로모메틸-3,4,5,6-테트라메틸벤조에이트 및 2-브로모메틸-3,4,5,6-테트라메톡시벤조에이트로 치환하여 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라클로로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라메틸이소인돌린 및 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라메톡시이소인돌린을 얻는다.

(실시예 4)

N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸-글루탐산

2N 수산화나트륨(62mL)에 용해된  $\alpha$ -메틸-D,L-글루탐산(10g, 62mmol)의 교반용액에 벤질 클로로포르메이트(12.7g, 74.4mmol)를 30분 이상 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 반응혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 교반하는 동안 2N의 수산화나트륨(33mL)을 첨가하여 pH를 11로 유지하였다. 그 후 반응혼합물을 에테르(60mL)로 추출하였다. 수용성층을 얼음조에서 냉각시키고 4N 염산(34mL)으로 pH=1까지 산성화시켰다. 그 결과 얻어지는 혼합물을 에틸 아세테이트(3x100mL)로 추출하였다. 화합된 에틸 아세테이트추출물을 소금물(60mL)로 세척하고 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 진공상태에서 용매를 제거하여 오일형태의 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸글루탐산 15.2g(83%)을 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.73(m, 5H), 5.77(b, 1H), 5.09(s, 2H), 2.45-2.27(m, 4H), 2.0(s, 3H).

유사한 방식으로  $\alpha$ -에틸-D,L-글루탐산과  $\alpha$ -프로필-D,L-글루탐산으로부터 각각 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -에틸글루탐산과 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -프로필글루탐산이 얻어진다.

(실시예 5)

N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸-글루타믹 안하이드라이드

N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸-글루탐산(15g, 51mmol)과 아세트 안하이드라이드(65mL)의 교반혼합물을 질소하에서 30분동안 환류시키면서 가열하였다. 반응혼합물을 실온에서 냉각시킨 후 진공에서 농축하여 더 이상 정제하지 않고도 다음 반응에 사용할 수 있는 오일형태의 N-벤질카르보닐- $\alpha$ -메틸글루타믹 안하이드라이드(15.7g)를 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44-7.26(m, 5H), 5.32-5.30(m, 2H), 5.11(s, 1H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.40-2.30(m, 2H), 1.68(s, 3H).

유사한 방식으로 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -에틸글루탐산과 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -프로필글루탐산으로부터 N-벤질카르보닐- $\alpha$ -에틸글루타믹 안하이드라이드와 N-벤질카르보닐- $\alpha$ -프로필글루타믹 안하이드라이드가 각각 얻어진다.

(실시예 6)

N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸이소글루타민

메틸렌 클로라이드(100mL)에 용해시킨 N-벤질카르보닐- $\alpha$ -메틸글루탐릭 안하이드라이드(14.2g, 51.5mmol)의 교반용액을 얼음조에서 냉각시켰다. 냉각시킨 용액에 가스상태의 암모니아를 기포형태로 2시간동안 주입하였다. 반응혼합물을 실온에서 17시간동안 교반하고 물(2 x 50mL)로 추출하였다. 화합된 수용성 추출물을 얼음조에서 냉각시킨 후 4N 염산(32mL)으로 pH 1까지 산성화시켰다. 그 결과로 생긴 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 80mL)로 추출하였다. 화합된 에틸 아세테이트 추출물을 소금물(60mL)로 세척한 후 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 진공상태에서 용매를 제거하여 11.5g의 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸이소글루타민을 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/DMSO)  $\delta$  7.35(m, 5H), 7.01(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.29(s, 1H), 5.04(s, 2H), 2.24-1.88(m, 4H), 1.53(s, 3H).

유사한 방식으로 N-벤질카르보닐- $\alpha$ -에틸글루탐릭 안하이드라이드 및 N-벤질카르보닐- $\alpha$ -프로필글루탐릭 안하이드라이드로부터 각각 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -에틸이소글루타민 및 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필이소글루타민이 얻어진다.

(실시예 7)

N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드

테트라하이드로푸란(50mL)에 용해된 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸이소글루타민(4.60g, 15.6mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(2.80g, 17.1mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.05g)의 교반혼합물을 질소하에서 환류시키면서 17시간동안 가열하였다. 반응혼합물을 진공에서 농축시켜 오일로 만들었다. 오일을 물(50mL)에 넣어 1시간동안 슬러리로 만들었다. 그 결과 생성된 현탁액을 여과한 후 고체를 물로 세척하고 공기로 건조시켜 흰색 고체상태의 미가공산물 3.8g을 얻었다. 미가공산물을 플래시 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드: 에틸 아세테이트 8:2)로 정제하여 흰색 고체형태의 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 2.3g(50%)을 얻었다: 융점 150.5-152.5°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.21(s, 1H), 7.34(s, 5H), 5.59(s, 1H), 5.08(s, 2H), 2.74-2.57(m, 3H), 2.28-2.25(m, 1H), 1.54(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.06, 171.56, 154.68, 135.88, 128.06, 127.69, 127.65, 66.15, 54.79, 29.14, 28.70, 21.98; HPLC: 워터스 노바-팩 C18 칼럼, 4미크론, 3.9x150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 7.56min(100%); C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14. 실제 분석: C, 60.88; H, 5.72; N, 10.07.

유사한 방식으로 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -에틸이소글루타민과 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필이소글루타민으로부터 각각 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -에틸글루타르이미드와 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필글루타르이미드가 얻어진다.

(실시예 8)

 $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드

N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드(2.3g, 8.3mmol)를 약하게 가열하면서 에탄올(200mL)에 용해시키고 그 결과 얻어진 용액을 실온까지 냉각시켰다. 이 용액에 4N 염산(3mL)을 첨가한 후 10% Pd/C(0.4g)를 첨가하였다. 그 혼합물을 파르장치(Parr apparatus)내 50psi의 수소하에서 3시간동안 수소와 화합시켰다. 그 혼합물에 물(50mL)을 첨가하여 생산물을 용해시켰다. 이 혼합물을 물(50mL)로 세척된 셀라이트 패드(Celite Pad)로 여과하였다. 그 여과물을 진공에서 농축시켜 고체잔류물을 얻었다. 그 고체를 에탄올(20mL)에 넣어 30분동안 슬러리로 만들었다. 그 슬러리를 여과하여 흰색 고체형태의  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드 1.38g(93%)을 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.25(s, 1H), 8.92(s, 3H), 2.84-2.51(m, 2H), 2.35-2.09(m, 2H), 1.53(s, 3H); HPLC: 워터스 노바-팩 C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 1.03min(94.6%).

유사한 방식으로 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -에틸글루타르이미드와 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필글루타르이미드로부터  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -에틸글루타르이미드 하이드로클로라이드와  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필글루타르이미드 하이드로클로라이드가 각각 얻어진다.

(실시예 9)

## 3-(3-니트로프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

아세트산(30mL)에 용해된  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드(1.2g, 6.7mmol), 3-니트로프탈릭 안하이드라이드(1.3g, 6.7mmol) 및 아세트산 나트륨(0.6g, 7.4mmol)의 교반혼합물을 질소하에서 환류시키면서 6시간동안 가열하였다. 그 다음에 혼합물을 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 그 결과 생성된 고체를 물(30mL)과 메틸렌 클로라이드(30mL)에 넣어 30분동안 슬러리로 만들었다. 그 현탁액을 여과하고, 고체를 메틸렌 클로라이드로 세척한 후 진공에서 건조시켜(60°C, <1mm) 회색빛을 띤 흰색 고체상태의 3-(3-니트로프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온 1.44g(68%)을 얻었다: 융점 265-266.5°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05(s, 1H), 8.31(dd, J=1.1 및 7.9Hz, 1H), 8.16-8.03(m, 2H), 2.67-2.49(m, 3H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.18(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.20, 171.71, 165.89, 163.30, 144.19, 136.43, 133.04, 128.49, 126.77, 122.25, 59.22, 28.87, 28.49, 21.04; HPLC, 워터 노바-팩/C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 7.38min(98%); C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 53.00; H, 3.49; N, 13.24. 실제 분석: C, 52.77; H, 3.29; N, 13.00.

유사한 방식으로  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드와  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필글루타르이미드 하이드로클로라이드로부터 각각 3-(3-니트로프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온과 3-(3-니트로프탈이미도)-3-프로필피페리딘-2,6-디온이 얻어진다.

(실시예 10)

## 3-(3-아미노프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

3-(3-니트로프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온(0.5g, 1.57mmol)을 약하게 가열하면서 아세톤(250mL)에 용해시킨 후 실온까지 냉각시켰다. 질소하에서 이 용액에 10% Pd/C(0.1g)를 첨가하였다. 그 혼합물을 파르장치내 50psi의 수소하에서 4시간동안 수소와 화합시켰다. 다음에 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 그 패드를 아세톤(50mL)으로 세척하였다. 그 고체를 에틸 아세테이트(10mL)에 넣어 30분동안 슬러리로 만들었다. 그 후 슬러리를 여과하고 건조시켜(60°C, <1mm) 노란색 고체상태의 3-(3-아미노프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온 0.37g(82%)을 얻었다: 융점 268-269°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98(s, 1H), 7.44(dd, J=7.1 및 7.3Hz, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 6.94(d, J=6.9Hz, 1H), 6.52(s, 2H), 2.71-2.47(m, 3H), 2.08-1.99(m, 1H), 1.87(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.48, 172.18, 169.51, 168.06, 146.55, 135.38, 131.80, 121.51, 110.56, 108.30, 58.29, 29.25, 28.63, 21.00; HPLC, 워터 노바-팩/C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 5.62min(99.18%); C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 58.53; H, 4.56; N, 14.63. 실제 분석: C, 58.60; H, 4.41; N, 14.36.

유사한 방식으로 3-(3-니트로프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온과 3-(3-니트로프탈이미도)-3-프로필피페리딘-2,6-디온으로부터 3-(3-아미노프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온과 3-(3-아미노프탈이미도)-3-프로필피페리딘-2,6-디온이 각각 얻어진다.

(실시예 11)

## 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트

카본 테트라클로라이드(243mL)에 용해된 메틸 2-메틸-3-니트로벤조에이트(17.6g, 87.1mmol)와 N-브로모석신이미드(18.9g, 105mmol)의 교반혼합물을 밤새 2cm 떨어진 곳에 위치한 100W 전구로 반응혼합물을 비추고 부드럽게 환류시키면서 가열하였다. 18시간 후 반응혼합물을 실온까지 냉각시켜 여과하였다. 여과물을 물(2 x 120mL), 소금물(120mL)로 세척하고 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 진공상태에서 용매를 제거하여 노란색 고체를 얻었다. 그 산물을 플래시 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 8:2)로 정제하여 노란색 고체상태의 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트 22g(93%)을 얻었다: 융점 69-72°C;  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.13-8.09(dd, J=1.36 및 7.86Hz, 1H), 7.98-7.93(dd, J=1.32 및 8.13Hz, 1H),

7.57-7.51(t, J=7.97Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.0(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  65.84, 150.56, 134.68, 132.64, 132.36, 129.09, 53.05, 22.70; HPLC: 워터tm 노바-팩  $\text{C}_{18}$  칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 40/60  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 8.2min(99%);  $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4\text{Br}$ 에 대하여 계산된 분석: C, 39.44; H, 2.94; N, 5.11, Br, 29.15. 실제 분석: C, 39.51; H, 2.79; N, 5.02, Br, 29.32.

(실시예 12)

### 3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

디메틸 포름아미드(40mL)에 용해된  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드(2.5g, 14.0mmol)와 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트(3.87g, 14.0mmol)의 교반혼합물에 트리에틸아민(3.14g, 30.8mmol)을 첨가하였다. 그 결과 생성된 혼합물을 질소하에서 환류시키면서 6시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 냉각시켜 진공에서 농축시켰다. 그 결과로 생성된 고체를 물(50mL)과  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 넣어 30분간 슬러리로 만들었다. 그 슬러리를 여과하고, 그 고체를 메틸렌 클로라이드로 세척한 후 진공에서 건조시켜(60°C, <1mm) 회색빛을 띠는 흰색 고체상태의 3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온 2.68g(63%)을 얻었다: 융점 233-235°C;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.95(s, 1H), 8.49-8.46(d, J=8.15Hz, 1H), 8.13-8.09(d, J=7.43Hz, 1H), 7.86-7.79(t, J=7.83Hz, 1H), 5.22-5.0(dd, J=19.35 및 34.6Hz, 2H), 2.77-2.49(m, 3H), 2.0-1.94(m, 1H), 1.74(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.07, 172.27, 164.95, 143.15, 137.36, 135.19, 130.11, 129.32, 126.93, 57.57, 48.69, 28.9, 27.66, 20.6; HPLC, 워터스 노바-팩  $\text{C}_{18}$  칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 4.54min(99.6%);  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대하여 계산된 분석: C, 55.45; H, 4.32; N, 13.86. 실제 분석: C, 52.16; H, 4.59; N, 12.47.

$\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드를 동량의  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드 및  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -프로필글루타르이미드 하이드로클로라이드로 치환함으로써 3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온 및 3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-프로필피페리딘-2,6-디온이 얻어진다.

(실시예 13)

### 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온(1.0g, 3.3mmol)을 약하게 가열하면서 메탄올(500mL)에 용해시킨 후 실온까지 냉각시켰다. 질소하에서 이 용액에 10% Pd/C(0.3g)을 첨가하였다. 혼합물을 파르장치 내 50psi의 수소하에서 4시간동안 수소와 화합시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하고 셀라이트를 메탄올(50mL)로 세척하였다. 여과물을 진공에서 농축시켜 회색을 띠는 흰색 고체를 얻었다. 그 고체를 메틸렌 클로라이드(20mL)에 넣어 30분동안 슬러리로 만들었다. 그 후 그 슬러리를 여과하고 그 고체를 건조시켜(60°C, <1mm) 흰색 고체상태의 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온 0.54g(60%)을 얻었다: 융점 268-270°C;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.85(s, 1H), 7.19-7.13(t, J=7.63Hz, 1H), 6.83-6.76(m, 2H), 5.44(s, 2H), 4.41(s, 2H), 2.71-2.49(m, 3H), 1.9-1.8(m, 1H), 1.67(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.7, 172.49, 168.0, 143.5, 132.88, 128.78, 125.62, 116.12, 109.92, 56.98, 46.22, 29.04, 27.77, 20.82; HPLC, 워터스 노바-팩/ $\text{C}_{18}$  칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 1.5min(99.6%);  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대하여 계산된 분석: C, 61.53; H, 5.53; N, 15.38. 실제 분석: C, 58.99; H, 5.48; N, 14.29.

3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온과 3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-3-프로필피페리딘-2,6-디온으로부터 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온과 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-프로필피페리딘-2,6-디온이 각각 유사하게 얻어진다.

(실시예 14)

### S-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리드-3-일)이소인돌린-1,3-디온

## A. 4-니트로-N-에톡시카르보닐프탈이미드

질소하의 0-5℃에서 디메틸포름아미드(20mL)에 용해된 3-니트로프탈이미드(3.0g, 15.6mmol)과 트리에틸아민(1.78g, 17.6mmol)의 교반용액에 에틸 클로로포프레이트(1.89g, 19.7mmol)를 방울형태로 10분이상 첨가하였다. 반응혼합물을 실온까지 데운 후 4시간동안 교반하였다. 그 후 혼합물을 얼음과 물(60mL)을 섞은 혼합물에 천천히 첨가하였다. 그 결과 만들어진 슬러리를 여과하고, 그 고체를 클로로포름(15mL)과 석유에테르(15mL)로 결정화시켜 회색을 띤 흰색 고체상태의 산물 3.1g(75%)을 얻었다: 융점 100-100.5℃;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25(d, J=7.5Hz, 1H), 8.20(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(t, J=7.9Hz, 1H), 4.49(q, J=7.1Hz, 2H), 1.44(t, J=7.2Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.45, 158.40, 147.52, 145.65, 136.60, 132.93, 129.65, 128.01, 122.54, 64.64, 13.92; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 30/70  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 5.17min(98.11%);  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대하여 계산된 분석: C, 50.00; H, 3.05; N, 10.60. 실제 분석: C, 50.13; H, 2.96; N, 10.54.

## B. t-부틸 N-(4-니트로프탈로일)-L-글루타민

테트라하이드로푸란(30mL)에 용해된 4-니트로-N-에톡시카르보닐프탈이미드(1.0g, 3.8mmol), L-글루타민 t-부틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.90g, 3.8mmol)과 트리에틸아민(0.54g, 5.3mmol)의 교반혼합물을 환류시키면서 24시간동안 가열하였다. 테트라하이드로푸란을 진공상태에서 제거하고 잔류물을 메틸렌클로라이드(50mL)에 용해시켰다. 메틸렌 클로라이드용액을 물(2x15mL), 소금물(15mL)로 세척한 후 건조시켰다(황산나트륨). 진공상태에서 용매를 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(7:3 메틸렌 클로라이드:에틸 아세테이트)로 정제하여 0.9g(63%)의 유리질 물질을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(d, J=7.9Hz, 2H), 7.94(t, J=7.8Hz, 1H), 5.57(b, 2H), 4.84(dd, J=5.1 및 9.7Hz, 1H), 2.53-2.30(m, 4H), 1.43(s, 9H); HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 30/70  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 6.48min(99.68%); 카이랄 분석, 다이셀 카이랄 팩(Daiceil Chiral Pak) AD, 0.4x25cm, 1mL/min, 240nm, 5.32min(99.39%);  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대하여 계산된 분석: C, 54.11; H, 5.08; N, 11.14. 실제 분석: C, 54.21; H, 5.08; N, 10.85.

## C. N-(4-니트로프탈로일)-L-글루타민

메틸렌 클로라이드(100mL)에 용해된 t-부틸 N-(4-니트로프탈로일)-L-글루타민(5.7g, 15.1mmol)의 교반된 5℃ 용액(5.7g, 15.1mmol)에 25분동안 염화수소기체를 기포형태로 주입하였다. 그 후 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 에테르(50mL)를 첨가하고 그 결과로 생성된 혼합물을 30분동안 교반하였다. 그 결과로 생성된 슬러리를 여과하여 다음 반응에 바로 사용되는 고체상태의 미가공산물 4.5g을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.36(dd, J=0.8 및 8.0Hz, 1H), 8.24(dd, J=0.8 및 7.5Hz, 1H), 8.11(t, J=7.9Hz, 1H), 7.19(b, 1H), 6.72(b, 1H), 4.80(dd, J=3.5 및 8.8Hz, 1H), 2.30-2.10(m, 4H).

## D. (S)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-4-니트로이소인돌린-1,3-디온

무수 메틸렌 클로라이드(170mL)에 용해된 N-(4-니트로프탈로일)-L-글루타민(4.3g, 13.4mmol)의 교반현탁액을 -40℃(IPA/드라이아이스조)까지 냉각시켰다. 그 혼합물에 티오닐 클로라이드(1.03mL, 14.5mmol)을 방울형태로 첨가한 후 피리딘(1.17mL, 14.5mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 트리에틸아민(2.06mL, 14.8mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 -30℃ 내지 -40℃에서 3시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 실온까지 데우고 여과한 후 메틸렌 클로라이드로 세척하여 미가공산물 2.3g(57%)을 얻었다. 아세톤으로 재결정화시켜 흰색 고체상태의 산물 2g을 얻었다: 융점 259.0-284.0℃;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.19(s, 1H), 8.34(d, J=7.8Hz, 1H), 8.23(d, J=7.1Hz, 1H), 8.12(t, J=7.8Hz, 1H), 5.25-5.17(dd, J=5.2 및 12.7Hz, 1H), 2.97-2.82(m, 1H), 2.64-2.44(m, 2H), 2.08-2.05(m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  172.67, 169.46, 165.15, 162.50, 144.42, 136.78, 132.99, 128.84, 127.27, 122.53, 49.41, 30.84, 21.71; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 10/90  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 4.27min(99.63%);  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대하여 계산된 분석: C, 51.49; H, 2.99; N, 13.86. 실제 분석: C, 51.67; H, 2.93; N, 13.57.

## E. S-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리드-3-일)이소인돌린-1,3-디온

아세톤(200mL)에 용해된 (S)-3-(4'-니트로프탈이미도)-피페리딘-2,6-디온(0.76g, 2.5mmol)과 10% Pd/C(0.3g)의 혼합물을 파르혼합장치내 50psi의 수소에서 24시간동안 수소와 화합시켰다. 그 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하고 그 여과물을 진공상태에서 농축시켰다. 고체잔류물을 뜨거운 에틸 아세테이트에 넣어 30분동안 슬러리로 만든 후 여과하여 노란색 고체상태의 산물 0.47g(69%)을 얻었다: 융점 309-310°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.10(s, 1H), 7.47(dd, J=7.2 및 8.3Hz, 1H), 7.04-6.99(dd, J=6.9 및 8.3Hz, 2H), 6.53(s, 2H), 5.09-5.02(dd, J=5.3 및 12.4Hz, 1H), 2.96-2.82(m, 1H), 2.62-2.46(m, 2H), 2.09-1.99(m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.80, 170.10, 168.57, 167.36, 146.71, 135.44, 131.98, 121.69, 110.98, 108.54, 48.48, 30.97, 22.15; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4 $\mu$ 크론, 1mL/min, 240nm, 15/85  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq), 4.99min(98.77%); 카이랄 분석, 다이셀 카이랄 팩 AD, 0.46x25cm, 1mL/min, 240nm, 30/70 헥산/IPA 9.55min(1.32%), 12.55min(97.66%);  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대하여 계산된 분석: C, 57.14; H, 4.06; N, 15.38. 실제분석: C, 57.15; H, 4.15; N, 14.99.

(실시예 15)

R-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리드-3-일)이소인돌린-1,3-디온

#### A. t-부틸 N-(4-니트로프탈로일)-D-글루타민

테트라하이드로푸란(100mL)에 용해된 4-니트로-N-에톡시카르보닐-프탈이미드(5.9g, 22.3mmol), D-글루타민 t-부틸 에스테르(4.5g, 22.3mmol) 및 트리에틸아민(0.9g, 8.9mmol)의 교반혼합물을 24시간동안 환류시켰다. 그 혼합물을 메틸렌 클로라이드(100mL)로 희석시키고 물(2x50mL), 소금물(50mL)로 세척한 후 건조시켰다. 진공상태에서 용매를 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드에 용해된 2%  $\text{CH}_3\text{OH}$ )로 정제하여 유리질 물질상태의 산물 6.26g(75%)을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12(d, J=7.5Hz, 2H), 7.94(dd, J=7.9 및 9.1Hz, 1H), 5.50(b, 1H), 5.41(b, 1H), 4.85(dd, J=5.1 및 9.8Hz, 1H), 2.61-2.50(m, 2H), 2.35-2.27(m, 2H), 1.44(s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.77, 167.06, 165.25, 162.51, 145.07, 135.56, 133.78, 128.72, 123.45, 83.23, 53.18, 32.27, 27.79, 24.42; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4 $\mu$ 크론, 1mL/min, 240nm, 25/75  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq), 4.32min(99.74%); 카이랄 분석, 다이셀 카이랄 팩 AD, 0.46x25cm, 1mL/min, 240nm, 55/45 헥산/IPA 5.88min(99.68%);  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대하여 계산된 분석: C, 54.11; H, 5.08; N, 11.14. 실제 분석: C, 54.25; H, 5.12; N, 10.85.

#### B. N-(4-니트로프탈로일)-D-글루타민

메틸렌 클로라이드(100mL)에 용해된 t-부틸 N-(4-니트로프탈로일)-D-글루타민(5.9g, 15.6mmol)의 교반된 5°C 용액에 염화수소기체를 1시간동안 기포형태로 주입한 후 다시 1시간동안 실온에서 교반하였다. 에테르(100mL)를 첨가하고 다시 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 에테르(60mL)로 세척한 후 건조시켜(40°C, <1mm Hg) 산물 4.7g을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.33(d, J=7.8Hz, 1H), 8.22(d, J=7.2Hz, 1H), 8.11(t, J=7.8Hz, 1H), 7.19(b, 1H), 6.72(b, 1H), 4.81(dd, J=4.6 및 9.7Hz, 1H), 2.39-2.12(m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.21, 169.99, 165.41, 162.73, 144.45, 136.68, 132.98, 128.80, 127.23, 122.52, 51.87, 31.31, 23.87.

#### C. (R)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-4-니트로이소인돌린-1,3-디온

무수성 메틸렌 클로라이드(170mL)에 용해된 t-부틸 N-(4'-니트로프탈로일)-D-글루타민(4.3g, 13.4mmol)의 교반현탁액을 이소프로판올/드라이아이스조를 사용하여 -40°C까지 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(1.7g, 14.5mmol)을 방울형태로 첨가한 후 피리딘(1.2g, 14.5mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 트리에틸아민(1.5mL, 14.8mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 -30°C 내지 -40°C에서 3시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 여과하고, 그 고체를 메틸렌 클로라이드(50mL)로 세척하고 건조시켜(60°C, <1mm Hg) 2.93g의 산물을 얻었다. 별도로 메틸렌 클로라이드 여과물에서도 그 산물 0.6g을 얻었다. 두 부분을 혼합(3.53g)하고 아세톤(450mL)으로 재결정화시켜 흰색 고체상태의 산물 2.89g(71%)을 얻었다: 융점 256.5-257.5°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.18(s, 1H), 8.34(dd, J=0.8 및 7.9Hz, 1H), 8.23(dd, J=0.8 및 7.5Hz, 1H), 8.12(t, J=7.8Hz, 1H), 5.22(dd, J=5.3 및 12.8Hz, 1H), 2.97-2.82(m, 1H), 2.64-2.47(m, 2H), 2.13-2.04(m, 1H);  $^{13}\text{C}$



NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.66, 169.44, 165.14, 162.48, 144.41, 136.76, 132.98, 128.83, 127.25, 122.52, 49.41, 30.83, 21.70; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 10/90 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 3.35min(100%); C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 51.49; H, 2.99; N, 13.86. 실제 분석: C, 51.55; H, 2.82; N, 13.48.

*D. (R)-4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온*

아세톤(250mL)에 용해된 R-3-(4'-니트로프탈이미도)-피페리딘-2,6-디온(1.0g, 3.3mmol)과 10% Pd/C(0.2g)의 혼합물을 파르혼합장치내 50psi의 수소에서 4시간동안 수소와 화합시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 그 여과물을 진공상태에서 농축시켰다. 그 결과 생성된 노란색 고체를 뜨거운 에틸 아세테이트(20mL)에 넣어 30분 동안 슬러리로 만들고 여과한 후 건조하여 노란색 고체상태의 산물 0.53g(59%)을 얻었다: 융점 307.5-309.5℃; <sup>1</sup>H NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.06(s, 1H), 7.47(dd, J=7.0 및 8.4Hz, 1H), 7.02(dd, J=4.6 및 8.4Hz, 2H), 6.53(s, 2H), 5.07(dd, J=5.4 및 12.5Hz, 1H), 2.95-2.84(m, 1H), 2.62-2.46(m, 2H), 2.09-1.99(m, 1H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.78, 168.56, 167.35, 146.70, 135.43, 131.98, 121.68, 110.95, 108.53, 48.47, 30.96, 22.14; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 10/90 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 3.67min(99.68%); 카이랄 분석, 다이셀 카이랄 팩 AD, 0.46x25cm, 1mL/min, 240nm, 30/70 헥산/IPA 7.88min(97.48%); C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 57.14; H, 4.06; N, 15.38. 실제 분석: C, 57.34; H, 3.91; N, 15.14.

(실시예 16)

*3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온*

*A. 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트*

카본 테트라클로라이드(200mL)에 용해된 메틸 2-메틸-3-니트로벤조에이트 (14.0g, 71.7mmol)과 N-브로모석신이미드 (15.3g, 86.1mmol)의 교반혼합물을 밤새 2cm 떨어진 곳에 위치한 100W 전구로 플라스크를 비추고 부드럽게 환류시키면서 15시간동안 가열하였다. 그 혼합물을 여과한 후 그 고체를 메틸렌 클로라이드(50mL)로 세척하였다. 여과물을 물(2x100mL), 소금물(100mL)로 세척한 후 건조시켰다. 진공상태에서 용매를 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래프(헥산/에틸 아세테이트, 8/2)로 정제하여 노란색 고체상태의 산물 19g(96%)을 얻었다: 융점 70.0-71.5℃; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12-8.09(dd, J=1.3 및 7.8Hz, 1H), 7.97-7.94(dd, J=1.3 및 8.2Hz, 1H), 7.54(t, J=8.0Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.00(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.85, 150.58, 134.68, 132.38, 129.08, 127.80, 53.06, 22.69; HPLC, 워터 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 40/60 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 7.27min(98.92%); C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>Br에 대하여 계산된 분석: C, 39.44; H, 2.94; N, 5.11; Br, 29.15. 실제분석: C, 39.46; H, 3.00; N, 5.00; Br, 29.11.

*B. t-부틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민*

테트라하이드로푸란(90mL)에 용해된 메틸 2-브로모메틸-3-니트로벤조에이트 (3.5g, 13.0mmol)과 L-글루타민 t-부틸 에스테르 하이드로클로라이드(3.1g, 13.0mmol)의 교반혼합물에 트리에틸아민(2.9g, 28.6mmol)을 방울상태로 첨가하였다. 그 혼합물을 환류시키면서 24시간동안 가열하였다. 냉각된 혼합물에 메틸렌 클로라이드(150mL)를 첨가하고 그 혼합물을 물(2x40mL), 소금물(40mL)로 세척한 후 건조시켰다. 진공상태에서 용매를 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드에 용해된 3% CH<sub>3</sub>OH)로 정제하여 다음 반응에 바로 사용되는 미가공산물 2.84g(60%)을 얻었다:

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.40(d, J=8.1Hz, 1H), 8.15(d, J=7.5Hz, 1H), 7.71(t, J=7.8Hz, 1H), 5.83(s, 1H), 5.61(s, 1H), 5.12(d, J=19.4Hz, 1H), 5.04-4.98(m, 1H), 4.92(d, J=19.4Hz, 1H), 2.49-2.22(m, 4H), 1.46(s, 9H); HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 25/75 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 6.75min(99.94%).

*C. N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민*

메틸렌 클로라이드(60mL)에 용해된 t-부틸 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민(3.6g, 9.9mmol)의 교반된 5℃ 용액에 염화수소기체를 기포형태로 1시간동안 주입하였다. 그 후 혼합물을 실온에서 다시 1시간동안 교반하였다. 에테르(40mL)를 첨가하고 그 결과로 생성된 혼합물을 30분동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고 에테르로 세척한 후 건조하여 산물 3.3g을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.45(d, J=8.1Hz, 1H), 8.15(d, J=7.5Hz, 1H), 7.83(t, J=7.9Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.84-4.78(dd, J=4.8 및 10.4Hz, 1H), 2.34-2.10(m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.03, 171.88, 165.96, 143.35, 137.49, 134.77, 130.10, 129.95, 53.65, 48.13, 31.50, 24.69;  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대하여 계산된 분석: C, 50.82; H, 4.26; N, 13.68. 실제분석: C, 50.53; H, 4.37; N, 13.22.

#### D. (S)-3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

무수 메틸렌 클로라이드(150mL)에 용해된 N-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)-L-글루타민(3.2g, 10.5mmol)의 교반현탁액을 이소프로판올/드라이아이스조를 사용하여 -40℃까지 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(0.82mL, 11.3mmol)을 방울형태로 첨가한 후 피리딘(0.9g, 11.3mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 트리에틸아민(1.2g, 11.5mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 -30℃ 내지 -40℃에서 3시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 얼음물(200mL)에 붓고 수용성층을 메틸렌 클로라이드(40mL)로 추출하였다. 메틸렌 클로라이드용액을 물(2x60mL), 소금물(60mL)로 세척한 후 건조시켰다. 진공상태에서 용매를 제거하고 고체잔류물을 에틸 아세테이트(20mL)에 넣어 슬러리로 만들어 흰색의 고체상태인 산물 2.2g(75%)을 얻었다: 융점 285℃;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.04(s, 1H), 8.49-8.45(dd, J=0.8 및 8.2Hz, 1H), 8.21-8.17(dd, J=7.3Hz, 1H), 7.84(t, J=7.6Hz, 1H), 5.23-5.15(dd, J=4.9 및 13.0Hz, 1H), 4.96(dd, J=19.3 및 32.4Hz, 2H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.64-2.49(m, 2H), 2.08-1.98(m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.79, 170.69, 165.93, 143.33, 137.40, 134.68, 130.15, 129.60, 127.02, 51.82, 48.43, 31.16, 22.23; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 3.67min(100%);  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대하여 계산된 분석: C, 53.98; H, 3.83; N, 14.53. 실제 분석: C, 53.92; H, 3.70; N, 14.10.

#### E. (S)-3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

메탄올(600mL)에 용해된 (S)-3-(1-옥소-4-니트로이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.0g, 3.5mmol)과 10% Pd/C(0.3g)의 혼합물을 파르혼합장치내 50psi의 수소에서 5시간동안 수소와 화합시켰다. 그 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하고 그 여과물을 진공상태에서 농축시켰다. 고체를 뜨거운 에틸 아세테이트에 넣어 30분동안 슬러리로 만든 후 여과하여 흰색 고체상태의 산물 0.46g(51%)을 얻었다: 융점 235.5-239℃;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.01(s, 1H), 7.19(t, J=7.6Hz, 1H), 6.90(d, J=7.3Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 5.12(dd, J=5.1 및 13.1Hz, 1H), 4.17(dd, J=17.0 및 28.8Hz, 2H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.64-2.49(m, 1H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.06-1.99(m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.85, 171.19, 168.84, 143.58, 132.22, 128.79, 125.56, 116.37, 110.39, 51.48, 45.49, 31.20, 22.74; HPLC, 워터스 노바-팩/C18, 3.9x150mm, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 10/90  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ , 0.96min(100%); 카이랄 분석, 다이셀 카이랄 팩 AD, 40/60 헥산/IPA 6.60min(99.42%);  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대하여 계산된 분석: C, 60.23; H, 5.05; N, 16.21. 실제분석: C, 59.96; H, 4.98; N, 15.84.

(실시예 17)

#### 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온

##### A. N-벤질옥시카르보닐-3-아미노-3-메틸피페리딘-2,6-디온

테트라하이드로푸란(125mL)에 용해된 N-벤질옥시카르보닐- $\alpha$ -메틸이소글루타민(11.3g, 38.5mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸(6.84g, 42.2mmol)과 4-디메틸아미노피리딘(0.05g)의 교반혼합물을 질소하에서 환류시키면서 19시간동안 가열하였다. 반응혼합물을 진공에서 농축시켜 오일을 얻었다. 오일은 물(50mL)에 넣어 1시간동안 슬러리를 만든 후 여과하고, 물로 세척한 후 공기로 건조시켜 7.15g의 흰색 고체를 얻었다. 미가공 산물을 플래시 크로마토그래피(2:8 에틸 아세테이트:메틸렌 클로라이드)로 정제하여 흰색 고체상태의 산물 6.7g(63%)을 얻었다: 융점 151-152℃;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

8.24(s, 1H), 7.35(s, 5H), 5.6(s, 1H), 5.09(s, 2H), 2.82-2.53(m, 3H), 2.33-2.26(m, 1H), 1.56(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 172.4, 154.8, 136.9, 128.3, 127.8, 127.7, 65.3, 54.6, 29.2, 29.0, 22.18; HPLC, 워터스 노바-팩/C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 3.9x150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 6.6min(100%); C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14. 실제분석: C, 60.94; H, 5.76; N, 10.10.

*B. 3-아미노-3-메틸피페리딘-2,6-디온*

N-벤질옥시카르보닐-3-아미노-3-메틸피페리딘-2,6-디온(3.0g, 10.9mmol)을 약하게 가열하면서 에탄올(270mL)에 용해시킨 후 실온까지 냉각시켰다. 이 용액에 4N HCl(7mL)을 첨가한 후 10% Pd/C(0.52g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 50psi의 수소하에서 3시간동안 수소와 화합시켰다. 그 후 이 혼합물에 물(65mL)을 첨가하여 그 산물을 용해시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하고 그 셀라이트 패드는 물(100mL)로 세척하였다. 여과물을 진공상태에서 농축시켜 고체잔류물을 얻었다. 이 고체를 에탄올(50mL)에서 30분동안 슬러리로 만들었다. 이 슬러리를 여과하여 흰색 고체상태의 산물 3.65g(94%)을 얻었다:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25(s, 1H), 8.9(s, 3H), 2.87-2.57(m, 2H), 2.35-2.08(m, 2H), 1.54(s, 3H); HPLC, 워터스 노바-팩/C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 15/85 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 1.07min(100%).

*C. 3-메틸-3-(4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온*

디메틸포름아미드(40mL)에 용해된  $\alpha$ -아미노- $\alpha$ -메틸글루타르이미드 하이드로클로라이드(2.5g, 14.0mmol)과 메틸 2-브로모메틸-3-니트로 벤조에이트(3.87g, 14mmol)의 교반혼합물에 질소하에서 트리에틸아민(3.14g, 30.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류시키면서 6시간동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 진공상태에서 농축시켰다. 고체잔류물을 물(50mL)과 메틸렌 클로라이드에 넣어 30분동안 슬러리로 만들었다. 슬러리를 여과하고, 고체를 메틸렌 클로라이드로 세척한 후 건조하였다(60°C, <1mm). 메탄올(80mL)로 재결정화시켜 회색을 띠는 흰색 고체상태의 산물 0.63g(15%)을 얻었다: 융점 195-197°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.95(s, 1H), 8.49-8.46(d, J=8.2Hz, 1H), 8.13-8.09(d, J=7.4Hz, 1H), 7.86-7.79(t, J=7.8Hz, 1H), 5.22-5.0(dd, J=19.4 및 34.6Hz, 2H), 2.77-2.49(m, 3H), 2.0-1.94(m, 1H), 1.74(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.1, 172.3, 165.0, 143.2, 137.4, 135.2, 130.1, 129.3, 126.9, 57.6, 48.7, 28.9, 27.7, 20.6; HPLC, 워터스 노바-팩/C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 4.54min(99.6%); C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 55.45; H, 4.32; N, 13.86. 실제분석: C, 55.30; H, 4.48; N, 13.54.

*D. 3-메틸-3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온*

3-메틸-3-(4-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.0g, 3.3mmol)을 약하게 가열하면서 메탄올(500mL)에 용해시킨 후 실온까지 냉각시켰다. 이 용액에 질소하에서 10% Pd/C(0.3g)를 첨가하였다. 그 혼합물을 파르혼 합장치내 50psi의 수소에서 4시간동안 수소와 화합시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하고 셀라이트 패드는 메탄올(50mL)로 세척하였다. 여과물을 진공에서 농축시켜 회색을 띠는 흰색 고체를 얻었다. 그 고체를 메틸렌 클로라이드(20mL)에 넣어 30분동안 슬러리를 만들었다. 슬러리를 여과하고 고체를 건조시켰다(60°C, <1mm). 고체를 메탄올(3회, 1회당 100mL)로 재결정화시켜 흰색 고체상태의 산물 0.12g(13.3%)을 얻었다: 융점 289-292°C;  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.85(s, 1H), 7.19-7.13(t, J=7.6Hz, 1H), 6.83-6.76(m, 2H), 5.44(s, 2H), 4.41(s, 2H), 2.71-2.49(m, 3H), 1.9-1.8(m, 1H), 1.67(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 172.5, 168.0, 143.5, 132.9, 128.8, 125.6, 116.1, 109.9, 57.0, 46.2, 29.0, 27.8, 20.8; HPLC, 워터스 노바-팩/C<sub>18</sub> 칼럼, 4미크론, 1mL/min, 240nm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(aq), 1.5min(99.6%); C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대하여 계산된 분석: C, 61.53; H, 5.53; N, 15.38. 실제분석: C, 61.22; H, 5.63; N, 15.25.

(실시예 18)

각각 50mg의 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

성분(1000정에 대하여)

1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -5-아미노이소인돌린.....50.0g  
 락토오즈.....50.7g  
 밀 스타치.....7.5g  
 폴리에틸렌글리콜 6000.....5.0g  
 활석.....5.0g  
 스테아르산 마그네슘.....1.8g  
 정제수.....충분량

먼저 고체성분들을 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 100mL의 물에 용해된 폴리에틸렌글리콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 19)

각각 100mg의 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

성분(1000정에 대하여)

1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -5-아미노이소인돌린.....100.0g  
 락토오즈.....100.0g  
 밀 스타치.....47.0g  
 스테아르산 마그네슘.....3.0g

모든 고체성분들을 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액에 100mL의 끓는 물을 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 20)

각각 75mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린을 포함하는 씹어먹는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)

-4-아미노이소인돌린.....	75.0g
만니톨.....	230.0g
락토오즈.....	150.0g
활석.....	21.0g
글리신.....	12.5g
스테아르산.....	10.0g
사카린.....	1.5g
5% 젤라틴용액.....	충분량

먼저 모든 고체성분들을 0.25mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 만니톨과 락토오즈를 혼합하고, 젤라틴 용액을 첨가하여 알갱이로 만들고 2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러, 50℃에서 건조시키고 다시 1.7mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린, 글리신과 사카린을 조심스럽게 혼합하고, 만니톨, 락토오즈알갱이, 스테아르산 및 활석을 첨가하여 전체를 완전히 혼합한 후 압착하여 양면이 오목하고 윗면에 단선 그루브를 가진 약 10mm 직경의 정제로 만든다.

(실시예 21)

각각 10mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린.....	10.0g
락토오즈.....	328.5g
콘 스타치.....	17.5g
폴리에틸렌글리콜 6000.....	5.0g
활석.....	25.0g
스테아르산 마그네슘.....	4.0g
정제수.....	충분량

먼저 고체성분들을 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 65mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 260mL의 물에 용해된 폴리에틸렌글리콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 전체를 혼합해 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 상면에 단선 노치를 가지는 직경 약 10mm의 정제로 만든다.

(실시예 22)

각각 100mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-아미노이소인돌린을 포함하는 젤라틴 건조캡슐은 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000캡슐에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)

-6-아미노이소인돌린.....100.0g

미세결정형 셀룰로오즈.....30.0g

라우릴 황산나트륨.....2.0g

스테아르산 마그네슘.....8.0g

라우릴 황산나트륨을 0.2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-아미노이소인돌린과 10분동안 혼합한다. 미세결정형 셀룰로오즈를 0.9mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 첨가하고, 전체를 다시 10분동안 잘 혼합한다. 마지막으로 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 폭을 가진 체로 걸러서 추가하여 3분간 혼합한 후 혼합물을 크기가 0(늘어남)인 젤라틴 건조캡슐에 각각 140mg씩 넣는다.

(실시예 23)

0.2% 주사액이나 주입액은 예를 들어 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)

-7-아미노이소인돌린.....5.0g

염화나트륨.....22.5g

인산버퍼용액 pH 7.4.....300.0g

정제수.....2500.0mL가 될 때까지

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-아미노이소인돌린을 1000mL의 물에 용해시켜 미세필터로 여과한다. 버퍼용액을 첨가하고 물을 넣어 전체가 2500mL가 되도록 만든다. 1회투약 단위형태를 만들기 위하여 각각 1.0 또는 2.5mL를 (각각 2.0 또는 5.0mg의 이미드를 포함하는) 유리 앰플에 넣는다.

(실시예 24)

각각 50mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

성분(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)

-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린..... 50.0g

락토오즈.....50.7g

밀 스타치.....7.5g

폴리에틸렌글리콜 6000.....5.0g  
 활석.....5.0g  
 스테아르산 마그네슘.....1.8g  
 정제수.....충분량

먼저 고체성분들을 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 100mL의 물에 용해된 폴리에틸렌글리콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 25)

각각 100mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라클로로이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

성분(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -4,5,6,7-테트라클로로이소인돌린.....100.0g  
 락토오즈.....100.0g  
 밀 스타치.....47.0g  
 스테아르산 마그네슘.....3.0g

모든 고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액에 100mL의 끓는 물을 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 26)

각각 75mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 포함하는 씹어먹는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린.....75.0g  
 만니톨.....230.0g  
 락토오즈.....150.0g  
 활석.....21.0g



글리신.....12.5g  
 스테아르산.....10.0g  
 사카린.....1.5g  
 5% 젤라틴용액.....충분량

모든 고체성분들은 먼저 0.25mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 만니톨과 락토오즈를 혼합하고, 젤라틴 용액을 첨가하여 알갱이로 만들고 2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러, 50℃에서 건조시키고 다시 1.7mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린, 글리신과 사카린을 조심스럽게 혼합하고, 만니톨, 락토오즈알갱이, 스테아르산 및 활성을 첨가하여 전체를 완전히 혼합한 후 압착하여 양면이 오목하고 윗면에 단선 그루브를 가진 약 10mm 직경의 정제로 만든다.

(실시예 27)

각각 10mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라메틸이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -4,5,6,7-테트라메틸이소인돌린.....10.0g  
 락토오즈.....328.5g  
 콘 스타치.....17.5g  
 폴리에틸렌글리콜 6000.....5.0g  
 활석.....25.0g  
 스테아르산 마그네슘.....4.0g  
 정제수.....충분량

고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 65mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 260mL의 물에 용해된 폴리에틸렌글리콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 전체를 혼합해 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 상면에 단선 노치를 가지는 직경 약 10mm의 정제로 만든다.

(실시예 28)

각각 100mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라메톡시이소인돌린을 포함하는 젤라틴 건조캡슐은 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000캡슐에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -4,5,6,7-테트라메톡시이소인돌린.....100.0g

미세결정형 셀룰로오즈.....30.0g  
 라우릴 황산나트륨.....2.0g  
 스테아르산 마그네슘.....8.0g

라우릴 황산나트륨을 0.2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라메톡시이소인돌린과 10분동안 혼합한다. 미세결정형 셀룰로오즈를 0.9mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 첨가하고, 전체를 다시 10분 동안 잘 혼합한다. 마지막으로 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 폭을 가진 체로 걸러서 추가하여 3분간 혼합한 후 혼합물을 크기가 0(늘어난)인 젤라틴 건조캡슐에 각각 140mg씩 넣는다.

(실시예 30)

0.2% 주사액이나 주입액은 예를 들어 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
 -4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린.....5.0g  
 염화나트륨.....22.5g  
 인산버퍼용액 pH 7.4.....300.0g  
 정제수.....2500.0mL가 될 때까지

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 1000mL의 물에 용해시켜 미세필터로 여과한다. 버퍼용액을 첨가하고 물을 넣어 전체가 2500mL가 되도록 만든다. 1회투약 단위형태를 만들기 위하여 각각 1.0 또는 2.5mL를 (각각 2.0 또는 5.0mg의 이미드를 포함하는) 유리 앰플에 넣는다.

(실시예 31)

각각 50mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

성분(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)  
 -4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린.....50.0g  
 락토오즈.....50.7g  
 밀 스타치.....7.5g  
 폴리에틸렌글리콜 6000.....5.0g  
 활석.....5.0g  
 스테아르산 마그네슘.....1.8g  
 정제수.....충분량

고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 100mL의 물에 용해된 폴리에틸렌 글리콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 32)

각각 100mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

성분(1000정에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)  
-4-아미노이소인돌린.....100.0g  
락토오즈.....100.0g  
밀 스타치.....47.0g  
스테아르산 마그네슘.....3.0g

모든 고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액에 100mL의 끓는 물을 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 33)

각각 75mg의 2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)-4-아미노프탈이미드를 포함하는 씹어먹는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)  
-4-아미노프탈이미드.....75.0g  
만니톨.....230.0g  
락토오즈.....150.0g  
활석.....21.0g  
글리신.....12.5g  
스테아르산.....10.0g  
사카린.....1.5g  
5% 젤라틴용액.....충분량

모든 고체성분들은 먼저 0.25mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 만니톨과 락토오즈를 혼합하고, 젤라틴 용액을 첨가하여 알갱이로 만들고 2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러, 50℃에서 건조시키고 다시 1.7mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)-4-아미노프탈이미드, 글리신과 사카린을 조심스럽게 혼합하고, 만니톨, 락토오즈알갱이, 스테아르산 및 활성을 첨가하여 전체를 완전히 혼합한 후 압착하여 양면이 오목하고 윗면에 단선 그루브를 가진 약 10mm 직경의 정제로 만든다.

(실시예 34)

각각 10mg의 2-(2,6-디옥소에틸피페리딘-3-일)-4-아미노프탈이미드를 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

2-(2,6-디옥소에틸피페리딘-3-일)

-4-아미노프탈이미드.....10.0g

락토오즈.....328.5g

콘 스타치.....17.5g

폴리에틸렌글리콜 6000.....5.0g

활석.....25.0g

스테아르산 마그네슘.....4.0g

정제수.....충분량

고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성이미드성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치중 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 65mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 260mL의 물에 용해된 폴리에틸렌 글리콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 전체를 혼합해 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 상면에 단선 노치를 가지는 직경 약 10mm의 정제로 만든다.

(실시예 35)

각각 100mg의 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 포함하는 젤라틴 건조캡슐은 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000캡슐에 대하여)

1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)

-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린.....100.0g

미세결정형 셀룰로오즈.....30.0g

라우릴 황산나트륨.....2.0g

스테아르산 마그네슘.....8.0g

라우릴 황산나트륨을 0.2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린과 10분동안 혼합한다. 미세결정형 셀룰로오스를 0.9mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 첨가하고, 전체를 다시 10분동안 잘 혼합한다. 마지막으로 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 폭을 가진 체로 걸러서 추가하여 3분간 혼합한 후 혼합물을 크기가 0(늘어남)인 젤라틴 건조캡슐에 각각 140mg씩 넣는다.

(실시예 36)

0.2% 주사액이나 주입액은 예를 들어 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)

-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린.....5.0g

염화나트륨.....22.5g

인산버퍼용액 pH 7.4.....300.0g

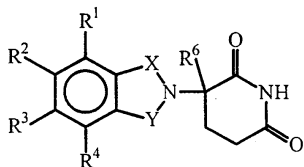
정제수.....2500.0mL가 될 때까지

1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-메틸피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린을 1000mL의 물에 용해시켜 미세 필터로 여과한다. 버퍼용액을 첨가하고 물을 넣어 전체가 2500mL가 되도록 만든다. 1회투약 단위형태를 만들기 위하여 각각 1.0 또는 2.5mL를 (각각 2.0 또는 5.0mg의 이미드를 포함하는) 유리 앰플에 넣는다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



상기 식에서

X와 Y중 하나는 C=O이고 X와 Y중 다른 하나는 C=O 또는 CH₂이고;

(i) 다른 것들과 독립적으로 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 할로이거나, (ii) R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나는 -NHR⁵이고 R¹, R², R³ 및 R⁴의 나머지는 수소이고;

R⁵는 수소 또는 1-8개 탄소원자의 알킬이며;

R⁶는 수소 또는 1-8개 탄소원자의 알킬이고;

단, X와 Y가 C=O이고 (i) 각 R¹, R², R³ 및 R⁴가 플루오로 또는 (ii) R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -NH₂인 경우 R⁵는 수소가 아니다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 서로 독립적으로 할로이고,  $R^6$ 가 메틸, 에틸 또는 프로필인 화합물 또는 그의 염.

## 청구항 3.

제1항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 중 하나가  $-NH_2$ 이고, 나머지  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 수소이며,  $R^6$ 가 메틸, 에틸 또는 프로필인 화합물 또는 그의 염.

## 청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-아미노이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-아미노이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라플루오로이소인돌린, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,6,7-테트라클로로이소인돌린, 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온, 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-에틸피페리딘-2,6-디온, 3-(1-옥소-4-아미노이소인돌린-2-일)-3-프로필피페리딘-2,6-디온 또는 3-(3-아미노프탈이미도)-3-메틸피페리딘-2,6-디온인 화합물 또는 그의 염.

## 청구항 5.

삭제

## 청구항 6.

삭제

## 청구항 7.

삭제

## 청구항 8.

삭제

## 청구항 9.

삭제

## 청구항 10.

삭제

## 청구항 11.

삭제

## 청구항 12.

삭제

## 청구항 13.

삭제

## 청구항 14.

삭제

### 청구항 15.

삭제

### 청구항 16.

삭제

### 청구항 17.

제1항에 있어서, X와 Y중 하나가 C=O이고, X와 Y중 다른 하나는 CH<sub>2</sub>인 화합물 또는 그의 염.

### 청구항 18.

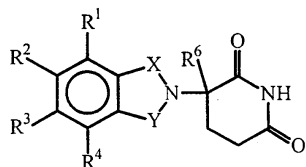
제1항에 있어서, X와 Y중 하나가 C=O이고 X와 Y중 다른 하나는 CH<sub>2</sub>이며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 NH<sub>2</sub>이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>의 나머지는 수소이며, R<sup>6</sup>가 수소인 화합물 또는 그의 염.

### 청구항 19.

제1항에 있어서, 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린인 화합물 또는 그의 염.

### 청구항 20.

하기 화학식의 화합물의 광학적 이성체 또는 그의 염.



상기 식에서

X와 Y중 하나는 C=O이고 X와 Y중 다른 하나는 C=O 또는 CH<sub>2</sub>이고;

(i) 다른 것들과 독립적으로 각각의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 할로이거나, (ii) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 -NHR<sup>5</sup>이며 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>의 나머지는 수소이고;

R<sup>5</sup>는 수소 또는 1-8개 탄소원자의 알킬이고;

R<sup>6</sup>는 수소 또는 1-8개 탄소원자의 알킬이다.

### 청구항 21.

제20항에 있어서, >95%의 광학적 순도를 갖는 광학적 이성체 또는 그의 염.



## 청구항 22.

제20항에 있어서, X와 Y중 하나가 C=O이고, X와 Y중 다른 하나가 CH<sub>2</sub>인 광학적 이성체 또는 그의 염.

## 청구항 23.

제20항에 있어서, X와 Y중 하나가 C=O이고 X와 Y중 다른 하나가 CH<sub>2</sub>이며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 NH<sub>2</sub>이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>의 나머지는 수소이며, R<sup>6</sup>가 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필인 광학적 이성체 또는 그의 염.

## 청구항 24.

제23항에 있어서, R<sup>6</sup>가 수소인 광학적 이성체 또는 그의 염.

## 청구항 25.

제21항에 있어서, (R)-1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린 또는 (S)-1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린인 광학적 이성체 또는 그의 염.

## 청구항 26.

제21항에 있어서, (R)-1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린 또는 (S)-1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린인 광학적 이성체 또는 그의 염.