

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

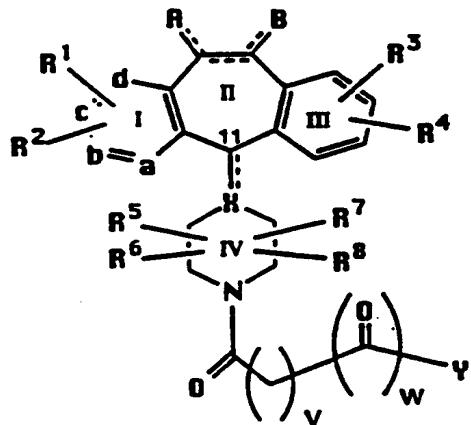
(51) Int. Cl.⁶
C07D 401/04(11) 공개번호 특2000-0036111
(43) 공개일자 2000년06월26일

| | |
|---------------|--|
| (21) 출원번호 | 10-1999-7002134 |
| (22) 출원일자 | 1999년03월12일 |
| 번역문제출일자 | 1999년03월12일 |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US1997/15899 |
| (86) 국제출원출원일자 | 1997년09월11일 |
| (81) 지정국 | AP ARIP0특허 : 캐나 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 유고슬라비아 오스트레일리아 아제르바 이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐 나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 키르기즈 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리 아 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시 코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니 스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남 폴란 드 루마니아 러시아 싱가포르 시에라리온 인도네시아 |
| (30) 우선권주장 | 8/712,989 1996년09월13일 미국(US) |
| (71) 출원인 | 8/877,400 1997년06월17일 미국(US) 쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨. 미국 뉴저지주 07033 캐늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000 노로지에프조오지 |
| (72) 발명자 | 미국뉴저지주07083유니온줄리엣플레이스2597 돌로날드제이 미국뉴저지주07040메이플우드유니온애비뉴126 레미스제워스키스타시더블유 미국뉴저지주07675워싱턴타운쉽하니서클드라이브147 이병호 |
| (74) 대리인 | |

심사청구 : 없음**(54) 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제인 트리사이클릭 항종양성화합물****요약**

본 발명은 화학식(1.0)의 트리사이클릭 화합물에 관한 것이다. 화학식(1.0)의 화합물은 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제로서 종양의 성장을 억제하는데 유용하다.

화학식 1.0



상기식에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, Y, A, B, X, a, b, c, d, v$ 및 w 는 명세서에 정의한 바와 같다.

색인어

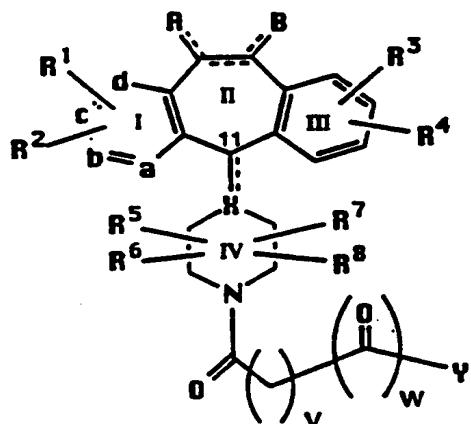
트리사이클릭 화합물, 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제, 종양의 성장, Ras, 온코진

명세서

발명의 요약

본 발명은 화학식(1.0)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다:

화학식 1.0



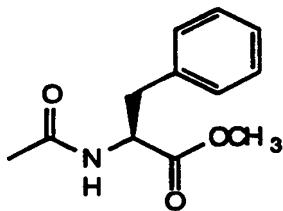
상기식에서,

X 는 C-11 위치에 이중 결합이 존재할 때 N , CH 또는 CO 이고;

a , b , c 및 d 중 하나는 N 또는 NR^9 이고, R^9 는 O^- , $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_nCO_2H$ 이고, n 은 1 내지 30이고, 나머지 a , b , c 및 d 그룹은 CR^1 또는 CR^2 를 나타내거나;

a , b , c 및 d 는 각각 독립적으로 CR^1 또는 CR^2 중에서 선택되고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H , 할로, $-CF_3$, $-OR^{10}$ (예: $-OCH_3$, $-COR^{10}$, SR^{10} (예: $-SCH_3$ 및 $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{11}$ (여기서, t 는 0, 1 또는 2이고, 예를 들어 $-SOCH_3$ 및 $-SO_2CH_3$ 이다), $-SCN$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ (예: $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{12})_2$ (여기서, R^{12} 는 각각 독립적으로 H 및 $-\text{C(O)OR}^{11}$ 중에서 선택된다; 예: $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC(O)O-t-부틸}$ 및 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오, 또는 치환된 테트라졸-5-일티오(예: 1-메틸-테트라졸-5-일티오를 포함한 알킬 치환된 트리아졸-5-일티오), 알ки닐, 알케닐 또는 알킬(여기서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 비치환되거나 할로, $-\text{OR}^{10}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 로 치환될 수 있다)중에서 선택되고;

R^3 및 R^4 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 H 또는 R^1 과 R^2 의 치환체를 나타내거나, R^3 과 R^4 는 함께 벤젠 환(환 III)에 대한 포화되거나 불포화된 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 융합 환을 나타내고;

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H , $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, 알킬 또는 아릴을 나타내고, 알킬 또는 아릴은 비치환되거나 $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{PO}_3\text{R}^{10}$ 을 나타내거나, R^5 는 R^6 과 결합되어 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내고/내거나, R^7 은 R^8 과 결합되어 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내고;

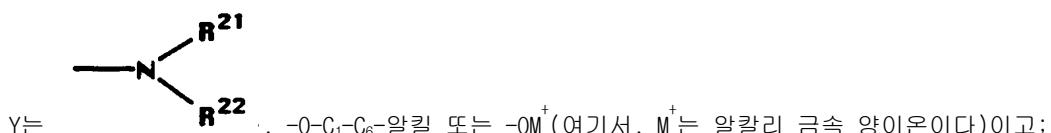
R^{10} 은 H , 알킬, 아릴 또는 아르알킬(예: 벤질)을 나타내고;

R^{11} 은 알킬 또는 아릴을 나타내고;

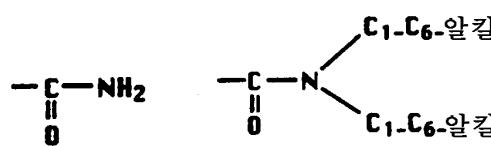
탄소 원자 5와 6 사이의 점선은 임의의 이중 결합을 나타내어, 이중 결합이 존재하면, A와 B는 독립적으로 $-\text{R}^{10}$, 할로, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{OC(O)R}^{10}$ 을 나타내고, 이중 결합이 존재하지 않으면, A와 B는 각각 독립적으로 H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$, H 와 할로, 디할로, 알킬과 H , $(\text{알킬})_2$, $-\text{H}$ 와 OC(O)R^{10} , H 와 $-\text{OR}^{10}$, $=\text{O}$, 아릴과 H , $=\text{NOR}^{10}$ 또는 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O-}$ (여기서, p 는 2, 3 또는 4이다)를 나타내고;

v 는 0 내지 5이고;

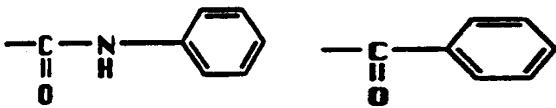
w 는 0 또는 1이고;



R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, 페닐, 벤질, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{NH-페닐}$,

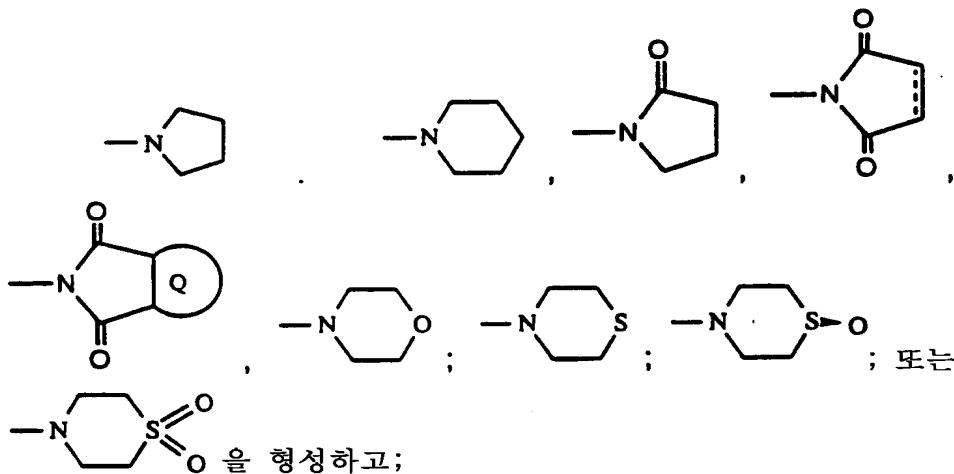


아실, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 피리딜, 클로로-페닐,



이거나;

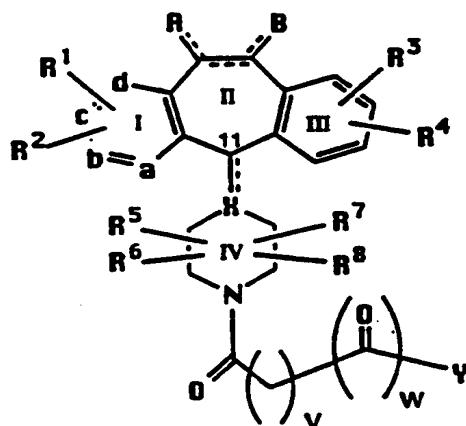
R^{21} 과 R^{22} 는 이들이 부착된 질소와 함께



대시(–)는 임의의 화학 결합을 의미하고; Q는 벤젠, 또는 피리딘, 피라진 또는 티오펜과 같은 헤테로사이클릭 환이다.

본 발명의 화합물 중에서 바람직한 화합물은 하기 화학식(1.0)의 화합물이다.

화학식 1.0



상기식에서,

R^1 , R^2 , X, A, B, a, b, c, d는 상기 정의된 바와 같고,

v는 0 내지 4이고,

w는 0이고,



본 발명에 따른 화합물에서, a가 NO_2 이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 모두 H 이고; R^1 , R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H 또는 할로로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화학식(1.0)의 화합물이 바람직하다.

본 발명에 따른 화합물에서, R^1 이 H 이고; R^2 가 Br 이고; R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 Br 및 Cl 로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화학식(1.0)의 화합물이 바람직하다.

본 발명에 따른 화합물에서, X가 CH 인 화학식(1.0)의 화합물이 또한 바람직하다.

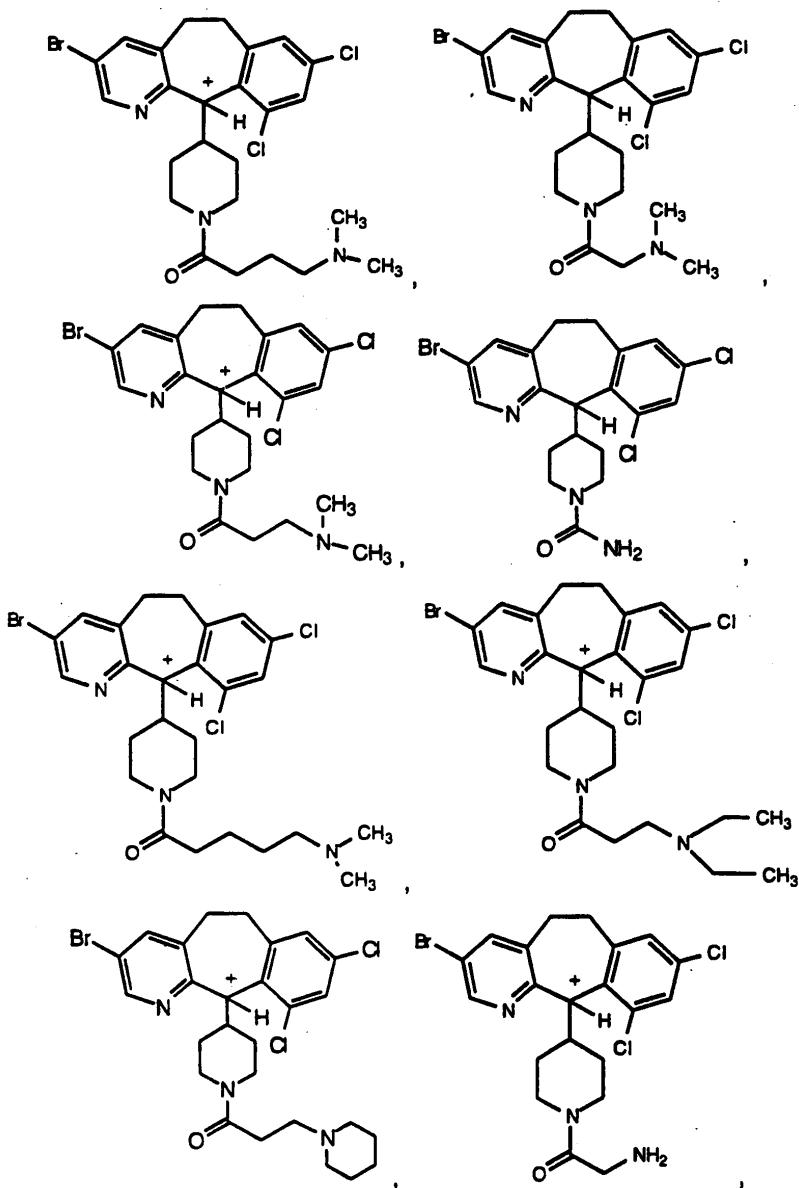
본 발명에 따른 화합물에서, R^3 이 Cl 이고 R^4 가 Br 인 화학식(1.0)의 화합물이 바람직하다.

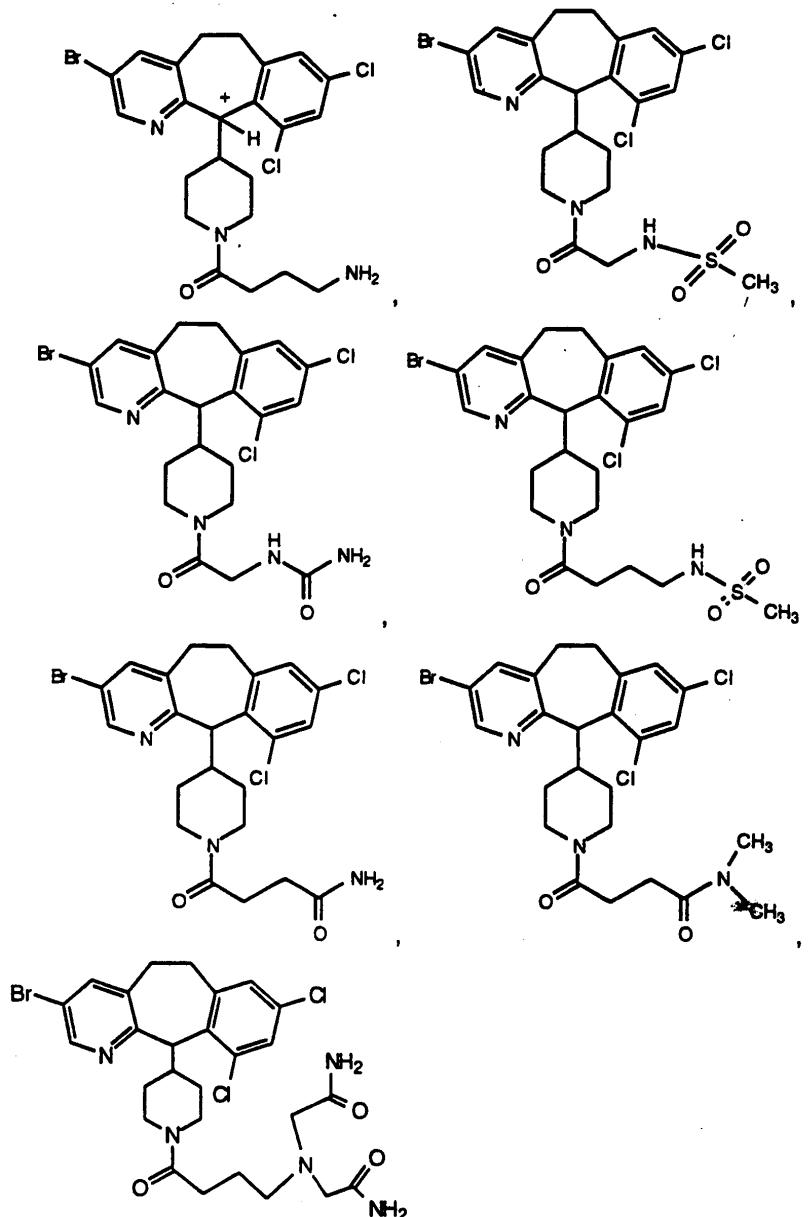
본 발명에 따른 화합물에서, a가 N 또는 NO_2 이고; R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 모두 H 이고; R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 할로로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화학식(1.0)의 화합물이 또한 바람직하다.

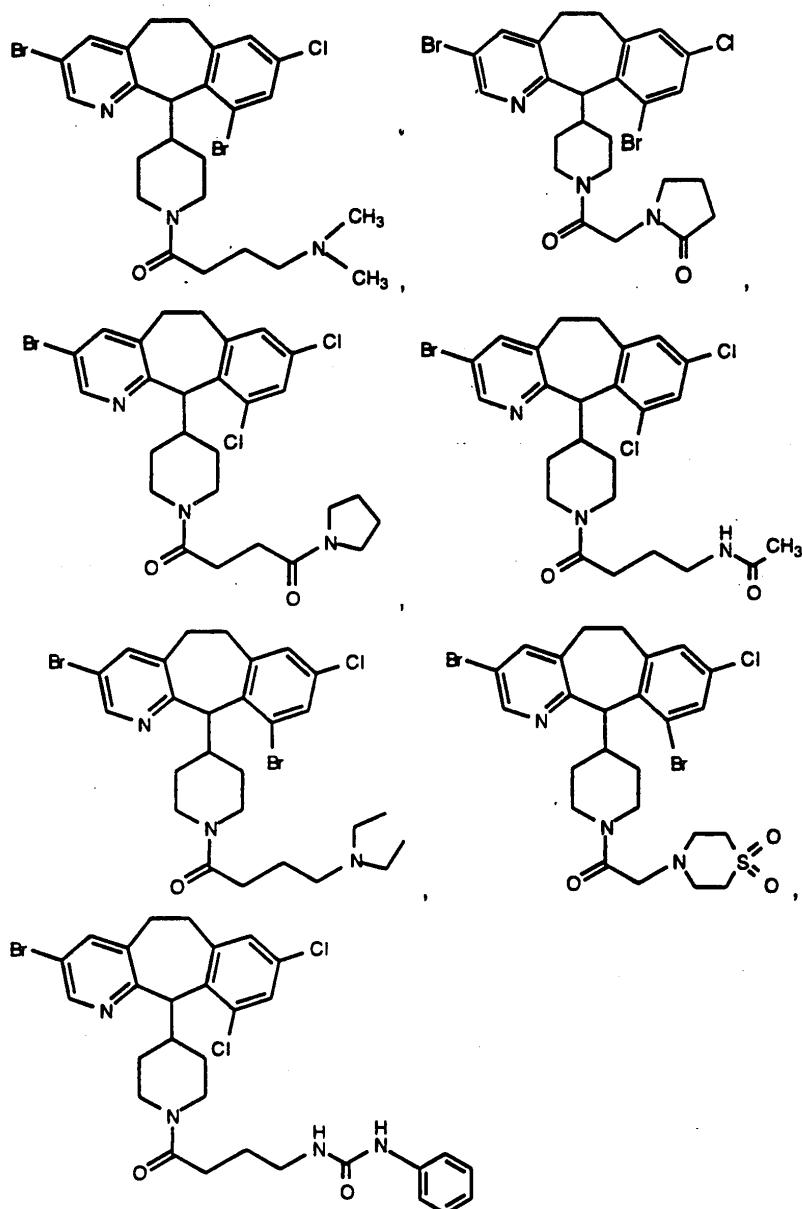
본 발명에 따른 화합물에서, A 및 B가 각각 H_2 이고; b 및 d가 바람직하게는 CH 인 화학식(1.0)의 화합물이 바람직하다.

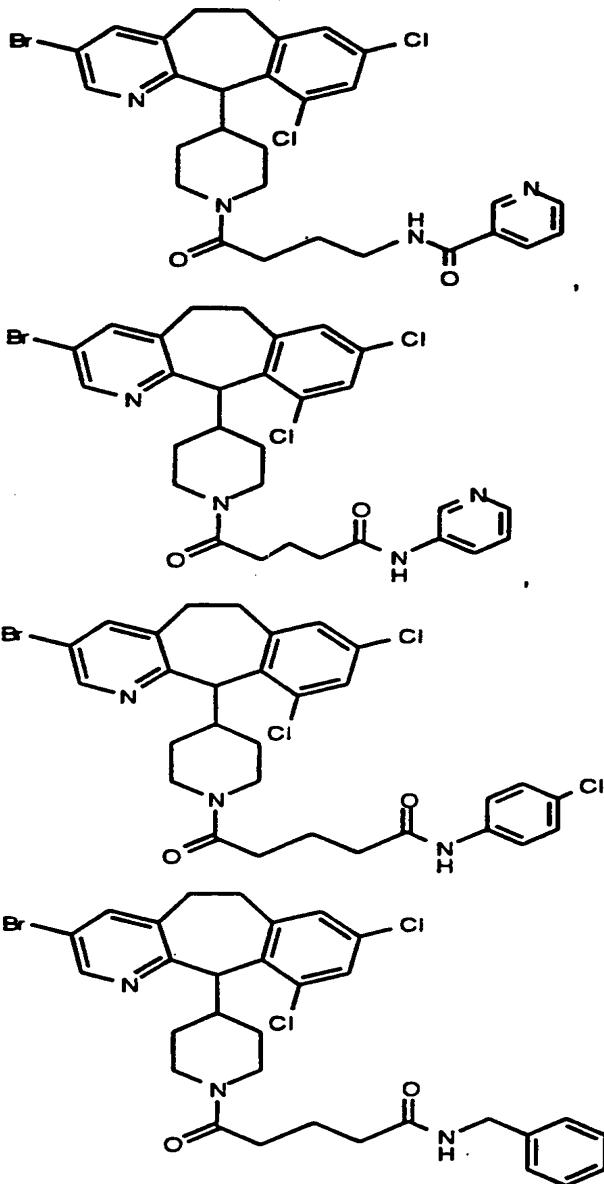
본 발명에 따른 화합물에서, w가 10이고; v가 0 내지 50이고; R¹이 H이고; R²가 Br이고; R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 Cl 또는 Br이고; R⁵ 내지 R⁸이 각각 H이고; X가 CH이고; Y가 -O-C₁-C₆ 알킬, NH₂ 또는 -OM⁺인 화학식(1.0)의 화합물이 또한 바람직하다.

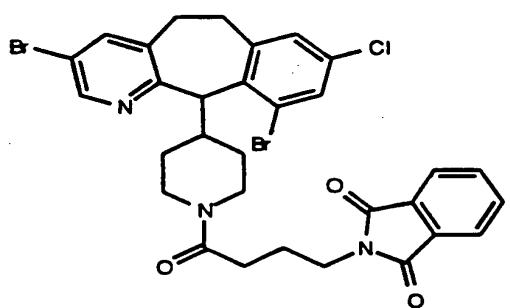
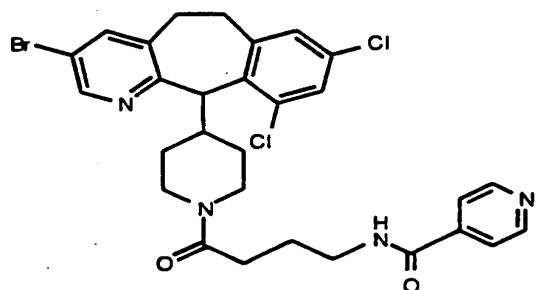
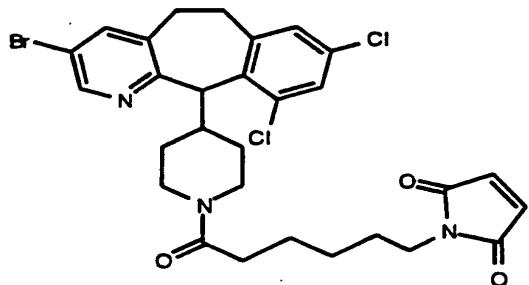
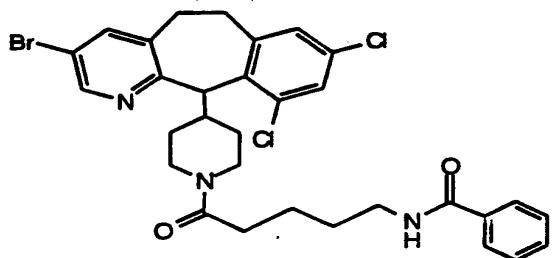
본 발명의 화합물의 예는 다음과 같다:

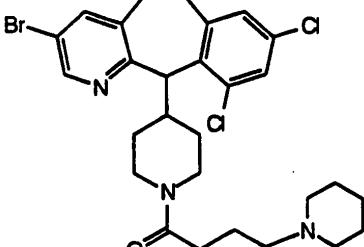
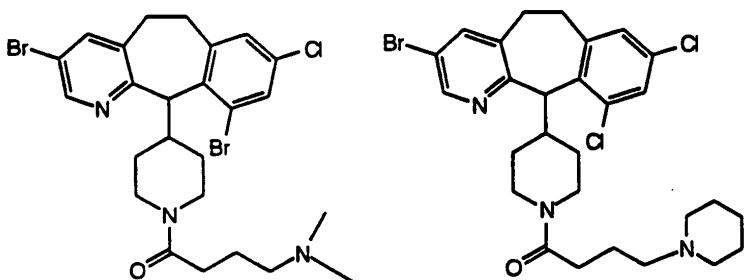
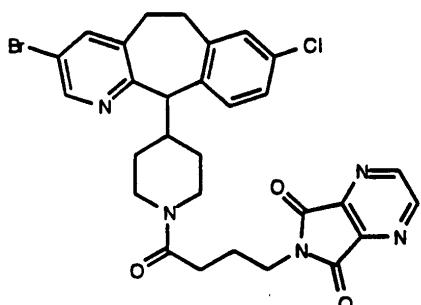
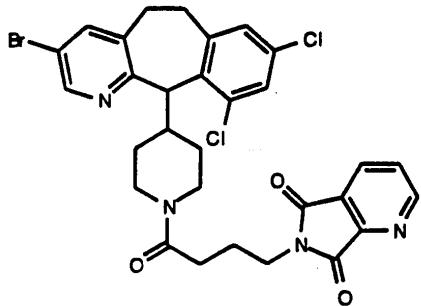
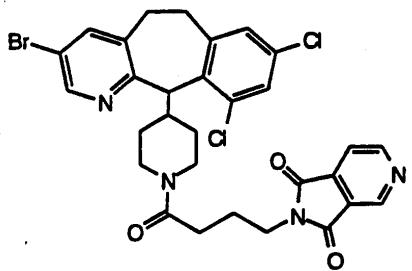


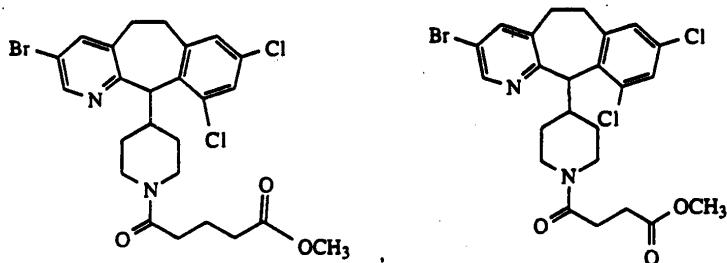
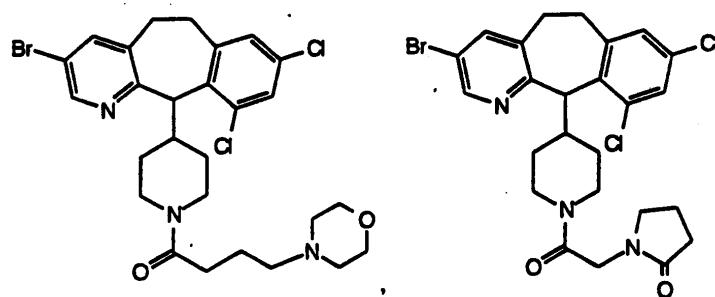




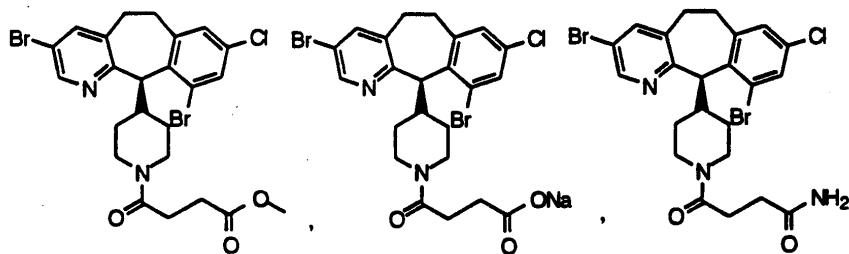
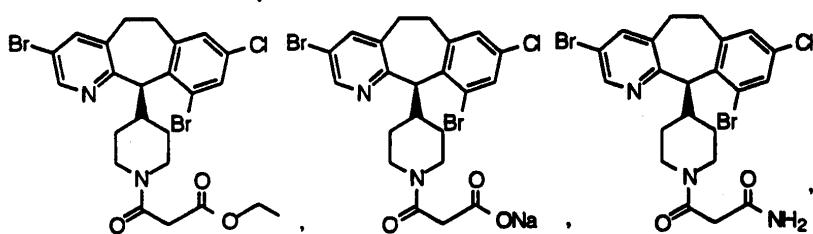


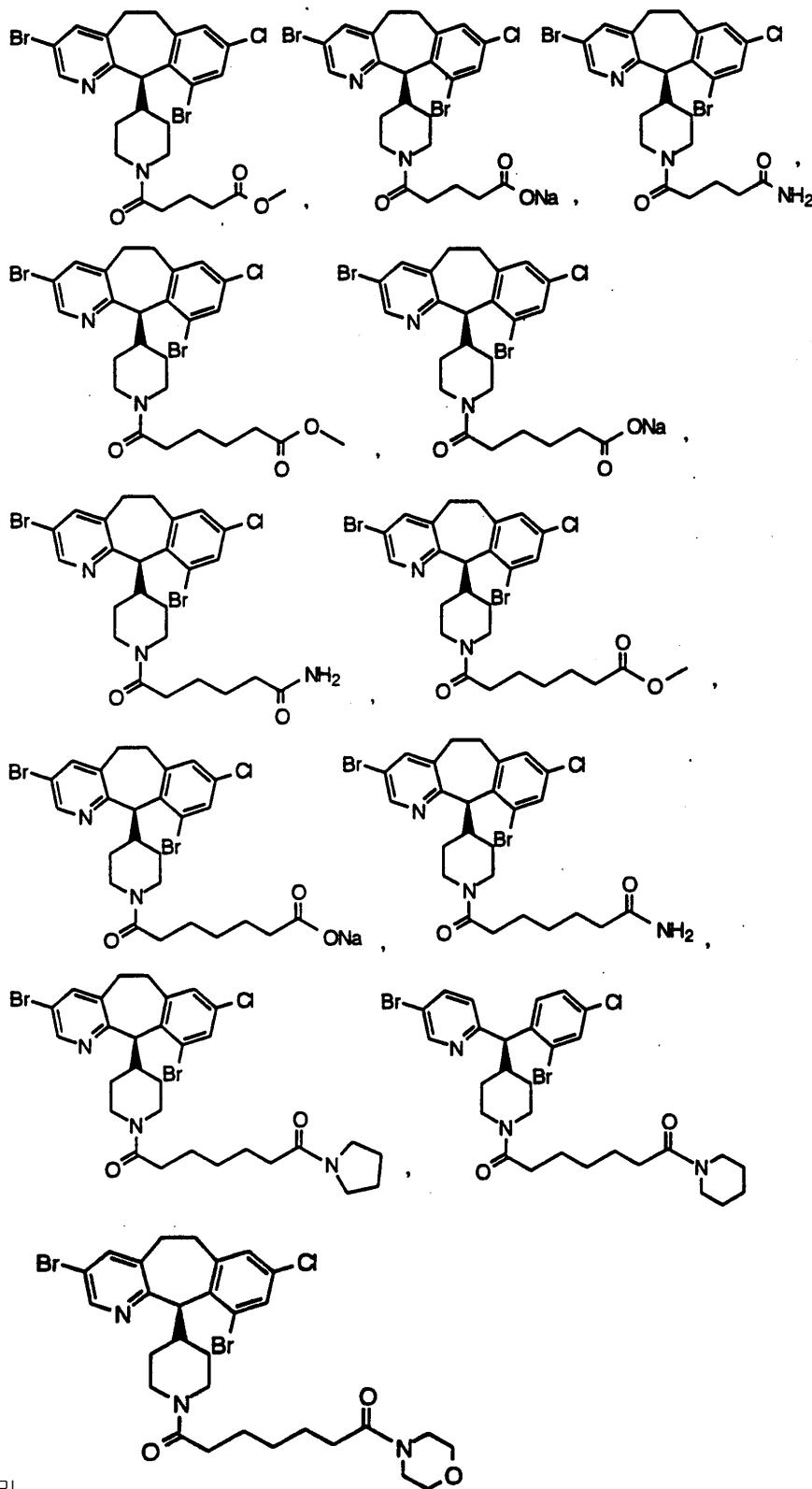






v





및

화학식(1.0)의 화합물은 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제로 유용하다.

따라서, 화학식(1.0)의 화합물은 종양의 성장을 억제하는데 유용하다. 제한적이지는 않으나, 본 발명에 의해 억제될 수 있는 종양의 예는 유방암, 전립선암, 폐암(예: 폐선암), 췌장암(예: 외분비 췌장암과 같은 췌장암), 결장암(예: 결장 선암 및 결장 선종과 같은 결장 직장암), 골수성 백혈병(예: 급성 골수성 백혈병(AML)), 갑상선 포상암, 척수이형성 종후군, 방광 선종 및 피부암이다.

본 발명은 또한 화학식(1.0)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체 물질을 포함하는 종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 항암 유효량의 화학식(1.0)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

화학식(1.0)의 화합물은 반수화 상태와 같이 수화된 형태를 비롯하여 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등과 같이 약제학적으로 허용되는 용매를 함유하는 용매화된 형태는 본 발명의 목적상 비용매화 형태와 같다.

본 발명에 따른 화합물은 입체이성체 형태로 존재한다. 이와 같은 모든 이성체 형태 및 그 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이다. 달리 설명하고 있지 않는 한, 본 발명에 따른 조제 방법은 생리학적인 반응이 입체화학적 구조에 따라 달라질 수 있다고 이해된다 하더라도 모든 가능한 구조 이성체를 포함하는 생성물을 제공한다. 이성체는 분별 결정이나 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)와 같은 종래의 수단으로 분리할 수 있다.

화학식(1.0)의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 형성한다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명에 따른 적당한 화합물에 HCl, HBr, H_2SO_4 또는 H_3PO_4 와 같은 무기산이나 아세트산, 프로피온산, 발레르산, 올레산, 팔미트산, 스테아린산, 라우르산, 벤조산, 락트산, 파라톨루엔솔폰산, 메탄솔폰산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 숙신산 등과 같은 유기산의 화학량론적 양을 각각 첨가하여 형성된 무독성의 산부가염이다.

본 명세서 및 첨부된 청구 범위에서 사용되는 용어들의 의미는 달리 설명되지 않는 한 다음과 같다:

알킬(알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노의 알킬 부분을 포함하여)은 직쇄 및 측쇄 탄소 쇄를 나타내고, 1개 내지 20개, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다.



아실은 화학식 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 의 잔기를 나타내고, 여기서 R은 상기 정의한 바와 같은 $C_1\text{--}C_6$ 알킬, 페닐, 피리딜, 클로로페닐을 나타낸다.

알칸디일은 1개 내지 20개, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 2가의 직쇄 또는 측쇄의 탄화수소 쇄이고, 두 개의 가용성 결합은 메틸렌, 에틸렌, 에틸리덴, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3$, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 등과 같이 서로 같거나 다른 탄소 원자를 이루어진다.

사이클로알킬은 3개 내지 20개, 바람직하게는 3개 내지 7개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 측쇄의 포화 카보사이클릭 환을 나타낸다.

클로로페닐은 수소 중의 하나가 염소로 치환된 페닐 잔기를 나타낸다.

알케닐은 하나 이상의 탄소간 이중 결합을 가지고, 2개 내지 12개, 바람직하게는 2개 내지 6개 및 가장 바람직하게는 3개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 측쇄의 탄소 쇄를 나타낸다.

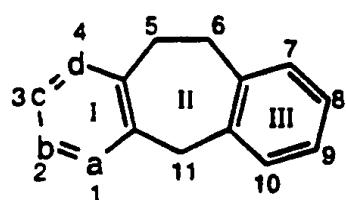
알키닐은 하나 이상의 탄소간 삼중 결합을 가지고, 2개 내지 12개, 바람직하게는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 측쇄의 탄소 쇄를 나타낸다.

아릴(아릴옥시와 아르알킬의 아릴 부분을 포함하여)은 6개 내지 15개의 탄소 원자를 포함하고, 하나 이상의 방향족 환(예: 아릴은 페닐 환이다)을 가지는 카보사이클릭 그룹을 나타내고, 카보사이클릭 그룹의 치환 가능한 탄소 원자는 가능한 부착점이 되고, 상기 카보사이클릭 그룹은 비치환되거나 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 페녹시, CF_3 , 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-\text{COOR}^{10}$ 또는 $-\text{NO}_2$ 중의 하나 이상으로 (예: 1개 내지 3개) 치환될 수 있다.

M_+ 는 알카리 금속 양이온, 바람직하게는 나트륨 또는 리튬 양이온이다.

할로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

치환체 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 의 위치 번호는 다음과 같이 넘버링 환 구조를 기본으로 한 것이다:



예를 들어, R^1 은 C-4 위치에 오고, R^2 는 C-2 또는 C-3 위치에 올 수 있다. 또한, 예를 들어 R^3 은 C-8 위치에 오고, R^4 는 C-10 위치에 올 수 있다.

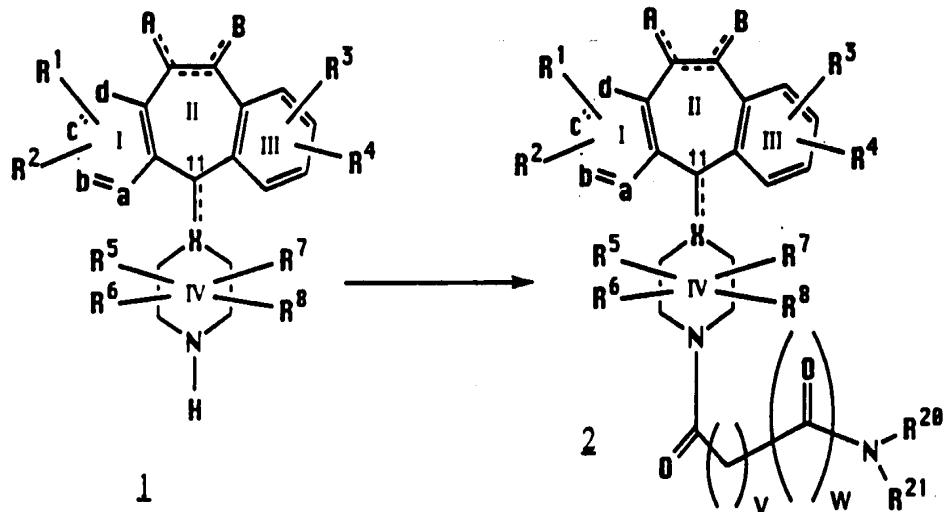
IV 환에서 C-11 탄소까지의 결합이 단일 결합이면, 모든 입체이성체는 화학식(1.0), 즉 라세미 화합물, R-이성체 및 S-이성체에 포함한다.

본 발명의 화합물은 다음 방법에 따라 제조될 수 있다.

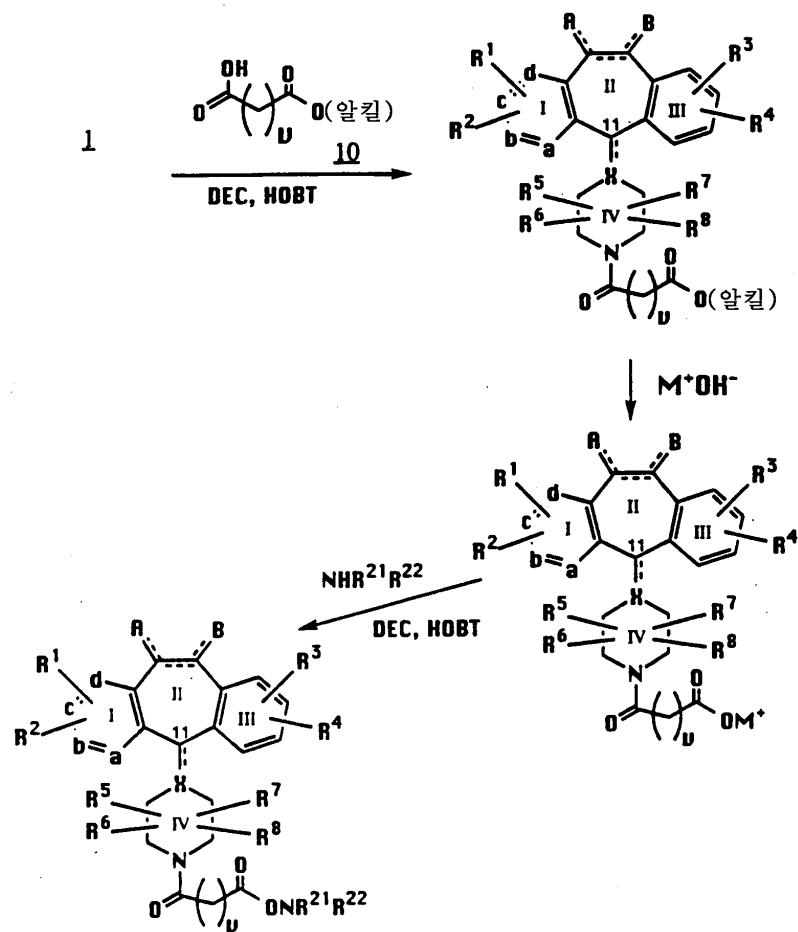
본 발명의 화합물은 반응식 1, 2 및 3에 제시된 바와 같이 제조된다. 보호그룹의 에스테르 가수분해와 분해와 같은 다른 기존의 기술도 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 이용할 수 있다.

특히, 반응식 1은 DEC와 같은 적당한 커플링제의 존재하에 아민 1을 적당한 카복실산으로 처리하는 아미드의 합성을 나타낸다. 반응식 1A는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 나타낸다(여기서, w는 10이다); Y가 -0-알킬인 에스테르는 DEC와 HOBT와 같은 표준 커플링제를 이용하여 화학식 1의 아민을 화학식 10의 이산 모노에스테르와 반응시켜 제조한다; 에스테르 생성물을 산으로 가수분해하고, 종래의 수단을 이용하여 알카리 금속염으로 전환시킨다(예: 나트륨염은 에스테르를 알콜에 용해시키고 NaOH로 처리하여 제조한다). 이 염을 표준 커플링 공정(예: DEC 및 HOBT)을 이용하여 아민과 반응시켜 화학식 I의 아미드(예: Y가 $-NR^{21}R^{22}$ 인 화합물)를 수득한다.

반응식 1

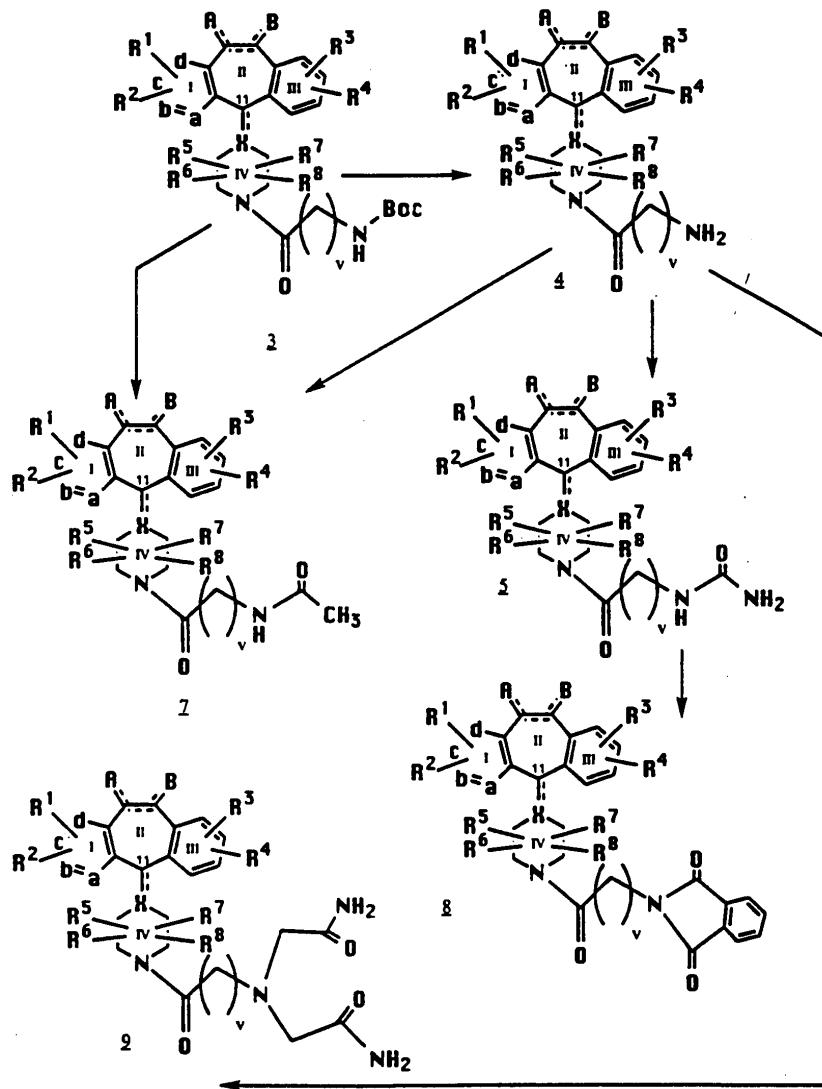


반응식 1A



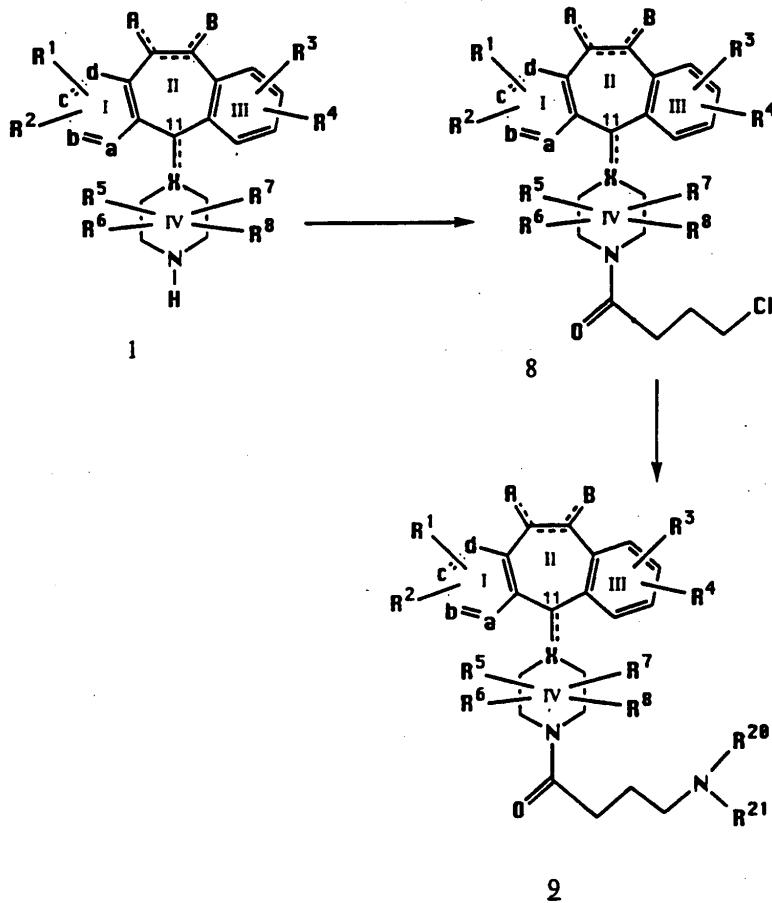
반응식 2는 화학식 5의 우레아, 화학식 7의 아세트아미드 및 화학식 8의 디아미드를 제조하는 방법이다. 반응식 2에서, TFA/CH₂Cl₂ 또는 디옥산-HCl을 이용하여 N-BOC 보호 그룹을 제거한다. 아민 생성물 4는 TFA에서 트리메틸실릴 이소시아네이트로 처리하여 우레아 5를 생성한다. 화학식 4의 화합물을 아세틸 염화물이나 아세트 무수물로 처리하면 화학식 7의 아세트아미드를 수득할 수 있다. 화학식 5의 화합물을 약 40 내지 50°C 사이의 온도에서 디메틸포름아미드 내에서 카복실산 무수물로 처리하고, 첨가 생성물을 Ac₂O로 처리하여 85 내지 95°C 사이에서 가열시키면 화학식 8의 디아미드가 생성된다.

반응식 2



반응식 3은 아민 1을 4-클로로부틸 염화물과 반응시켜 화학식 8의 아미드를 생성하는 것을 나타낸다. 화학식 8의 아미드를 아민으로 처리시키면 화학식 9의 4-아미노 치환된 동족체가 수득된다.

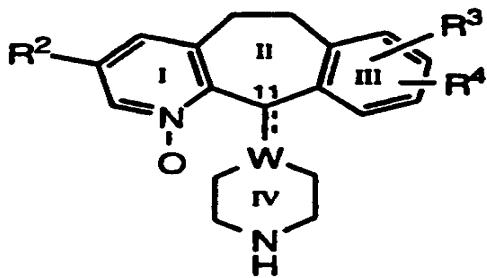
반응식 3



본 발명의 화합물 제조에서 사용되는 출발 물질은 공지된 방법에 따라 제조하거나 공지된 방법에 상응하는 방법을 이용하여 제조한다.

트리사이클릭 부분의 환 I에서 피리딜 N-옥사이드를 포함하는 화학식 I의 화합물은 해당 기술 분야에서 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 가령, 화학식 I의 아민 화합물을 적당한 온도에서 CH_2Cl_2 (보통, 무수물)과 같은 적당한 유기 용매에서 MCPBA와 반응시켜 화학식 1a의 N-옥사이드를 수득한다.

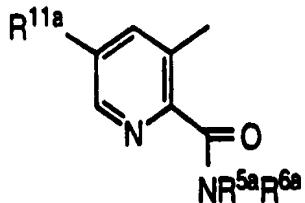
화학식 1a



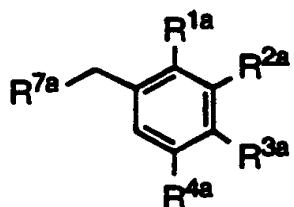
일반적으로, 화학식 1의 유기 용매 용액은 MCPBA를 첨가하기 전에 약 0°C로 냉각시킨다. 이 반응물을 반응 기간 동안에 실온으로 가온한다. 목적하는 생성물은 표준 분리 수단을 이용하여 회수한다. 가령, 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 나 NaOH (예: iN NaOH)와 같은 적당한 염의 수용액으로 세척한 다음, 무수 MgSO_4 로 건조시킨다. 생성물을 함유하는 용액을 진공하에 농축시키고, 실리카겔을 이용한 크로마토그래피(예: 성광 칼럼 크로마토그래피)와 같은 표준 방법을 이용하여 생성물을 정제한다.

화학식 1의 화합물은 WO 95/105160이나 U.S. 5,151,423, 미국 특허 제5,151,423호 및 하기의 방법과 같이 공지된 방법으로 제조한다. 트리사이클릭 구조에서 피리딘 환의 C-3 위치가 브롬으로 치환된 화학식 1의 화합물도 다음 단계들로 이루어진 방법에 의해 제조된다:

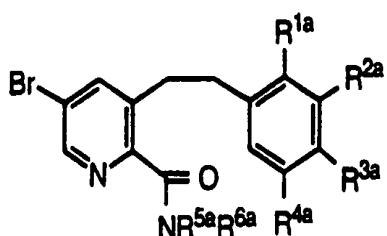
(a) 강염기의 존재하에 다음 화학식



(여기서, R^{11a}는 Br이고, R^{5a}는 수소이고, R^{6a}는 C₁-C₆ 알킬, 아릴 또는 헤테로 아릴이고; R^{5a}는 C₁-C₆ 알킬, 아릴 또는 헤테로 아릴이고 R^{6a}는 수소이고; R^{5a}와 R^{6a}는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬 및 아릴로 이루어진 그룹중에서 선택되고; 또는 R^{5a}와 R^{6a}는 이들이 부착되는 질소와 함께 4개 내지 6개의 탄소 원자, 또는 3개 내지 5개의 탄소 원자와 -O- 및 -NR^{9a}로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나의 헤테로 잔기로 이루어진 환을 형성하고, R^{9a}는 H, C₁-C₆ 알킬 또는 페닐이다)의 아미드를 다음의 화학식



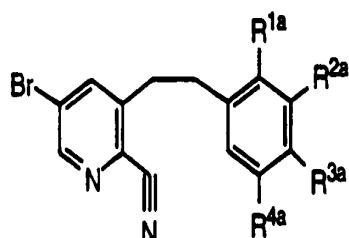
(여기서, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 독립적으로 수소와 할로로 이루어진 그룹중에서 선택되고, R^{7a}는 Cl이나 Br이다)의 화합물과 반응시켜 다음 화학식



의 화합물을 수득하는 단계;

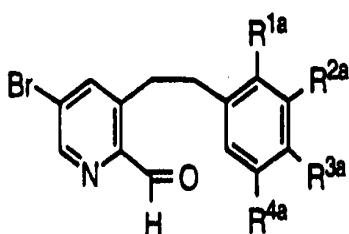
(b) (a) 단계의 화합물을

(i) POC₃와 반응시켜 다음 화학식



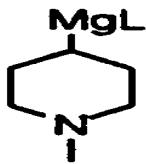
의 시아노 화합물을 수득하고,

(ii) DIBALH와 반응시켜 다음 화학식

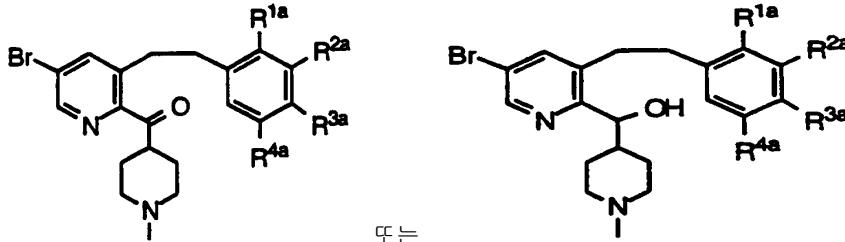


의 알데하이드 화합물을 수득하는 단계;

(c) 시아노 화합물 또는 알데하이드를 다음 화학식



(여기서, L은 Cl과 Br로 이루어진 그룹중에서 선택되는 이탈 그룹이다)를 갖는 피페리딘 유도체와 반응시켜 각각 다음 화학식

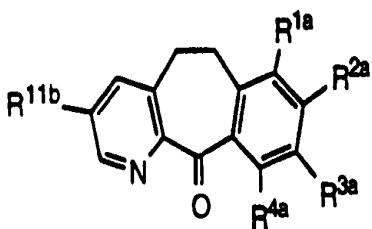


의 알데하이드 또는 알콜을 수득하는 단계;

(d) (i) 알데하이드를 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 로 폐환하여 화학식 II의 화합물(여기서, 점선은 이중 결합을 나타낸다)을 수득하고; 또는

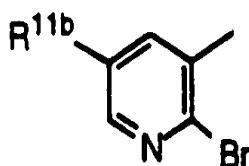
(d) (ii) 알콜을 폴리인산으로 폐환하여 화학식 II의 화합물(여기서, 점선은 단일 결합을 나타낸다)을 수득하는 단계.

WO 95/10516, 미국 특허 제5,151,423호에 기술되고 하기에 설명된 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법은 트리사이클릭 케톤 중간체를 이용한다. 다음 화학식



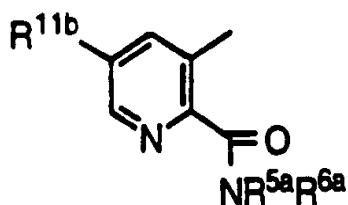
(여기서, R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 R^{4a} 는 독립적으로 수소와 할로로 이루어진 그룹중에서 선택된다)의 이러한 중간체는 다음의 과정을 통하여 제조된다:

(a) 화학식



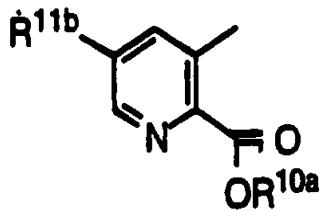
의 화합물을,

(i) 화학식 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 의 아민(여기서, R^{5a} 와 R^{6a} 는 상기 방법에서 정의한 바와 같다)과 팔라듐 촉매와 일산화 탄소의 존재하에 반응시켜 화학식



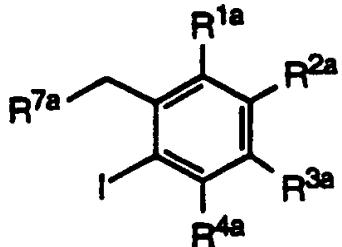
의 아미드를 수득하고; 또는

(ii) 화학식 R^{10a}OH 의 알콜(여기서, R^{10a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 저급 알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬이다)과 팔다듐 촉매 및 일산화탄소의 존재하에 반응시켜 화학식

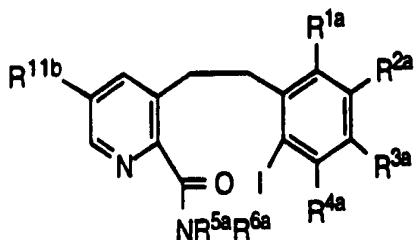


의 에스테르를 수득한 후, 에스테르를 화학식 $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 의 아민과 반응시켜 아미드를 수득하는 단계;

(b) 강염기의 존재하에 아미드를 화학식



(여기서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} 및 R^{7a} 는 상기에서 정의된 바와 같다)의 요오드 치환된 벤질 화합물과 반응시켜 화학식

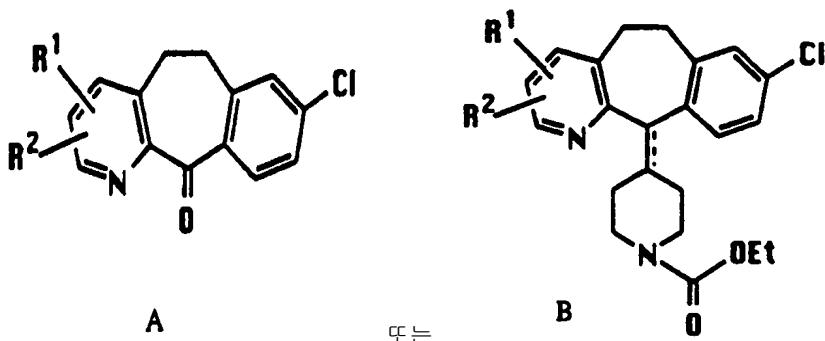


의 화합물을 수득하는 단계;

(c) 단계 (b)의 화합물을 화학식 R^{8a}MgL 의 시약으로 폐환(여기서, R^{8a} 는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 아릴 또는 헤테로 아릴이고, L은 Br이나 Cl이다)하고, 폐환 반응을 수행하기 전에, R^{5a} 이나 R^{6a} 가 수소인 화합물을 적당한 N-보호 그룹과 반응시키는 단계.

화학식 1의 화합물의 (+)-이성체(여기서, X는 CH이다)는 효소 촉매에 의한 트랜스에스테르화를 포함하는 방법을 이용하여 높은 에난티오머 선택도로 제조할 수 있다. 바람직하게는, 화학식 1의 라세미 화합물(여기서, X는 CO이고, 이중 결합이 존재하고, H 이외의 치환체가 환 III의 10-위치에 존재한다)을 Toyobo LIP-300과 같은 효소 및 트리플루오로에틸 이소부티레이트와 같은 아실화제와 반응시키고; 생성된 (+)-아미드를 예를 들어 H_2SO_4 와 같은 산으로 환류함으로써 가수분해하여 광학적으로 활성인 상응하는 (+)-이성체를 수득한다. 또는, 화학식 1의 라세미 화합물(여기서, X는 CO이고, 이중 결합이 존재하고, H 이외의 치환체는 환 III의 10-위치에 존재한다)을 화학식 1의 상응하는 라세미 화합물(여기서, X는 CH이다)로 일차 환원시킨 다음, 효소(Toyobo LIP-300) 및 상기에 설명한 아실화제로 처리하여 (+)-아미드를 수득하고, 아미드를 가수분해하여 광학적으로 활성인 (+)-이성체를 수득한다.

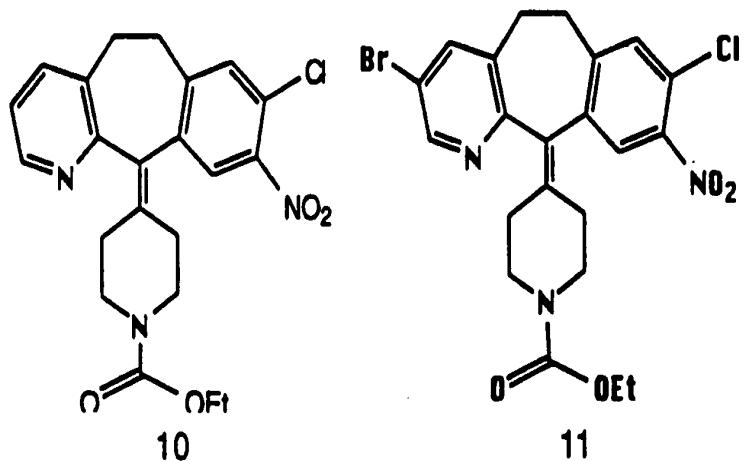
질화 과정

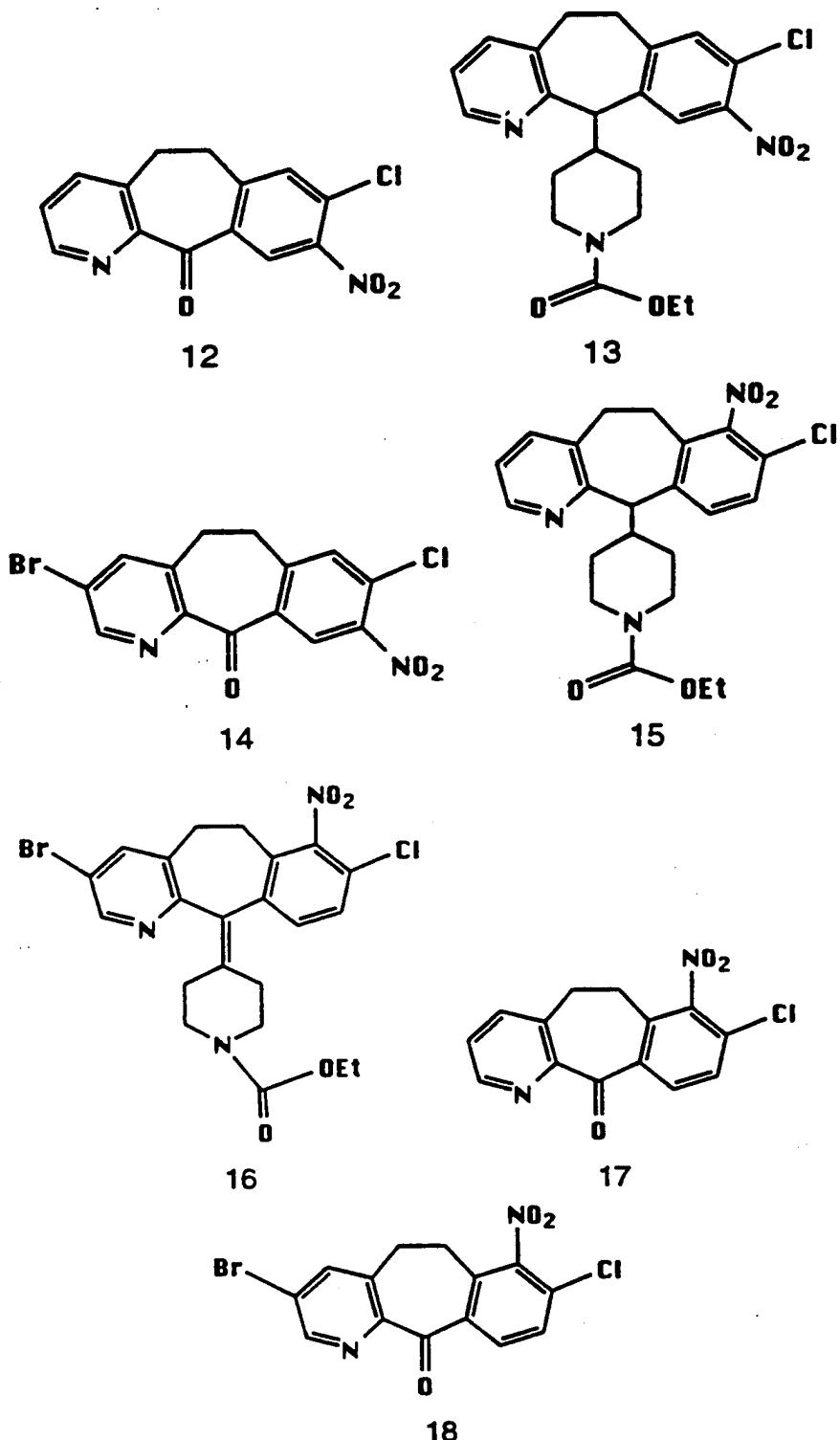


화학식 10 내지 18의 화합물을 생성하는 방법이 하기에 제시된다. 이들 화합물을 본 발명에 따른 화학식 (1.0)의 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하다. 이 방법에서, 화학식 A 또는 B의 1을 당량을 농축 황

산과 같은 적당한 수성 산에 혼탁시킨 후, 반응 혼합물을 -20 내지 40°C 로 냉각시키고 동일한 온도에서 KNO_3 1.1mol 당량을 첨가한다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후에, 10 내지 16시간에 걸쳐 실온으로 가온한다. 반응 혼합물을 얼음에 놓고 농축 수산화 암모늄 또는 50% 수성 NaOH 와 같은 적당한 염기로 염기화한다. 그런 다음에, CH_2Cl_2 와 같은 적당한 용매로 추출하고, 재결정화 또는 칼럼 크로마토그래피를 통하여 목적하는 화합물을 수득한다.

저온 질화 방법에 의해 수득한 화합물





본 발명에 따른 화합물의 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제로서 생물학적 활성을 하기의 분석을 통하여 증명된다.

분석

1. 시험관내 효소 분석: 파네실 단백질 트랜스페라제와 제라닐제라닐 단백질 트랜스페라제의 억제.

파네실 단백질 트랜스페라제(FPT)는 주의 뇌로부터 황산 암모늄 분별과 Q-세파로오스(Pharmacia, Inc.) 음이온 교환 크로마토그래피로 부분 정제한다[참고: Yokoyama et al (Yokoyama, K., et al., (1991); 소의 뇌로부터 수득한 단백질 제라닐제라닐 트랜스페라제: 단백질 프레닐화 특이성의 제시, Proc. Natl. Acad. Sci USA 88: 5302-5306; 이 문헌은 본원에 참조로서 훈입된다]. 사람의 파네실 단백질 트랜스페라제도 a와 b 아단위를 모두 암호화하는 cDNA 클론을 이용하여 *E. coli*에서 발현시킬 수 있다. 사용된 방법은 공개된 방법과 동일하다[참조: Omer, C. et al., (1993), 사람의 재조합 파네실 단백질 트랜스페라제의 특성화: 클로닝, 발현, 파네실 이인산 결합, 및 효모 프레닐-단백질 트랜스페라제와의 작용성 상동 관계, Biochemistry 32:5167-5176]. 사람의 파네실 단백질 트랜스페라제는 상기한 바와 같은 *E. coli*의 가용성 단백질 분획으로부터 부분 정제하여 수득한다. 본원에 기술된 트리사이클릭 파네실 단백질 트랜

스페라제 억제제는 동일한 효과로 사람의 효소와 쥐의 효소 모두를 억제한다. 카복시-말단의 서열이 다른 $\text{val}^{12}\text{-Ha-Ras}$ 단백질의 두 가지 형태가 이들 효소의 기질로서 제조된다. 한 가지 형태는 말단이 시스테인-발린-루신-세린(Ras-CVLS)이고, 나머지 다른 형태는 말단이 시스테인-발린-루신-루신(Ras-CVLL)이다. Ras-CVLS는 파네실 단백질 트랜스페라제의 기질인 반면에, Ras-CVLL은 제라닐제라닐 단백질 트랜스페라제 I의 기질이다. 이들 단백질을 암호화하는 cDNA는 단백질이 아미노-말단 신장된 6개의 히스티딘 잔기를 함유하도록 구성된다. 두 가지 단백질 모두가 *E. coli*에서 발현되고, 금속 퀄레이트 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제된다. 방사성 표지된 이소프레닐 파이로인산 기질인 [^3H]파네실 파이로인산과 [^3H]제라닐제라닐 파이로인산은 DuPont/New England Nuclear로부터 구입한다.

파네실 단백질 트랜스페라제의 활성을 측정하는 몇 가지 방법들이 문헌[참조: Reiss et al., 1990, *Cell* 62: 81; Schaber et al., 1990, *J. Biol. Chem.* 265: 14701; Manne et al., 1990, *PNAS* 87: 7541; and Barbacid & Manne, 1993, 미국 특허 제5,185,248호]에 기재되어 있다. 활성은 문헌[참조: Reiss et al., 1990 (*Cell* 62: 81)]에서 설명된 것과 같은 조건을 이용하여 [^3H]파네실 파이로인산으로부터 Ras-CVLS로 [^3H]파네실의 전이를 측정하여 분석한다. 반응 혼합물은 40mM Hepes, pH 7.5; 20mM 염화마그네슘; 5mM 디티오트레이탈; 0.25 μM [^3H]파네실 파이로인산; 10mI Q-세파로오스-정제된 파네실 단백질 트랜스페라제; 소정 농도의 트리사이클릭 화합물 또는 디메틸솔포사이드(DMSO) 비히를 대조군(최종 5% DMSO); 및 5mM Ras-CVLS를 전체 용적 100mI에 함유한다. 반응은 실온에서 30분 동안 진행되고, 4% 도데실 황산나트륨(SDS) 0.5mI와 차가운 30% TCA 0.5mI를 첨가하여 중단시킨다. 시료를 얼음 위에 45분간 올려 놓고, 침전된 Ras 단백질을 브란델 셀 수거기를 이용하여 GF/C 여과지 매트 위에 수집한다. 여과지 매트를 6% TCA, 2% SDA로 한 번 세척하고, Wallac 1204 Betaplate BS 액체 신틸레이션 계수기를 이용하여 방사성을 측정한다. DMSO 비히를 대조군에 상대적인 억제 백분율을 계산한다.

2. 세포별 분석: COS 원숭이 신장 세포에서 $\text{val}^{12}\text{-Ha-Ras-CVLS}$ 와 $\text{val}^{12}\text{-Ha-Ras-CVLL}$ 의 일시적 발현: Ras 처리와 Ras를 형질전환시켜 유도한 무작위 세포 성장에 미치는 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제의 효과.

COS 원숭이 신장 세포를 Ras-CVLS 또는 Ras-CVLL 중 어느 하나를 암호화하는 cDNA 삽입체를 함유하는 갖는 플라스미드 pSV-SPORT(Gibco/BRL)로 전기천공하여 형질감염시킴으로써, 파네실 단백질 트랜스페라제 또는 제라닐제라닐 단백질 트랜스페라제 I의 Ras 기질을 각각 일시적으로 과발현시킨다(상기 참조).

전기천공 후에, 세포를 10% 태아 소의 혈청과 적당한 파네실 단백질 트랜스페라제 억제제를 보충한 Dulbecco의 변형 Eagle 배지(GIBCO, Inc.) 1.5mI를 함유하는 6웰 조직 배양 접시에 놓는다. 24시간 후에, 배지를 제거하고, 적당한 약물을 함유한 새 배지를 재첨가한다.

전기천공 후 48시간 경과하여, 세포를 현미경으로 검사하여 형질전환 Ras로 유도된 무작위 세포 성장을 관찰한다. 형질전환 Ras를 발현하는 세포는 더 둉글고 굴절성이며, 형질전환된 표현형을 나타내는 단종으로 성장한다. 세포의 사진을 찍은 후, 인산으로 완충시킨 차가운 염수(PBS) 1mI로 두 번 세척하고 고무 주걱으로 접시로부터 굽어내어 25mM Tris, pH 8.0; 1mM 에틸렌디아민 테트라아세트산; 1mM 페닐메틸솔포닐 불화물; 50mM 루펩틴; 및 0.1mM 펩스타틴을 함유하는 1mI 완충제로 분리해낸다. 세포를 균질화하여 분해하고, 세포 파편들을 2000xg에서 10분간 원심분리하여 제거한다.

세포 단백질은 빙냉 트리클로로아세트산을 첨가하여 침전시키고, SDS-전기영동 시료 완충제 100mI에 재용해시킨다. 시료(5-10mI)를 14% 폴리아크릴아미드 미니겔(Novex, Inc.)에 올려 놓고, 추적 염료가 겔의 바닥에 달을 때까지 전기영동시킨다. 겔에 용해된 단백질은 니트로셀룰로스 막 상에서 전기블롯팅하여 면역 검출한다.

막을 하루밤 동안 2.5% 건조 우유와 0.5% Tween-20을 함유하는 PBS에서 4°C에서 배양시켜 차단한 후, 1% 태아 소의 혈청을 함유하는 PBS에서 1시간 동안 실온에서 Ras-특이적 모노클로날 항체, Y13-259[참조: Furth, M.E., et al., (1982), 하베이 쥐의 육종 바이러스와 세포 ras 유전자 부류의 형질전환 유전자의 p21 생성물에 대한 모노클로날 항체, *J. Virol.* 43: 294-304]와 함께 배양한다. 세척한 후, 막을 실온에서 1시간 동안 서양고추냉이 퍼옥시다제와 접합된 이차 항체인 토끼의 항-쥐 IgG와 함께 1:5000배로 희석시켜 배양한다. 저리 및 무저리한 Ras-CVLS 또는 Ras-CVLL의 존재는 제조자(Bio-Rad)가 설명한 대로 비색계 퍼옥시다제 시약(4-클로로-1-나프탈)을 이용하여 검출한다.

본 발명의 화합물은 아래와 같은 생물학적 활성을 나타낸다.

[표 2a]

FPT 억제

| 실시 예 | FPT IC ₅₀ (μM) | 실시 예 | FPT IC ₅₀ (μM) |
|------|---------------------------|------|---------------------------|
| 1 | 0.39 | 25 | 47% @ 330nM |
| 2 | 0.004 | 26 | 0.54 |
| 3 | 1.1 | 27 | 0.13 |
| 4 | 0.38 | 28 | 43% @ 110 nM |
| 5 | 0.056 | 29 | 0.032 |
| 6 | 0.0065 | 30 | 36% @ 110 nM |
| 7 | 0.022 | 31 | 0.058 |
| 8 | 0.014 | 32 | 12 % @ 88 nM |
| 9 | 0.006 | 33 | 38.7% @93.4nM |
| 10 | 0.019 | 45 | 0.028 |
| 11 | 0.076 | 46 | 0.078 |
| 12 | 0.061 | 47 | 0.068 |
| 13 | 0.015 | 48 | 0.009 |
| 14 | 0.016 | 49 | 0.27 |
| 15 | 0.063 | 50 | 0.014 |
| 16 | >0.1 | 51 | 0.019 |
| 23 | 0.62 | 52 | 0.044 |
| 17 | ~0.1 | 53 | 0.010 |
| 18 | 9 % @ 93 nM | 54 | 0.015 |
| 19 | 21% @ 0.06 μg/μL | 55 | 0.017 |
| 20 | 0 % @ 92 nM | 56 | 0.007 |

[표 2b]

| | | | |
|----|----------------------|----|--------|
| 21 | 35% @ 0.06 μg/μL | 57 | 0.011 |
| 22 | 41% @ 0.06 μg/μL | 58 | 0.0091 |
| 24 | 20 % @ 0.06 μg/μL | 59 | 0.0033 |

[표 3]

COS 세포에서의 활성

| 실시예 | RAS 처리의 억제IC ₅₀ (μM) |
|-----|---------------------------------|
| 2 | 0.013 |
| 6 | 0.035 |
| 10 | 0.500 |
| 13 | 0.200 |
| 14 | 0.250 |
| 18 | 0.540 |
| 58 | 0.300 |
| 59 | 0.015 |

본 발명에서 설명한 화합물로부터 약제학적인 조성물을 제조하기 위한, 불활성의 약제학적으로 허용되는 캐리어는 고체이거나 액체일 수 있다. 고체 형태의 제제는 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡슐, 카세제 및 좌제를 포함한다. 산제와 정제는 약 5 내지 70%의 활성 성분으로 구성될 수 있다. 탄산마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당, 락토오스 등과 같이 적당한 고체 캐리어가 해당 기술 분야에 알려져 있다. 정제, 산제, 카세제 및 캡슐은 경우 투여에 적합한 고체 용량으로 사용할 수 있다.

좌제를 제조하기 위해서는, 지방산 글리세라이드나 코코나 버터의 혼합물과 같은 저용점 옥스를 먼저 용해시킨 후, 교반시킨 상태에서 여기에 활성 성분을 균일하게 분산시킨다. 용해된 균질성 혼합물을 일정 크기의 주형에 봇고, 냉각시켜 응고시킨다.

액상 제제는 용액, 혼탁액 및 에멀션을 포함한다. 비경구 주사를 위한 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 예로 들 수 있다.

액상 제제는 비강내 투입을 위한 용액을 포함할 수도 있다.

흡입하기에 적합한 에어로졸 형태의 제제는 불활성 압축 기체와 같이 약제학적으로 허용되는 담체와 결합시킨 용액 및 분말 형태의 고체를 포함한다.

또한, 사용하기 전에 경우 투여나 비경구 투여에 적당한 액상 제제로 간단히 변환되는 고체 형태의 제제도 포함된다. 이와 같은 액상 형태에는 용액, 혼탁액 및 에멀션이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 피부를 통한 경피 투여도 가능하다. 경피성 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및 / 또는 에멀션의 형태를 가지며, 당해 목적상 본 기술 분야에 통상적인 매트릭스 또는 저장기 형태의 경피성 패치에 포함된다.

바람직하게는, 화합물은 경우로 투여된다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 투여량 형태이다. 이 때, 제제는 활성 성분을 적당량(예: 유효량) 함유하는 단위 용량으로 나누어 요구되는 목적을 달성할 수 있다.

제제의 단위 투여량에 포함된 활성 화합물의 양은 특정한 적용 목적에 따라 약 0.1mg 내지 1000mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 300mg으로 조절할 수 있다.

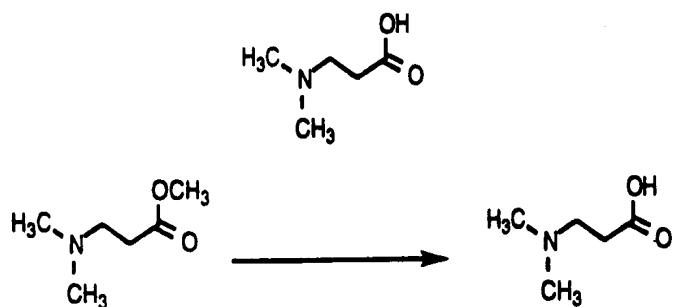
사용된 실재량은 환자의 요건 및 치료되는 질환의 종증도에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황에 대한 적당량의 결정은 해당 기술의 분야의 통상의 지식을 가진 자의 범위에 속한다. 일반적으로, 치료 초기에는 화합물의 최적량보다 적은 양을 투여한다. 그런 다음에, 일정한 조건에서 최적 효과가 나타날 때까지 투여량을 조금씩 증가시킨다. 편리하게는, 하루의 전체 투여량을 나누어 필요한 경우 하루 동안 부분씩 투약할 수도 있다.

본 발명에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 분량과 빈도는 치료하고자 하는 중증도뿐만 아니라, 환자의 나이, 상태 및 체구와 같은 요인을 고려하여 임상 의사의 판단에 따라 조절한다. 일반적인 권장 투여량은 경우 투여의 경우 10mg 내지 2000mg/일, 바람직하게는 10 내지 1000mg/일이고, 종양의 성장을 억제하기 위하여 2 내지 4회로 나누어 투약한다. 이와 같은 분량으로 투여하는 경우, 화합물은 무독성이다.

본 발명은 특정한 실시예와 관련하여 설명하였으나, 이의 많은 변형 및 변화가 가능하다는 사실을 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 분명히 이해될 것이다. 이러한, 모든 변형 및 변화는 본 발명의 기술적 사상과 범위 내에 포함시키고자 한다.

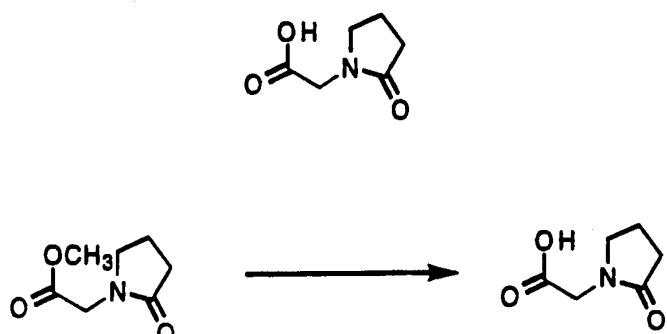
본 발명의 화합물은 본원에 참조로서 흡입되는, 1995년 4월 20일에 공개된 WO 95/10516, 1995년 3월 24일에 출원된 출원 번호 08/410,187, 1995년 12월 22일에 출원된 출원 번호 08/577,951 및 1996년 3월 13일에 출원된 출원 번호 08/615,760에 기재된 방법 및 하기 기술된 방법에 따라 제조된다.

제조 예 1



메틸 3-(디메틸 아미노) 프로피온산 2g(15mmol)을 EtOH 20ml에 용해시킨 후, 1M LiOH 20ml를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 분리한다. 물에 생성물을 용해시키고 pH를 약 6으로 조정한다. 반응 혼합물을 농축하여 생성물을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 118.

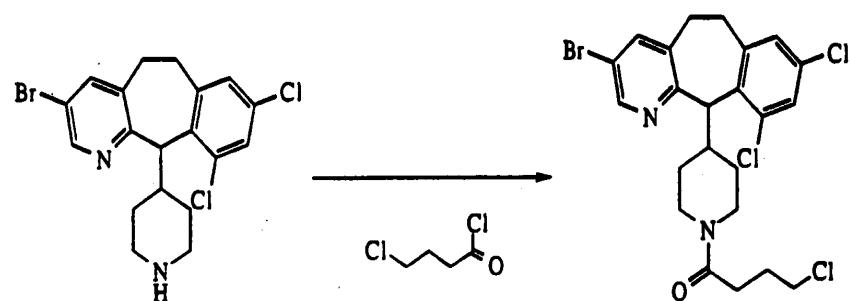
제조 예 2



메틸 2-옥소-1-피롤리딘 아세테이트 2g(12.7mmol)을 EtOH 20ml에 용해시킨 후, 1M LiOH 20ml를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 분리한다. 생성물을 물에 용해시키고 pH를 약 4로 조정한다. 반응 혼합물을 농축하여 생성물을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 144.

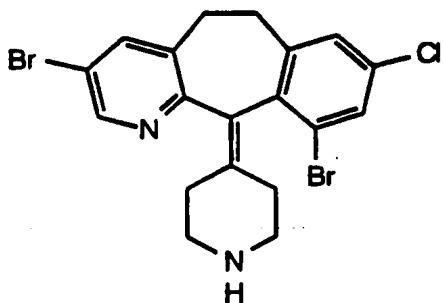
제조 예 3

(+)-4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로-헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(클로로)-1-옥소부틸]파리딘

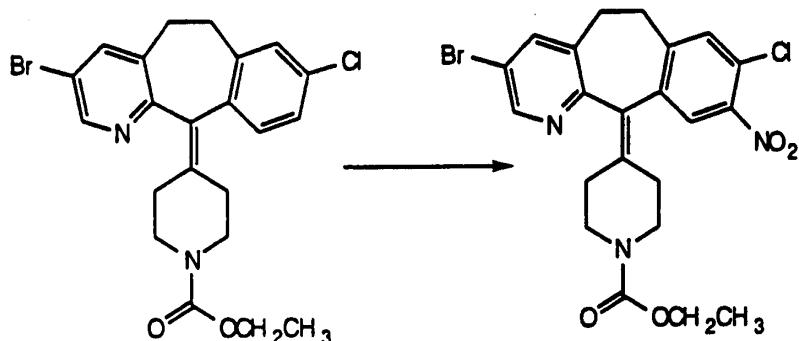


4-브로모부티르산(5g, 29.9mmol)을 CH_2Cl_2 50ml에 용해시킨 후, 염화 티오닐(35.6g, 299mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교반시킨다. 과량의 염화 티오닐을 회전 증발을 통하여 제거하고, 최종 혼적물을 툴루엔으로 추출한다. 조 생성물을 고압에서 건조시켜 조 산 클로라이드 4.47g을 수득한다. 이 산 클로라이드(0.65g, 3.5mmol)에 제조 예 7의 표제 화합물(1.0g, 2.3mmol)과 트리에틸아민(0.7ml, 5.2mmol)을 첨가하고, CH_2Cl_2 10ml에 용해시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 그리고 나서, 포화된 $NaHCO_3$ 로 추출하고, CH_2Cl_2 분액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 농축하여 표제 화합물 0.63g을 수득한다. FAB-MS: MH^+ = 531.

제조 예 4



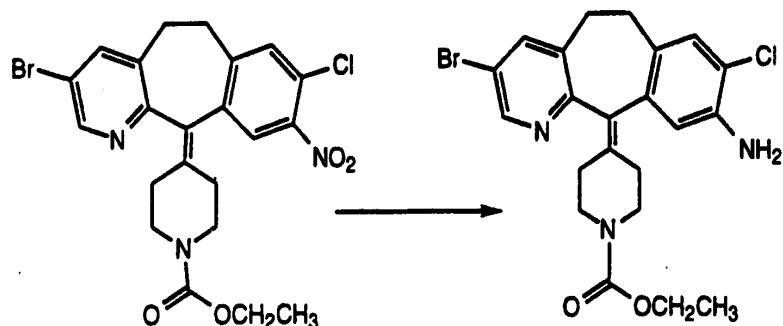
단계 A:



4-(8-클로로-3-브로모-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리덴)-1-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르 15g(38.5mmol)을 농축 H_2SO_4 150mL에 $-5^{\circ}C$ 에서 용해시킨 후, KN_3O

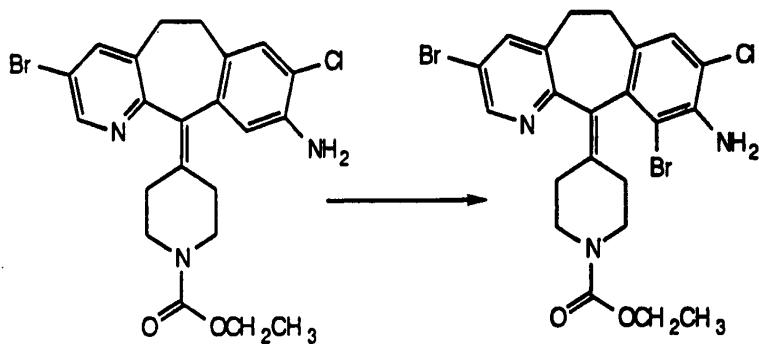
3.89g(38.5mmol)를 첨가하고 4시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 얼음 3L에 놓고, 50% $NaOH$ (수성)으로 염기화시킨다. 혼합물을 CH_2Cl_2 으로 추출하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 진공하에 농축하여 잔사를 수득한다. 잔사를 아세톤으로부터 재결정시켜 생성물 6.69g을 수득한다. 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): 8.5(s, 1H); 7.75(s, 1H); 7.6(s, 1H); 7.35(s, 1H); 4.15(q, 2H); 3.8(m, 2H); 3.5-3.1(m, 4H); 3.0-2.8(m, 2H); 2.6-2.2(m, 4H); 1.25(t, 3H).

단계 B:



단계 A의 생성물 6.69g(13.1mmol) 및 85% $EtOH$ 을 100mL를 합한 후, $CaCl_2$ 0.66g(5.9mmol)와 Fe 6.56g(117.9mmol)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 환류 가열시킨다. 뜨거운 반응 혼합물을 $celite^R$ 로 여과하고, 여과 케이크를 뜨거운 $EtOH$ 로 세척한다. 여액을 진공하에 농축시켜 생성물 7.72g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 478.0.

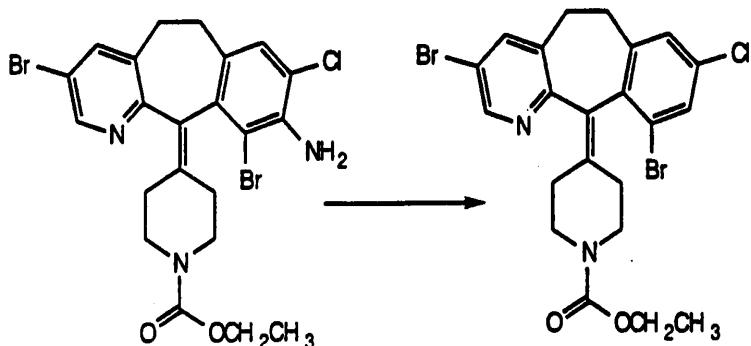
단계 C:



단계 B의 생성물 7.70g 및 HOAc 35mL를 합한 후, HOAc 중의 Br₂ 용액 45mL를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반시킨다. 1N NaOH(수성) 300mL를 첨가한 후, 50% NaOH(수성) 75mL를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 추출물을 MgSO₄ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카겔, 20-30% EtOAc/헥산)하여 생성물(부분 정제된 생성물 1.28g과 함께) 3.47g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 555.9.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.5(s, 1H); 7.5(s, 1H); 7.15(s, 1H); 4.5(s, 2H); 4.15(m, 3H); 3.8(br s, 2H); 3.4-3.1(m, 4H); 9-2.75(m, 1H); 2.7-2.5(m, 2H); 2.4-2.2(m, 2H); 1.25(m, 3H).

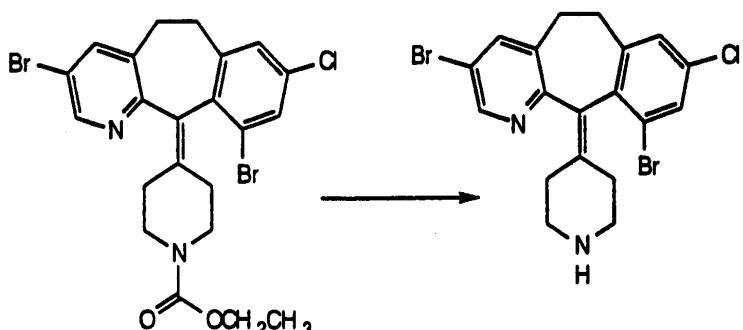
단계 D:



t-부틸니트라이트 0.557g(5.4mmol) 및 DMF 3mL를 합한 후, 혼합물을 60 내지 70°C에서 가열시킨다. 단계 C의 생성물 2.00g(3.6mmol)과 DMF 4mL의 혼합물을 천천히 적가하고, 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 40°C에서 t-부틸니트라이트 0.64mL를 다시 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 60 내지 70°C로 가열시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 150mL에 뜯는다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출한다. 추출물을 MgSO₄ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카겔, 10 내지 20% EtOAc/헥산)하여 생성물 0.74g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 541.0.

¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): 8.52(s, 1H); 7.5(d, 2H); 7.2(s, 1H); 4.15(q, 2H); 3.9-3.7(m, 2H); 3.5-3.1(m, 4H); 3.0-2.5(m, 2H); 2.4-2.2(m, 2H); 2.1-1.9(m, 2H); 1.26(t, 3H).

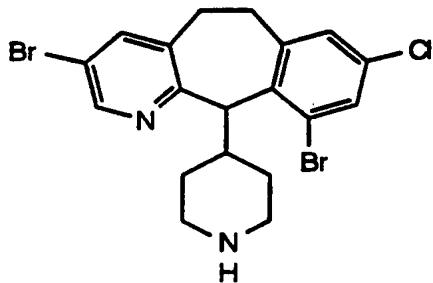
단계 E:



단계 D의 생성물 0.70g (1.4mmol) 및 농축 HCl 8mL를 합한 후, 혼합물을 하룻밤 동안 환류 가열한다. 1N

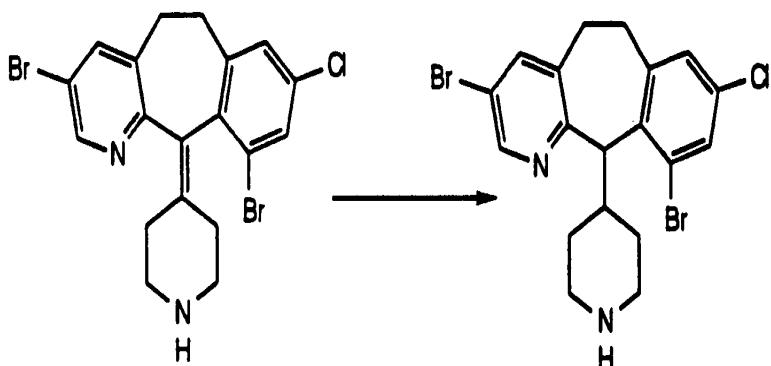
NaOH(수성) 30mL를 첨가한 후, 50% NaOH(수성) 5mL를 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 추출물을 MgSO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 표제 화합물 0.59g을 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 468.7$. 융점 = 123.9 내지 124.2 $^\circ\text{C}$.

제조 예 5



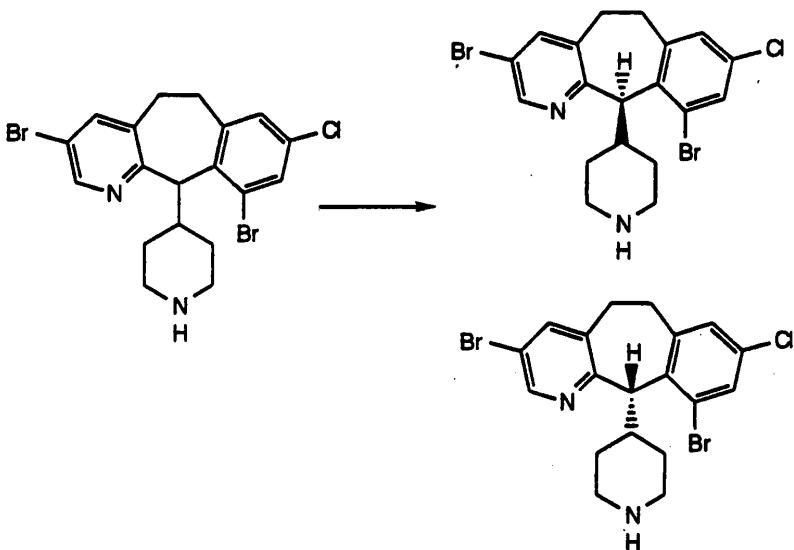
[(+)- 및 (-)-이성체와 라세미체]

단계 A:



톨루엔중의 제조 예 4의 표제 화합물 8.1g의 용액을 제조하고, 톨루엔중의 DIBAL 1M 용액 17.3mL를 첨가한다. 혼합물을 환류 가열한 후, 1M DIBAL/톨루엔 용액 21mL를 40분에 걸쳐 천천히 적가한다. 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 1M HCl(수성) 700mL를 첨가한다. 유기상을 분리한다. 수성상을 CH_2Cl_2 로 세척하고 추출물을 버린다. 그런 다음, 수성상을 50% NaOH(수성)을 가하여 염기화시킨다. 혼합물을 CH_2Cl_2 으로 추출하고 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 진공하에 농축하여 예난티오머의 라세미 혼합물인 표제 화합물 7.30g을 수득한다.

단계 B - 예난티오머의 분리:

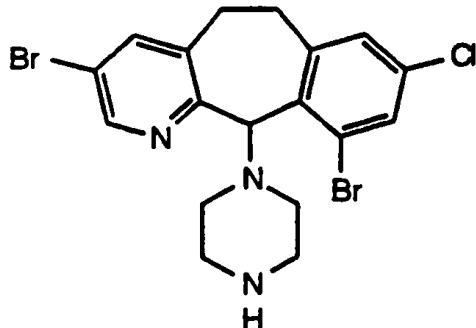


단계 A의 라세미 표제 화합물을 예비 키랄 크로마토그래피(키랄팩 AD, 5cm X 50cm 칼럼, 20% iPrOH/헥산 + 0.2% 디에틸아민 사용)로 분리하여 표제 화합물의 (+)-이성체와 (-)-이성체를 수득한다.

(+)-이성체의 물리화학적 데이터: 융점 = 148.8 °C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 472; $[\alpha]_D^{25} = +65.6^\circ$ (12.93mg/2mL MeOH).

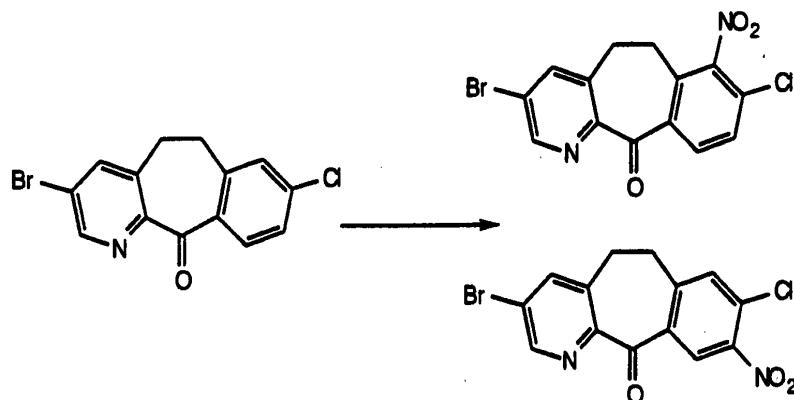
(-)-이성체의 물리화학적 데이터: 융점 = 112 °C; 질량 스펙트럼 MH^+ = 472; $[\alpha]_D^{25} = -65.2^\circ$ (3.65mg/2mL MeOH).

제조예 6



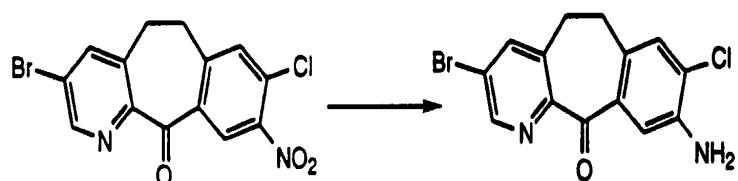
[(+)- 및 (-)-이성체와 라세미체]

단계 A:



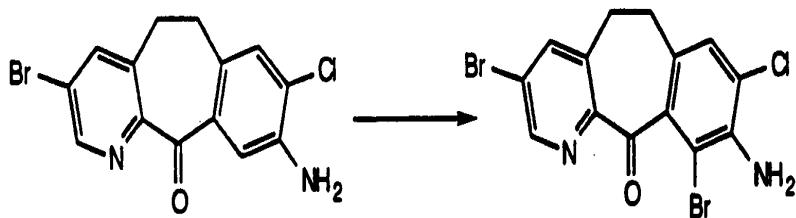
출발 케톤 40.0g(0.124mol) 및 H_2SO_4 200mL를 합한 후, 0°C로 냉각한다. KNO_3 13.78g(0.136mol)을 1.5시간에 걸쳐 천천히 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하여 하룻밤 동안 교반시킨다. 제조예 4의 단계 A와 동일한 방법으로 반응을 후처리한다. 크로마토그래피(실리카겔, 20%, 30%, 40%, 50% $EtOAc$ /헥산, 이어서 100% $EtOAc$)하여 7-니트로 생성물 소량 및 7-니트로 화합물과 9-니트로 화합물의 혼합물을 19g과 함께 9-니트로 생성물 28g을 수득한다.

단계 B:



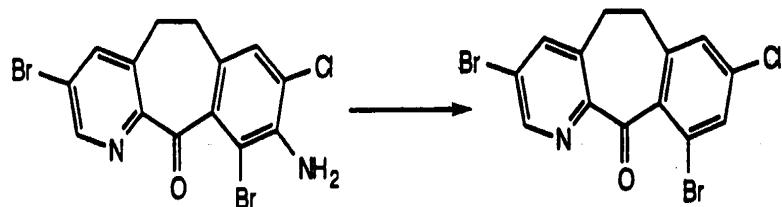
단계 A의 9-나트로 생성물 28g(76.2mmol), 85% EtOH/물 400mL, CaCl_2 3.8g(34.3mmol) 및 Fe 38.28g(0.685mol)을 제조에 4의 단계 C와 동일한 방법으로 반응시켜 생성물 24g을 수득한다.

단계 C:



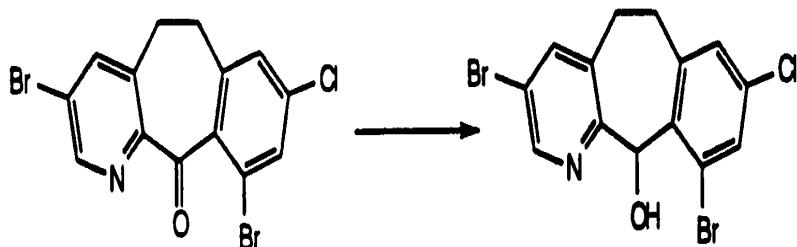
단계 B의 생성물 13g(38.5mmol) 및 HOAc 140mL를 합하고, HOAc 10mL중의 Br_2 2.95mL(57.8mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 교반시키고 진공하에 농축하여 잔사를 수득한다. 잔사에 CH_2Cl_2 와 물을 첨가한 후, 50% NaOH(수성)을 사용하여 pH를 8 내지 9로 조절한다. 유기상을 물로 세척하고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 생성물 11.3g을 수득한다.

단계 D:



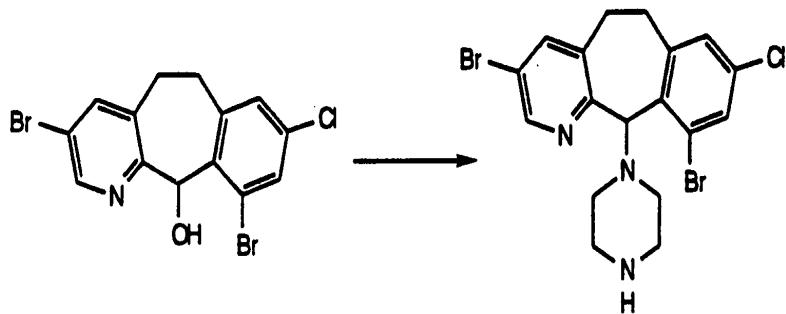
농축 HCl(수성) 100mL를 0°C로 냉각시킨 후, NaNO_2 5.61g(81.4mmol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반시킨다. 단계 C의 생성물 11.3g(27.1mmol)을 조금씩 천천히 첨가하고 혼합물을 2.25시간 동안 0 내지 3°C에서 교반시킨다. 50% H_3PO_2 (수성) 180mL를 조금씩 천천히 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 하룻밤 방치한다. 50% NaOH 150mL를 30분간 조금씩 천천히 첨가하고, pH를 9로 조절한다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 추출물을 물로 세척하고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조시킨다. 혼합물을 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(실리카겔, 2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)하여 생성물 8.6g을 수득한다.

단계 E:



단계 D의 생성물 8.6g(21.4mmol) 및 MeOH 300mL를 합하고 0 내지 2°C로 냉각시킨다. NaBH_4 1.21g(32.1mmol)을 첨가하고 혼합물을 약 0°C에서 1시간 동안 교반시킨다. NaBH_4 0.121g(3.21mmol)을 첨가하고 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반시킨 후, 0°C에서 하룻밤 동안 방치한다. 이것을 진공하에 농축하여 잔사를 수득하고 잔사를 CH_2Cl_2 와 물 사이에 분배한다. 유기상을 분리시키고 진공(50°C)하에 농축시켜 생성물 8.2g을 수득한다.

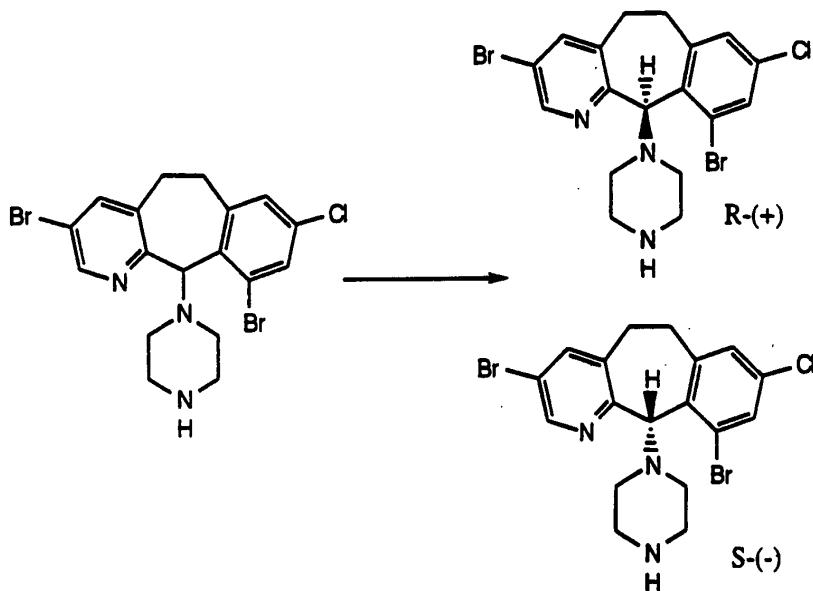
단계 F:



단계 E의 생성물을 8.2g(20.8mmol)을 CH_2Cl_2 160mL와 합하고 0°C로 냉각시킨다. SOCl_2 14.8mL(203mmol)을 30분에 걸쳐 조금씩 천천히 적가한다. 혼합물을 실온으로 데우고 4.5시간 동안 교반시킨 후, 진공하에 농축하여 잔사를 수득한다. CH_2Cl_2 를 첨가하고 혼합물을 1N NaOH (수액) 및 이어서 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 잔사를 진공하에 농축하여 잔사를 수득한 후, 건조한 THF를 첨가하고 피페라진 8.7g(101mmol)을 첨가하여 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반시킨다. 잔사를 진공하에 농축하여 잔사를 수득하고, CH_2Cl_2 를 첨가하고, 혼합물을 0.25N NaOH (수액), 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 잔사를 진공하에 농축시켜 조 생성물을 9.46g을 수득한다. 크로마토그래피(실리카겔, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$) 하여 표제 화합물을 3.59g을 라세미체로서 수득한다.

^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): 8.43(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.11(d, 1H); 5.31(s, 1H); 4.86-4.65(m, 1H); 3.57-3.40(m, 1H); 2.98-2.55(m, 6H); 2.45-2.20(m, 5H).

단계 G - 예난티오머의 분리:

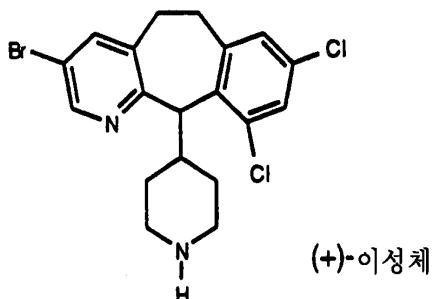


단계 F의 라세미 표제 화합물(5.7g)을 제조예 6의 단계 D에서와 같이 3% $\text{iPrOH}/\text{헥산} + 0.2\%$ 디에틸아민을 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물의 R-(+)-이성체 2.88g과 S-(-)-이성체 2.77g를 수득한다.

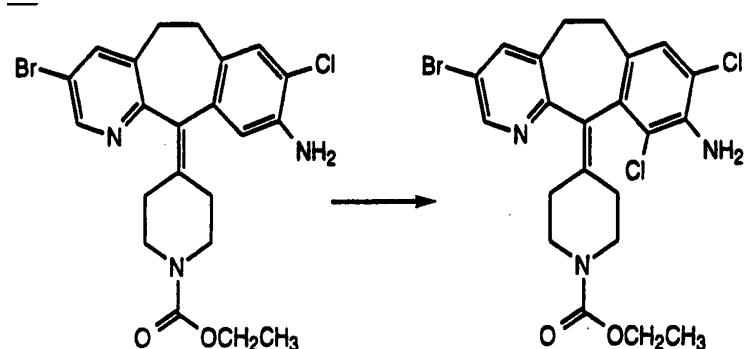
R-(+)-이성체의 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $\text{MH}^+ = 472.0$; $[\alpha]^{25}_D = +12.1^\circ$ (10.9mg/ 2mL MeOH).

S-(-)-이성체의 물리화학적 데이터: 질량 스펙트럼 $\text{MH}^+ = 472.0$; $[\alpha]^{25}_D = -13.2^\circ$ (11.51mg/ 2mL MeOH).

제조예 7

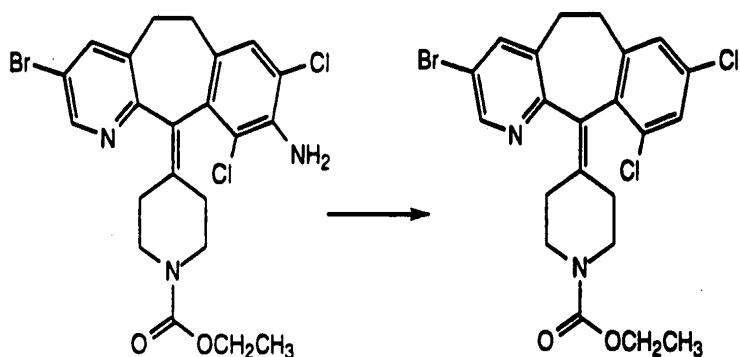


단계 A:



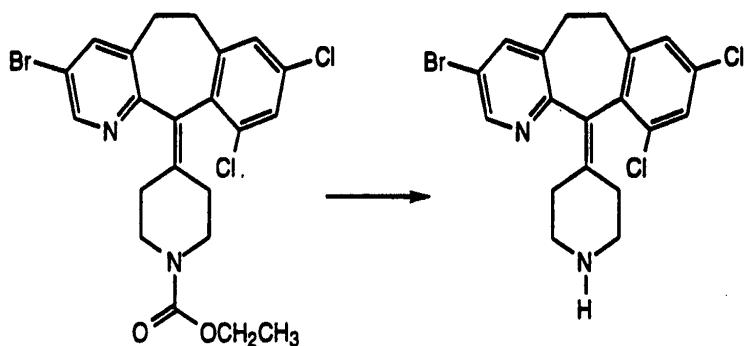
제조예 4의 단계 B에서 수득한 생성물 9.90g(18.9mmol)을 CH_2Cl_2 150mL와 CH_3CN 200mL에 용해시키고 60°C로 가열한다. N-클로로숙신이미드 2.77g(20.8mmol)을 첨가하고 3시간 동안 환류 가열한 후, TCL(30% EtOAc/H₂O)로 반응을 관찰한다. 다시 N-클로로숙신이미드 2.35g(10.4mmol)을 첨가하고 45분간 환류 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1N NaOH와 CH_2Cl_2 로 추출한다. CH_2Cl_2 층을 MgSO_4 로 건조시키고 섬광 크로마토그래피(1200mL 표준 상 실리카겔, 30% EtOAc/물로 용출)로 여과 정제하여 목적 생성물 6.24g를 수득한다. 융점 = 193 내지 195.4°C.

단계 B:



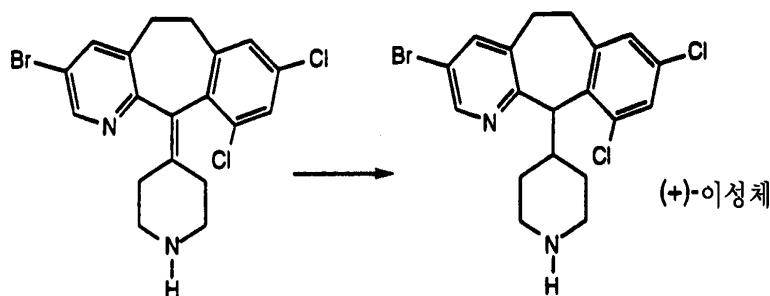
농축 HCl 160mL에 NaNO₂ 2.07g(30.1mmol)을 -10°C에서 첨가하고 10분간 교반시킨다. 단계 A의 생성물 5.18g(10.1mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 -10 내지 0°C로 2시간 동안 가온한다. 반응물을 -10°C로 냉각시키고 H₃PO₂ 100mL를 첨가하고 하룻밤 방치한다. 반응 혼합물을 추출하기 위하여, 분쇄된 얼음에 놓고 50% NaOH/CH₂Cl₂로 염기화한다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 건조시킨다. 섬광 크로마토그래피(600mL 표준 상 실리카겔, 20% EtOAc/물로 용출)로 정제하여 생성물 3.98g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH^+ = 497.2.

단계 C:



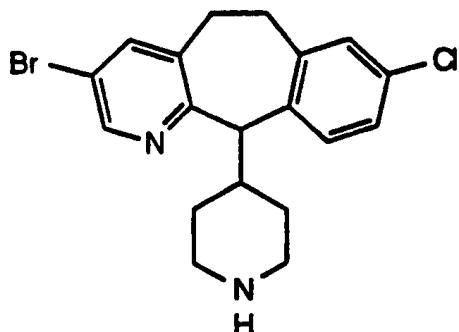
단계 B의 생성물 3.9g를 농축 HCl 100mL에 용해시키고 하룻밤 환류시킨다. 혼합물을 냉각시키고, 50% w/w NaOH로 염기화시키고 생성 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. CH_2Cl_2 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고 진공하에 건조시켜 목적 생성물 3.09g를 수득한다. 질량 스펙트럼: $\text{MH}^+ = 424.9$.

단계 D:

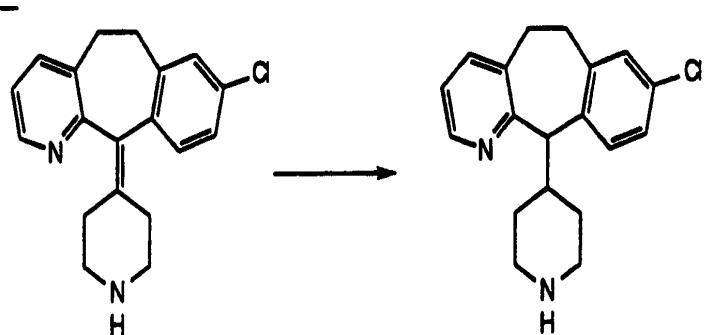


제조 예 6에서 설명한 것과 동일한 방법으로 목적 생성물 1.73g를 수득한다. 융점 = 169.6 내지 170.1°C; $[\alpha]_D^{25} = +48.2^\circ$ ($c=1$, MeOH).

제조 예 8

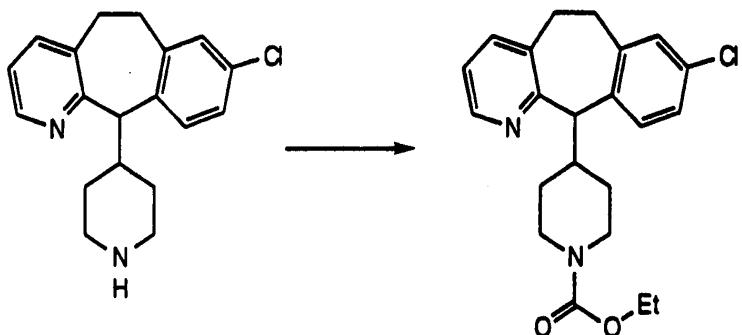


단계 A:



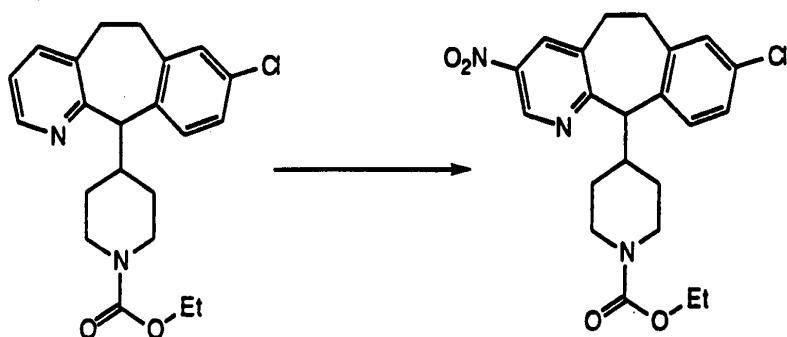
WO 95/10516에서 제조예 1의 단계 G에서 수득한 생성물 82.0g(0.26mol) 및 툴루엔 1 L를 합하고, LiAlH₄ 20.06g(0.53mol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 Et₂O 약 1L를 첨가한 후, 포화 Na₂SO₄(수성)을 침전이 형성될 때까지 적가한다. 여가하고, 여액을 MgSO₄ 상에서 30분간 교반시킨 후, 진공하에 농축시켜 생성 화합물을 83% 수율로 수득한다. 질량 스펙트럼: MH⁺ = 313.

단계 B:



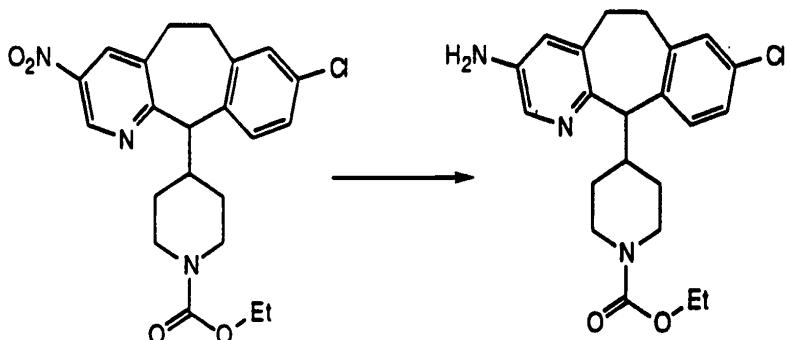
단계 A의 생성물 24.32g(74.9mmol) 및 툴루엔 500mL, Et₃N 83mL와 에틸 클로로포르메이트 65.9mL를 합하고, 혼합물을 하룻밤 환류 가열한다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고 물 200mL에 놓고, EtOAc로 추출한다. 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조한 후, 진공하에 농축하여 잔사를 수득하고 크로마토그래피(실리카겔, 50% EtOAc/헥산)하여 생성 화합물 15g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH⁺ = 385.

단계 C:



테트라-n-부틸암모늄 니트레이트 3.2g(10.51mmol)을 CH₂Cl₂ 25mL에 용해시키고 TFAA 2.2g(10.51mmol, 1.5mL)를 가한다. 0°C로 냉각시킨 후, 혼합물을 CH₂Cl₂ 50mL중의 단계 B의 생성물 3.68g(9.56mmol)의 용액에 0°C에서 첨가한 후, 3시간 동안 0°C에서 교반시킨다. 혼합물을 교반시키면서 하룻밤 동안 25°C로 가온한 후, 포화 NaHCO₃(수성)으로 추출하고 MgSO₄로 건조시킨다. 진공하에 농축하여 잔사를 수득하고 크로마토그래피(실리카겔, 30% EtOAc/헥산)하여 생성 화합물 1.2g을 수득한다. 질량 스펙트럼: MH⁺ = 430.

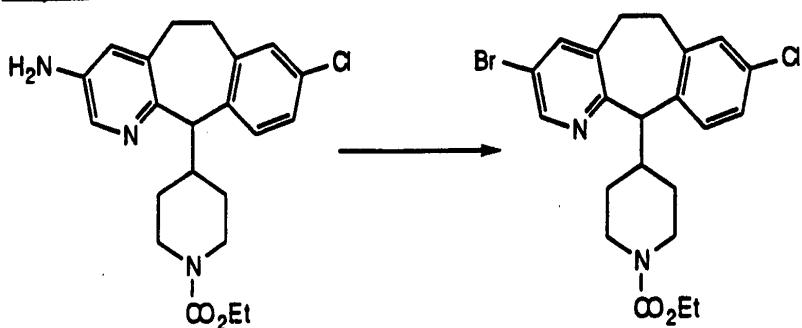
단계 D:



단계 C의 생성물 2.0g(4.7mmol) 및 85% EtOH(수성) 150mL를 합하고, Fe 2.4g(42mmol)과 CaCl₂ 0.24g(2.1mmol)을 첨가한 후, 16시간 동안 환류 가열한다. 뜨거운 혼합물을 celite^R로 여과시키고,

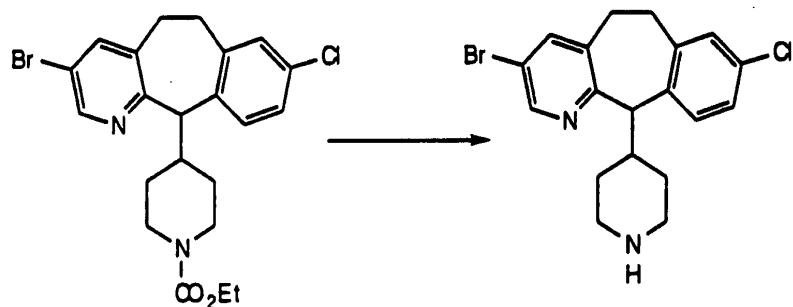
celite^R를 뜨거운 EtOH로 세척한다. 여액을 진공하에 농축시켜 생성 화합물을 100% 수율로 수득한다. 질량 스펙트럼: $MH^+ = 400$.

단계 E:



단계 D의 생성물 2.0g(5.2mmol) 및 40% HBr 20mL를 합하고, 혼합물을 $-5^{\circ}C$ 로 냉각한다. 브롬 1.4mL를 첨가하고 혼합물을 15분간 $-5^{\circ}C$ 에서 교반시킨 후 물 10mL중의 $NaNO_2$ 1.07g(15.5mmol)의 용액을 천천히 가한다. 45분간 교반시킨 후, 50% NaOH(수성)으로 급냉하여 pH를 약 10으로 조절한다. EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후, 진공하에 농축시켜 생성 화합물을 수득한다. 질량 스펙트럼: $MH^+ = 465$.

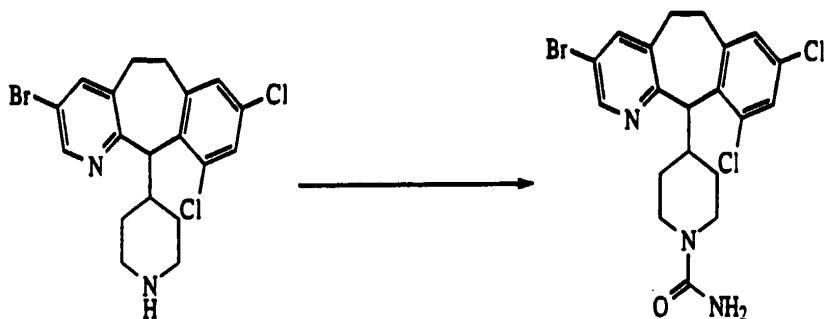
단계 F:



단계 E의 생성물 4.0g를 WO 95/10516에서 실시예 358의 단계 A와 동일한 방법으로 가수분해하여 생성 화합물 1.39g를 수득한다. 질량 스펙트럼: $MH^+ = 392$.

실시예 1

(+)-4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리딘 카복스아미드

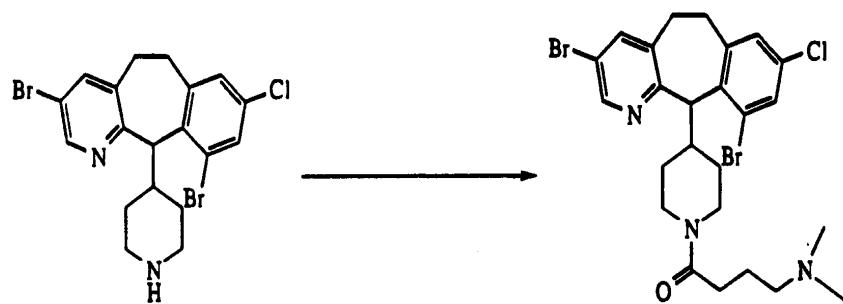


제조예 7의 단계 D에서 수득한 표제 화합물(0.3g, 0.7mmol)과 트리메틸실릴 이소시아네이트(1.6g, 2mL, 14.1mmol)을 CH_2Cl_2 (6mL)에 용해시키고, 반응물을 질소하에 실온에서 72시간 동안 교반시킨다. 포화 수성 중탄산나트륨(20mL)를 첨가한다. 목적 생성물을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 CH_2Cl_2 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다(0.3g, 97% 수율, 융점 = 101.9 내지 102.8°C, $MH^+ = 470$).

실시예 2

(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-

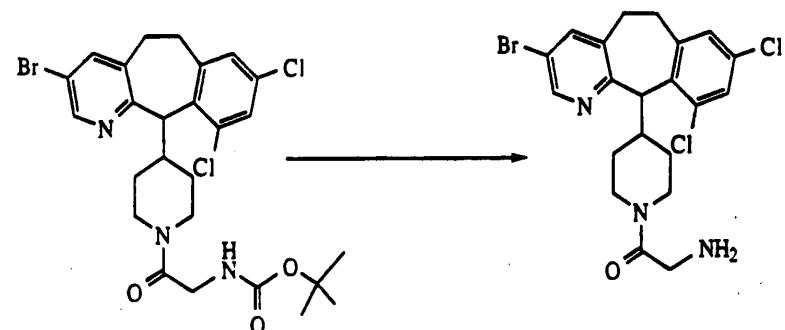
[4-(디메틸아미노)-1-옥소부틸]피페리딘



제조예 5의 단계 B에서 수득한 표제 화합물((+)-이성체)를 DMF(7mL)에 용해시키고 약 4°C로 냉각시킨다. 4-(디메틸아미노)-부티르산 염화수소염(0.13g, 0.83mmol)을 첨가하고 DEC(0.16g, 0.83mmol), HOBt(0.11g, 0.83mmol), 및 4-메틸모르폴린(0.08g, 91mM, 0.83mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시킨 후, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 잔사를 CH_2Cl_2 와 포화 NaHCO_3 (수성) 사이에 분배시킨다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출한다. 합한 CH_2Cl_2 분액을 MgSO_4 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 크로마토그래피(실리카겔 칼럼, 10% 암모니아 포화 메탄올/ CH_2Cl_2 로 용출)하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다(0.3g, 81% 수율, 융점 = 78 내지 80°C, M^+ = 584).

실시예 3

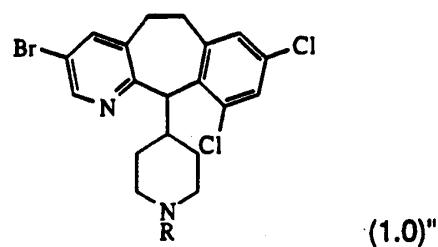
(+)-1-(아미노아세틸)-4-(3-브로로-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리딘



실시예 26의 표제 화합물(0.6g, 1.02mmol)을 CH_2Cl_2 (6mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(6mL)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 얼음에 냇고, 50%(w/v) 수성 NaOH 를 이용하여 pH를 10으로 조절한다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 CH_2Cl_2 추출물을 물 및 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시킨다. 용매를 회전 증발로 제거하여 표제 화합물을 백색의 고체로 수득한다(0.447g, 융점 = 81 내지 122°C, M^+ = 484).

실시예 2와 방법은 동일하나, 4-(디메틸아미노)부티르산 염화수소염 대신에 표 1의 칼럼 1의 카복실산을 이용하고, (+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리딘(제조예 7의 단계 D에서 수득한 화합물) 대신에 (+)-4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-피페리딘을 사용하여 표 1의 칼럼 2에 기재된 최종 생성물을 수득할 수 있다.

표 1의 R 그룹은 하기의 화학식(1.0)¹의 화합물을 나타낸다.



[표 1a]

| 설시 예 | 카복실산 | -R | 최종 생성물 |
|------|------|----|---|
| 4 | | | 고체 mp 80-81 °C MS $MH^+ = 512$ |
| 5 | | | 고체 mp 84-85 °C MS $MH^+ = 526$ |
| 6 | | | 고체 mp 78-79 °C MS $MH^+ = 540$ |
| 7 | | | 유리 MS $MH^+ = 554$ |
| 8 | | | 고체 mp 72-75 °C MS $MH^+ = 554$ |
| 9 | | | 고체 mp 102-104 °C MS $MH^+ = 566$ |
| 10 | | | 고체 mp 75-76 °C MS $MH^+ = 552$ |
| 11 | | | 고체 mp 124-125 °C MS $MH^+ = 580$ |
| 12 | | | 고체 mp 134-135 °C MS $MH^+ = 526$ |

[표 1b]

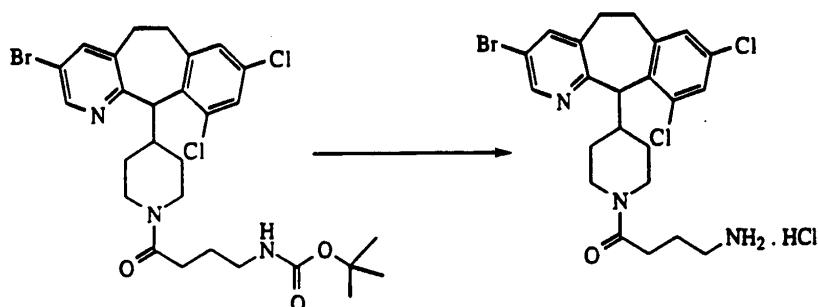
| | | | |
|----|--|--|---|
| 13 | | | 고체 mp 78-79 °C MS $MH^+=554$ |
| 14 | | | 고체 mp 85-86 °C MS $MH^+=580$ |
| 15 | | | 고체 mp 92-94 °C MS $MH^+=554$ |
| 16 | | | 고체 mp 115-117 °C MS $MH^+=631$ |
| 17 | | | 고체 mp 109-110 °C MS $MH^+=617$ |
| 18 | | | 고체 mp 111-112 °C MS $MH^+=617$ |
| 19 | | | 고체 mp 77-78 °C MS $MH^+=616$ |
| 20 | | | 고체 MS $MH^+=650$ |
| 21 | | | 고체 MS $MH^+=630$ |
| 22 | | | 고체 mp 66-67 °C MS $MH^+=630$ |

[표 1c]

| | | | |
|----|--|--|---|
| 23 | | | 고체 MS $MH^+=620$ |
| 24 | | | 고체 mp 130-131 °C MS $MH^+=617$ |
| 25 | | | 고체 mp 93-99 °C MS $MH^+=612$ $[\alpha]_D^{24} = 48.2^\circ, c = 0.23, CH_2Cl_2$ |
| 26 | | | 고체 mp 103-117 MS $MH^+=584$ |
| 40 | | | 고체 mp=72-73°C MS $MH^+=541$ |
| 41 | | | 고체 MS $MH^+=555$ |

실시예 27

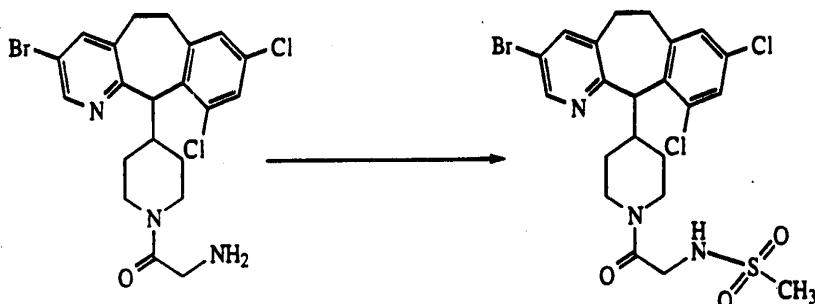
(+)-1-(4-아미노-1-옥소부틸)-4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리딘



TFA 대신에 디옥산중의 HCl을 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3에 설명한 것과 동일한 방법으로 실시예 25의 표제 화합물로부터 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다(융점 = 112 내지 118°C, $MH^+=512$, $[\alpha]_D^{24} = 64.0^\circ, c = 0.14$, 에탄올).

실시예 28

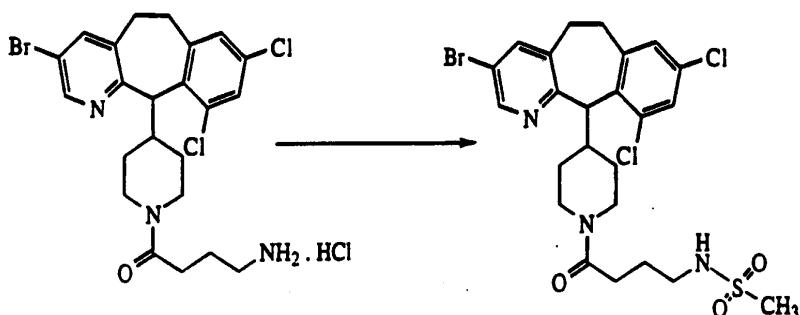
(+)-N-[2-[4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리디닐]-2-옥소에틸]메탄솔폰아미드



실시예 3의 표제 화합물(0.15g, 0.31mmol)을 CH_2Cl_2 (1.5mL)에 용해시킨다. 4-메틸모르폴린(102 μl)와 염화 메실(36 μl , 0.47mmol, 1.5당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시킨다. CH_2Cl_2 상을 포화된 NaHCO_3 및 염수로 두 번 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨다. CH_2Cl_2 를 회전 증발로 제거한 후, 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼(30% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용출) 상에서 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다(0.109g, 융점 = 120 내지 140°C, $\text{MH}^+ = 562$).

실시예 29

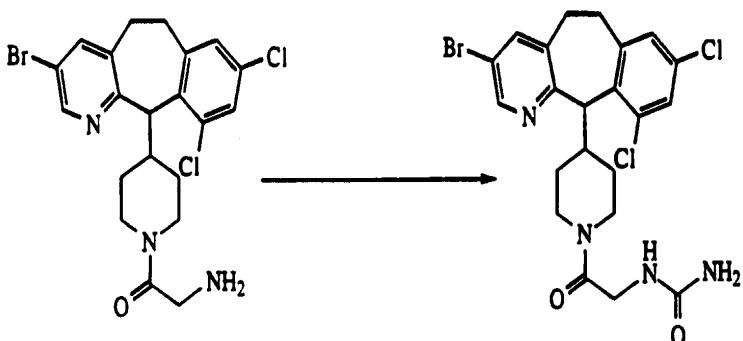
(+)-N-[4-[4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리디닐]-2-옥소부틸]메탄술폰아미드



실시예 28에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 27의 표제 화합물로부터 백색의 고체로서 표제 화합물을 수득한다(융점 = 110 내지 113°C, $\text{MH}^+ = 590$).

실시예 30

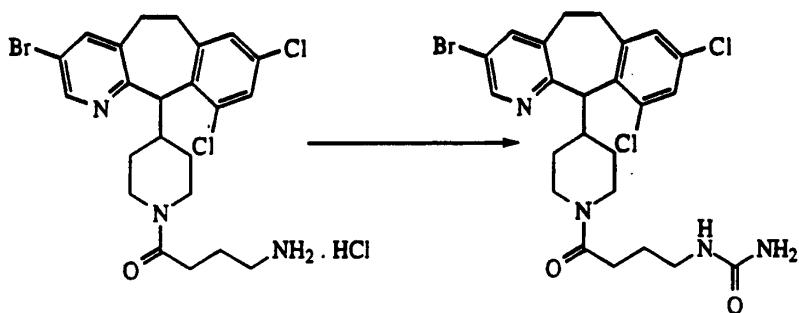
(+)-N-[2-[4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리디닐]-2-옥소에틸]우레아



실시예 1에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 3의 표제 화합물로부터 백색의 고체로서 표제 화합물을 수득한다($\text{MH}^+ = 527$).

실시예 31

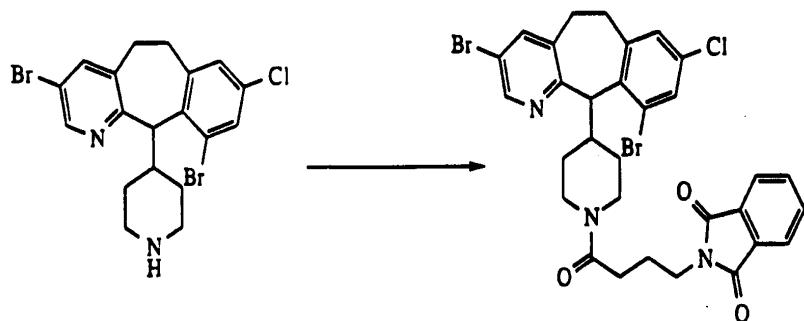
(+)-N-[2-[4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리디닐]-2-옥소부틸]우레아



실시예 27의 표제 화합물(0.05g, 0.091mmol)을 물(1mL)에 용해시키고 우레아(0.055g, 0.9mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 약 78°C로 하룻밤 동안 가열시키고, 1N NaOH와 CH₂Cl₂ 사이에 분배시킨다. CH₂Cl₂ 분액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 플레이트상의 실리카겔 상에서 정제하고(5% MeOH(암모니아로 포화)-CH₂Cl₂ 용출제로 용출) 연황색 분말로서 표제 화합물을 수득한다(융점 = 182 내지 190°C, $MH^+ = 555$).

실시예 32

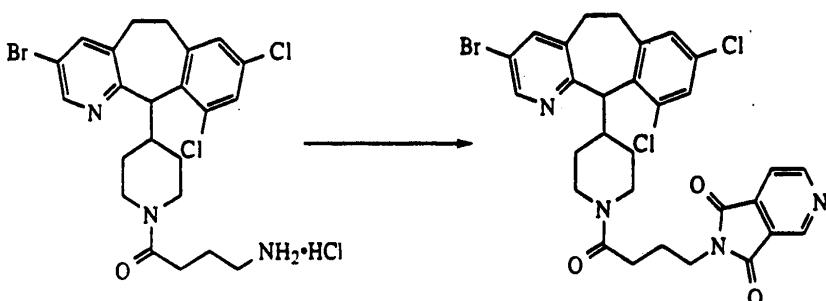
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-이소인돌-2-일)-1-옥소부틸]파페리딘



제조예 5의 단계 B에서 수득한 표제 화합물(+ 에난티오마)(100mg, 0.21mmol)을 2mL DMF에 용해시키고, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(43mg, 0.32mmol), 4(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소인돌-2-일)부티르산(0.02mL, 0.32mmol), 1-메틸-모르폴린(0.04mL, 0.32mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소(61mg, 0.32mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 65시간 동안 교반시키고 10mL 포화 NaHCO₃ 용액에 끓는다. 수성 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 용액을 염수와 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시킨 후, 증발한다. 생성된 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출제로서 2.5% 암모니아 포화 메탄올/디클로로메탄 이용)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 107mg를 수득한다(융점 = 100.5 내지 101.8°C, $MH^+ = 686$).

실시예 33

4-(8,10-디클로로-3-브로모-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-피롤로-[3,4c]-피리딘-2-일)-1-옥소부틸]파페리딘

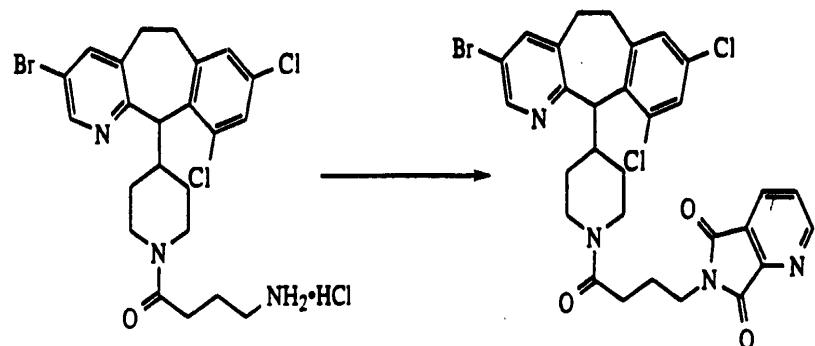


실시예 27의 표제 화합물(93.3mg, 0.171mmol)을 0.75mL DMF에 용해시키고, 트리에틸아민(50μL, 0.36mmol) 및 3,4-피리딘디카복실 무수물(30.4mg, 0.204mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 4.5시간 동안 실온에서 교반시키고 40 내지 50°C로 30분간 가열시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 1mL 아세트산 무수물에 혼탁시키고 85 내지 95°C로 24시간 동안 가열시킨다. 혼합물을 증발 건조시켜, 잔사를 2mL DMF와 0.5mL 물에 용해시키고, 증기욕에서 30분간 가열시킨 후, 10mL 물중의 NaHCO₃(170.3mg)의 교반 용액에 첨가한다. 생성된 혼탁액을 여과하고, 여과 케이크를 물로 세척한 후 진공에서 16시간 동안 50°C로 건조시켜 백색 고

체로서 표제 화합물 81.9mg를 수득한다(융점 = 105.9 내지 112.2°C, MH^+ = 643).

실시예 34

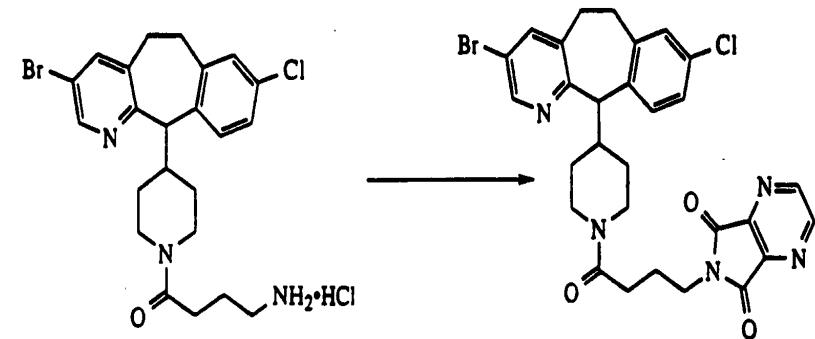
4-(8,10-디클로로-3-브로모-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-피롤로-[3,4b]-피리딘-2-일)-1-옥소부틸]피페리딘



실시예 27의 표제 화합물(104mg, 0.191mmol)을 0.75mL DMF에 용해시키고, 트리에틸아민(50 μ L, 0.36mmol)과 2,3-피리딘디카복실 무수물(301.6mg, 0.212mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 1mL 아세트산 무수물에 혼탁시키고 70 내지 80°C로 2시간 동안 가열하여 증발 건조시킨다. 잔사를 1.5mL의 뜨거운 DMF에 용해시키고, 10mL 물중의 146mg의 $NaHCO_3$ 용액에 첨가한다. 생성된 침전물을 여과하고 물로 세척한 후, 50°C에서 16시간 동안 진공 건조시켜 백색의 고체로서 표제 화합물 74.0mg를 수득한다(융점 = 126.0 내지 135.2°C, 분당 2 내지 3°C로 가열, MH^+ = 643).

실시예 35

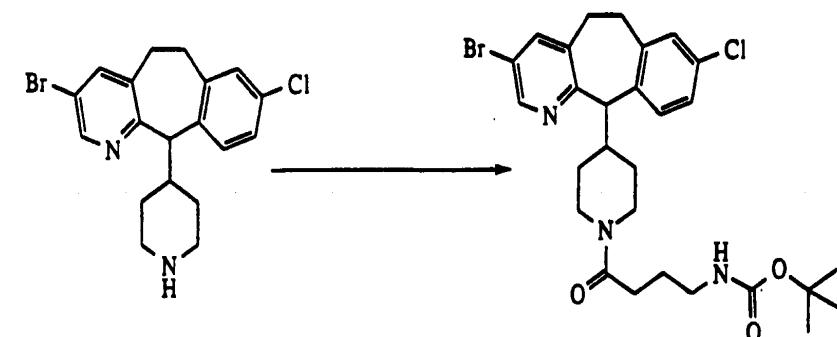
4-(8,10-디클로로-3-브로모-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-피롤로-[3,4b]-피라진-2-일)-1-옥소부틸]피페리딘



DMF 0.75mL중의 실시예 37의 표제 화합물 100.0mg(0.19mmol), 2,3-피라진디카복실 무수물 44.0mg(0.241mmol) 및 트리에틸아민 55 μ L을 사용하여 실시예 33의 방법을 수행하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다. 융점 = 124.0 내지 125.5°C, MH^+ = 610.

실시예 36

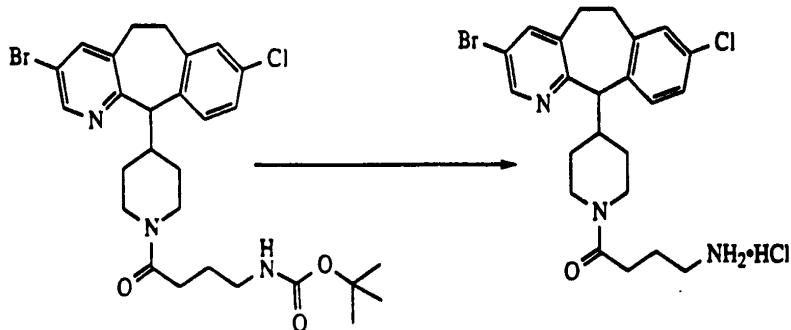
(+/-)-1-(5-AZA-8,8 디메틸-1,6-디옥소-7-옥시노닐)-4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일)피페리딘



실시예 27의 출발 물질 제조에서 설명한 것과 동일한 방법을 이용하여 제조예 8의 표제 화합물로부터 표제 화합물을 수득한다(융점 = 90.3 내지 93.4°C, MH^+ = 578).

실시예 37

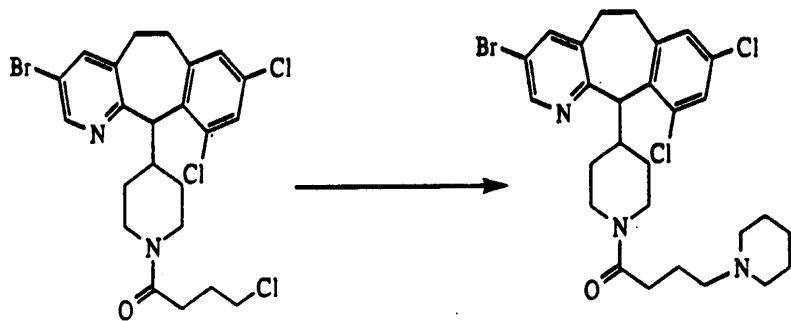
(+/-)-1-(4-아미노-1-옥소부틸)-4-(3-브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)피페리딘



실시예 27에서 설명한 것과 동일한 방법을 이용하여 실시예 36의 표제 화합물로부터 연황색 고체로서 표제 화합물을 수득한다(융점 = 50.8 내지 55.5°C, MH^+ = 478).

실시예 38

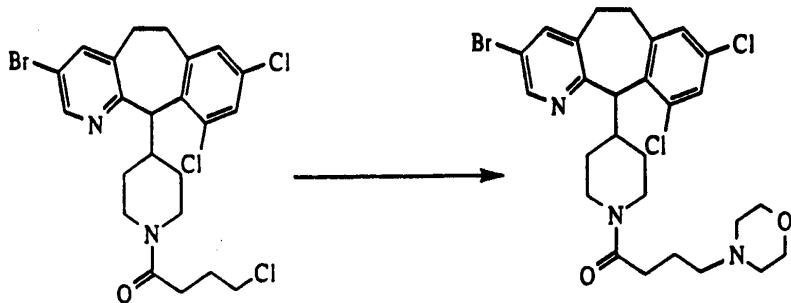
(+)-4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(피페리디닐)-1-옥소부틸]피페리딘



제조예 3의 표제 화합물(0.1g, 0.17mmol)과 피페리딘(0.1mL, 1.04mmol)을 CH_2Cl_2 5mL에 용해시키고, 실온에서 48시간 동안 교반시킨다. 모든 휘발성 용매를 제거하고, 생성된 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피(20% $MeOH-NH_3-CH_2Cl_2$ 로 용출)로 정제하여 0.02g의 표제 화합물을 수득한다(FAB-MS: MH^+ = 580).

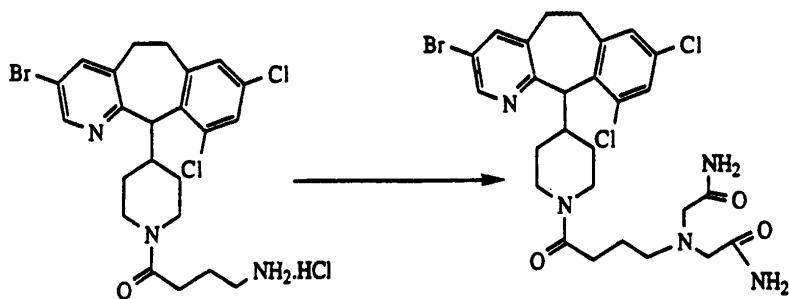
실시예 39

(+)-4-(3-브로모-8,10-디클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11-일)-1-[4-(모르폴리닐)-1-옥소부틸]피페리딘



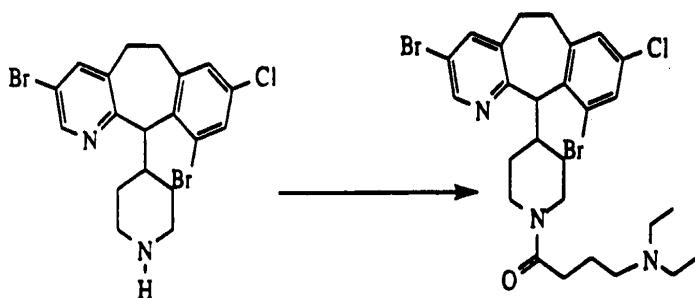
피페리딘 대신에 모르폴린을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 38에서 설명한 것과 동일한 방법으로 고체로서 표제 화합물을 수득한다(FAB-MS: MH^+ = 582).

실시예 42



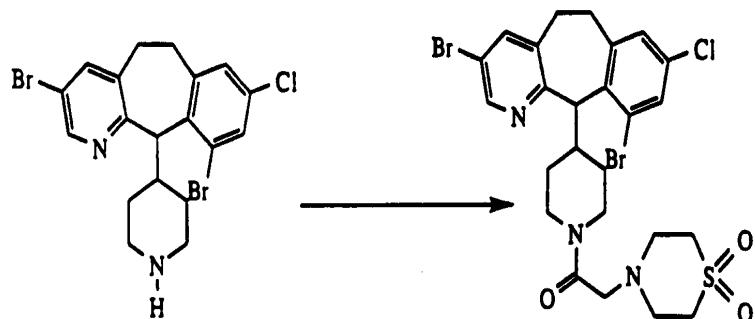
실시예 27의 표제 화합물(0.1g, 0.18mmol), 브로모아세트아미드(0.04g, 0.3mmol) 및 탄산칼륨을 DMF 2mL에 용해시키고, 18시간 동안 방치한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 에틸아세트산에 용해시키고 물로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 이어서, 농축하여 백색 고체를 수득한다(융점 = 110 내지 123°C, MH^+ = 626). $[\alpha]^{24}_D = +30.6^\circ$, $c = 0.17$, CH_2Cl_2

실시예 43



4-(메틸아미노)부티르산 대신에 4-(디에틸아미노)부티르산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2에서 설명한 것과 동일한 방법으로 표제 화합물을 수득한다(융점 = 69.9 내지 70.1°C).

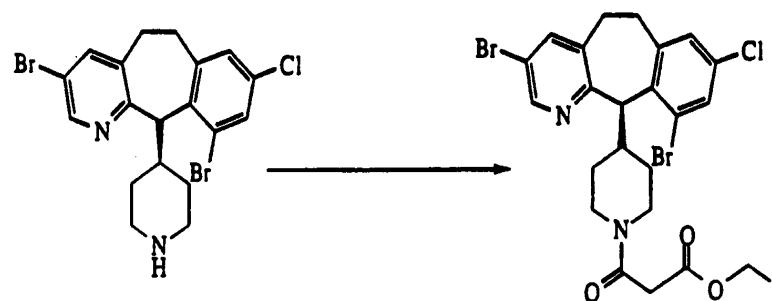
실시예 44



티오모르폴린 S-디옥사이드 아세트산을 4-(디에틸아미노)부티르산 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2에서 설명한 것과 동일한 방법으로 표제 화합물을 수득한다.

실시예 45

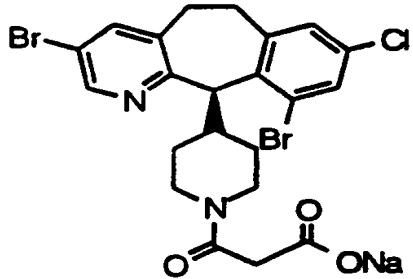
(+)-에틸-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11(R)-일)-베타-옥소-1-피페리딘 프로파노에이트



제조예 5의 단계 B의 생성물(+이성체)(0.4g, 0.85mmol)을 DMF(10mL)에 용해시키고 약 4°C로 냉각시킨다. 모노에틸 말론산 칼륨염(0.19g, 1.1mmol)을 첨가하고, DEC(0.2g, 1.1mmol), HOBT(0.15g, 1.1mmol) 및 4-메틸 모르풀린(0.11g, 0.12μl, 1.1mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시키고, 진공하에 농축시킨 후, 잔사를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃(수성) 사이에 분배시킨다. 수성 상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 CH₂Cl₂ 분액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼(용출제로서 50% EtOAc-헥산을 사용) 상에서 크로마토그래피하여 백색의 고체로서 표제 화합물을 수득한다 (0.41g, 82% 수율, 융점 = 86 내지 87°C, MH⁺ = 585).

실시예 46

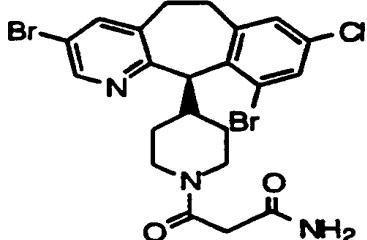
(+)-나트륨-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11(R)-일)-베타-옥소-1-피페리디닌 프로파노에이트



실시예 45의 생성물(0.34g, 0.58mmol)을 무수 EtOH(10mL)에 용해시키고, 물(0.7mL)를 첨가하고 NaOH(0.03g, 0.7mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 회전 증발 시켜 제거하여 백색의 고체로서 표제 화합물을 수득한다(0.34g, 100% 수율, 융점 = 230°C(분해), MH⁺ = 556).

실시예 47

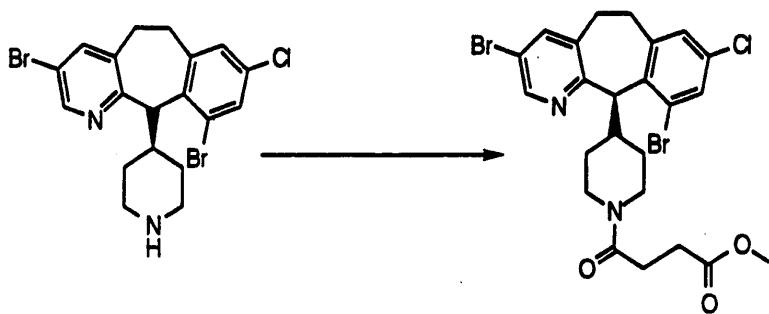
4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타-[1,2-b]피리딘-11(R)-일)-베타-옥소-1-피페리디닌 프로판아미드



실시예 46의 생성물(0.4g, 0.72mmol)을 DMF(10mL)에 용해시키고 약 4°C로 냉각시킨 후, NH₄Cl(0.05g, 0.94mmol)을 첨가하고, DEC(0.17g, 0.94mmol), HOBT(0.13g, 0.94mmol) 및 4-메틸모르풀린(0.09g, 0.1μl, 0.094mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시키고, 진공하에 농축시킨 후, 잔사를 CH₂Cl₂와 포화 NaHCO₃(수성) 사이에 분배시킨다. 수성 상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 CH₂Cl₂ 분액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼(용출제로서 50% EtOAc-헥산 사용) 상에서 크로마토그래피하여 백색의 고체로서 표제 화합물을 수득한다(0.22g, 55% 수율, 융점 = 143 내지 144°C, MH⁺ = 556).

실시예 48

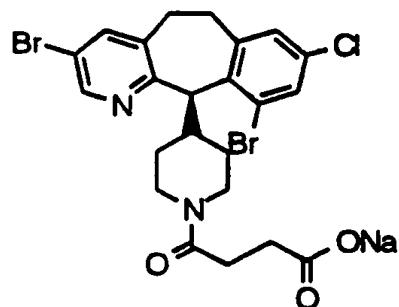
(+)-메틸-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11(R)-일)-감마-옥소-1-피페리디닌 프로파노에이트



적당한 이산 모노에스테르를 사용하여 실시예 45에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(72% 수율, 융점 = 78 내지 79°C, MH^+ = 584).

실시예 49

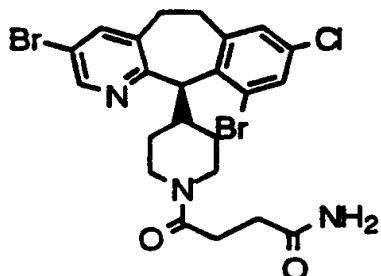
(+)-나트륨-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-감마-옥소-1-피페리디닌 부탄노에이트



실시예 46에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 48의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(94% 수율, 융점 = 270°C(분해), MH^+ = 570).

실시예 50

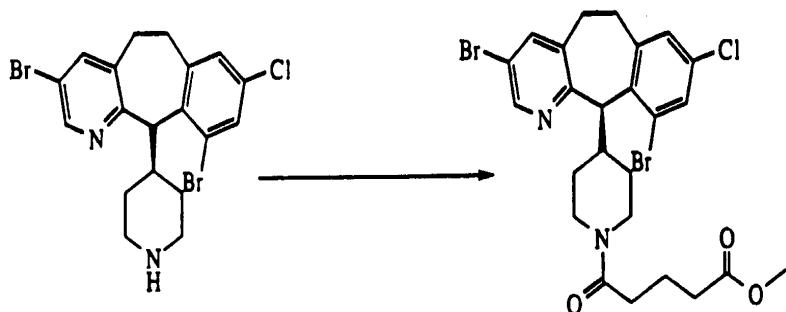
(+)-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-감마-옥소-1-피페리디닌 부탄아미드



실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 49의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(45% 수율, 융점 = 134 내지 135°C(분해), MH^+ = 570).

실시예 51

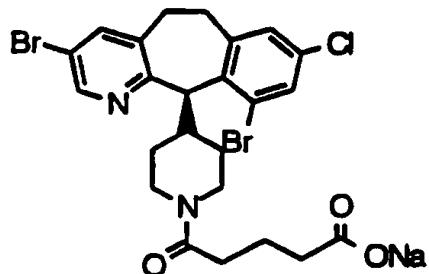
(+)-메틸-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-델타-옥소-1-피페리디닌 프로파노에이트



적당한 이산 모노에스테르를 사용하여 실시예 45에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(94% 수율, 융점 = 74 내지 75°C , $\text{MH}^+ = 599$).

실시예 52

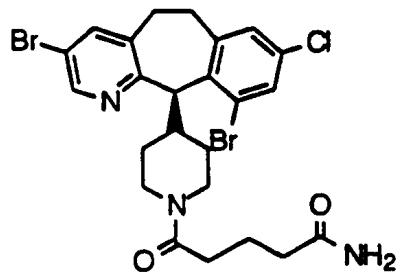
(+)-나트륨-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-멜타-옥소-1-피페리디닌 펜타노에이트



실시예 46에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 51의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(93% 수율, 융점 = 282°C (분해), $\text{MH}^+ = 584$).

실시예 53

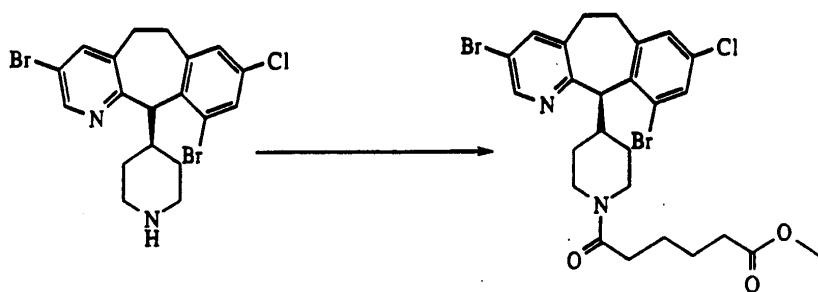
(+)-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-멜타-옥소-1-피페리디닌 펜탄아미드



실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 52의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(61% 수율, 융점 = 124 내지 125°C (분해), $\text{MH}^+ = 584$).

실시예 54

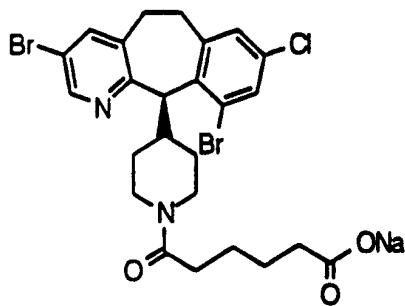
(+)-메틸-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-엡실론-옥소-1-피페리디닌 헥사노에이트



적당한 이산 모노에스테르를 사용하여 실시예 45에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(92% 수율, 융점 = 84 내지 85°C, MH^+ = 613).

실시예 55

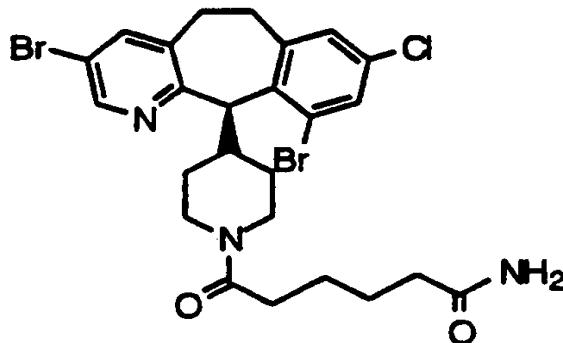
(+)-나트륨-4-(3, 10-디브로도-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11(R)-일)-엠실론-옥소-1-피페리디닌 혼사노에이트



실시예 46에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 54의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(97% 수율, 융점 = 135 내지 136°C, MH^+ = 598).

실시예 56

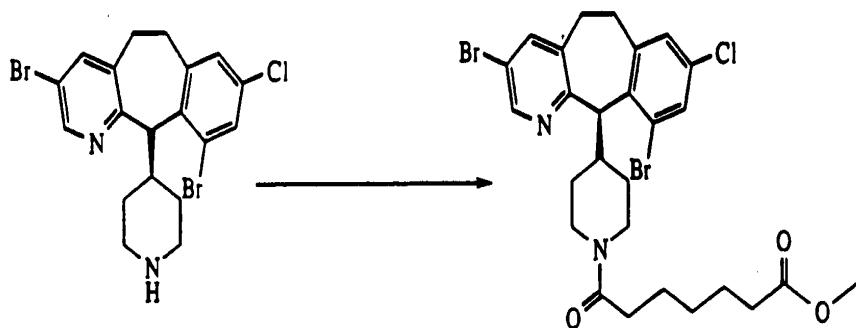
(+)-4-(3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]-사이클로헵타[1,2-b]파리딘-11(R)-일)-엡실론-옥소-1-피페리дин-헥산아미드



실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 55의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(38% 수율, 융점 = 119 내지 120°C , $\text{MH}^+ = 598$).

실시예 57

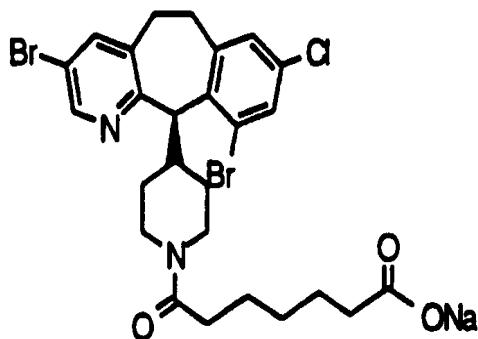
(+)-메틸-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-오메가-옥소-1-피페리디닌 헵타노에이트



적당한 이산 모노에스테르를 사용하여 실시예 45에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 표제 화합물을 오일로서 수득한다(97% 수율, $MH^+ = 627$).

실시예 58

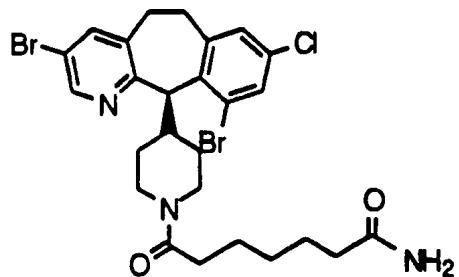
(+)-나트륨-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-오메가-옥소-1-피페리디닌 헵타노에이트



실시예 46에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 57의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(82% 수율, 융점 = 142 내지 143°C, $MH^+ = 613$).

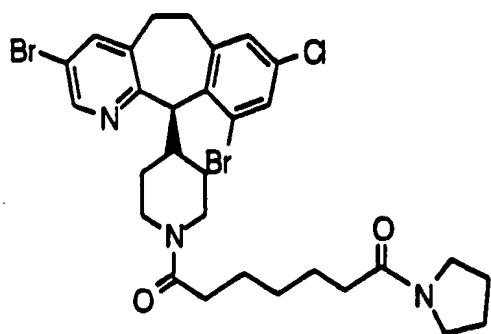
실시예 59

(+)-4-(3, 10-디브로모-8-클로로-6, 11-디하이드로-5H-벤조[5, 6]-사이클로헵타[1, 2-b]피리딘-11(R)-일)-오메가-옥소-1-피페리디닌 헵탄아미드



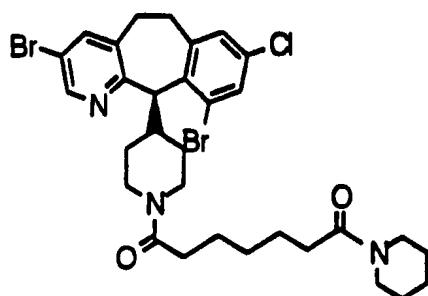
실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 58의 생성물로부터 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득한다(30% 수율, 융점 = 96 내지 97°C, $MH^+ = 612$).

실시예 60



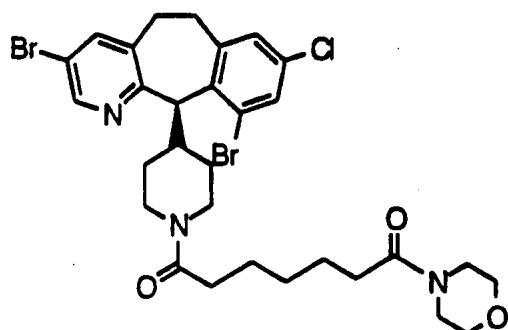
적당한 아민을 사용하여 실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 58의 생성물로부터 표제화합물을 수득한다.

실시예 61



적당한 아민을 사용하여 실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 58의 생성물로부터 표제화합물을 수득한다.

실시예 62



적당한 아민을 사용하여 실시예 47에서 설명한 것과 동일한 방법에 따라 실시예 58의 생성물로부터 표제화합물을 수득한다.

약제학적 투여량 형태의 실시예

실시예 A

정제

| 번호 | 성분 | mg/정제 | mg/정제 |
|-----|----------------------------------|-------|-------|
| 1 | 활성 화합물 | 100 | 500 |
| 2 | 락토오스 USP | 122 | 113 |
| 3 | 옥수수 전분, 식용 등급, 정제수증의 10% 페이스트 | 30 | 40 |
| 4 | 옥수수 전분, 식용 등급 | 45 | 40 |
| 5 | 마그네슘 스타아린산염 | 3 | 7 |
| 총 계 | | 300 | 700 |

제조 방법

1번과 2번 성분을 적당한 혼합기에서 10 내지 15분간 혼합한다. 혼합물을 3번으로 과립화시킨다. 습윤 과립을, 필요한 경우, 거친 스크린(예: 1/4", 0.63cm)를 통하여 연마한다. 습윤 과립을 건조시키고, 필요한 경우 건조한 과립을 스크리닝하고 4번 성분과 10 내지 15분간 혼합한다. 5번 성분을 첨가하고 1 내지 3분간 혼합한다. 혼합물을 적합한 정제기 위에서 적당한 크기와 중량으로 압축한다.

실시예 B

캡슐

| 번호 | 성분 | mg/캡슐 | mg/캡슐 |
|-----|----------------|-------|-------|
| 1 | 활성 화합물 | 100 | 500 |
| 2 | 락토오스 USP | 106 | 123 |
| 3 | 옥수수 전분, 식용 등급 | 40 | 70 |
| 4 | 마그네슘 스타아린산염 NF | 7 | 7 |
| 총 계 | | 253 | 700 |

제조 방법

1번, 2번, 3번 성분을 적당한 혼합기에서 10 내지 15분간 혼합한다. 4번 성분을 첨가하고 1 내지 3분간 혼합한다. 적합한 캡슐기 위에서 혼합물을 적합한 2단의 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

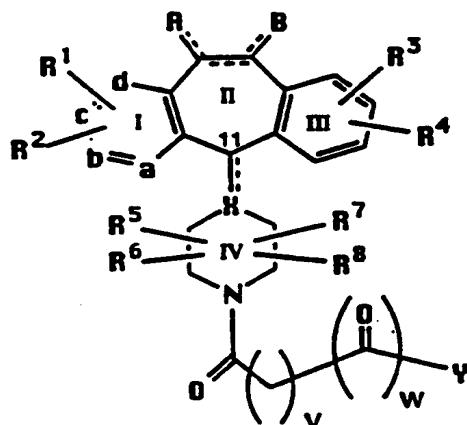
본 발명은 본원에 기술된 특정 양태와 함께 기술되었으나, 이의 많은 변경, 변화 및 변형이 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 이와 같은 모든 변경, 변화 및 변형은 본 발명의 정신 및 범주내에 포함되는 것으로 간주한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1.0



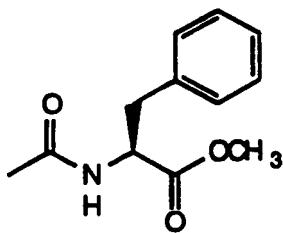
상기식에서,

X는 C-11 위치에 이중 결합이 존재할 때 N, CH 또는 CO이고;

a, b, c 및 d중 하나는 N 또는 NR^9 이고, R^9 는 O^- , $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_nCO_2H$ 이고, n은 1 내지 3이고, 나머지 a, b, c 및 d 그룹은 CR^1 또는 CR^2 를 나타내거나,

a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 CR^1 또는 CR^2 중에서 선택되고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CF_3$, $-OR^{10}$ (예: $-OCH_3$, $-COR^{10}$, $-SR^{10}$ (예: $-SCH_3$ 및 $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{11}$ (여기서, t는 0, 1 또는 2이고, 예를 들어 $-SOCH_3$ 및 $-SO_2CH_3$ 이다), $-SCN$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ (예: $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{12})_2$ (여기서, R^{12} 는 각각 독립적으로 H 및 $-\text{C(O)OR}^{11}$ 중에서 선택된다; 예: $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC(O)O-t-부틸}$ 및 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), 벤조트리아졸-1-일옥시, 테트라졸-5-일티오, 또는 치환된 테트라졸-5-일티오(예: 1-메틸-테트라졸-5-일티오를 포함한 알킬 치환된 트리아졸-5-일티오), 알킬, 알케닐 또는 알킬(여기서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 비치환되거나 할로, $-\text{OR}^{10}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 로 치환될 수 있다)중에서 선택되고;

R^3 및 R^4 는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 H 또는 R^1 과 R^2 의 치환체를 나타내거나, R^3 과 R^4 는 함께 벤젠 환(환 III)에 대한 포화되거나 불포화된 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 융합 환을 나타내고;

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H , $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, 알킬 또는 아릴을 나타내고, 알킬 또는 아릴은 비치환되거나 $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OP(O)}_3\text{R}^{10}$ 을 나타내거나, R^5 는 R^6 과 결합되어 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내고/내거나, R^7 은 R^8 과 결합되어 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 를 나타내고;

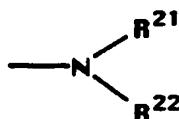
R^{10} 은 H , 알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고;

R^{11} 은 알킬 또는 아릴을 나타내고;

탄소 원자 5와 6 사이의 점선은 임의의 이중 결합을 나타내어, 이중 결합이 존재하면, A와 B는 독립적으로 $-\text{R}^{10}$, 할로, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{OC(O)R}^{10}$ 을 나타내고, 이중 결합이 존재하지 않으면, A와 B는 각각 독립적으로 H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$, H 와 할로, 디할로, 알킬과 H , (알킬) $_2$, $-\text{H}$ 와 OC(O)R^{10} , H 와 $-\text{OR}^{10}$, $=\text{O}$, 아릴과 H , $=\text{NOR}^{10}$ 또는 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ -(여기서, p 는 2, 3 또는 4이다)를 나타내고;

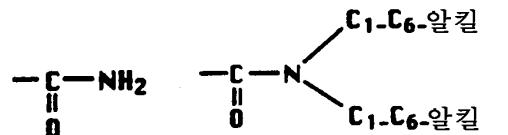
v 는 0 내지 5이고;

w 는 0 또는 1이고;

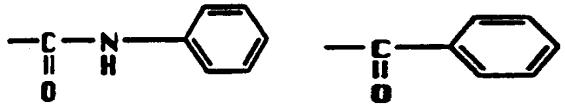


Y 는 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6-\text{알킬}$ 또는 $-\text{OM}^+$ (여기서, M^+ 는 알칼리 금속 양이온이다)이고;

R^{21} 과 R^{22} 는 각각 독립적으로 H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, 페닐, 벤질, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6-\text{알킬})$, $-\text{NH-페닐}$, 아실, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 피리딜, 클로로-페닐,

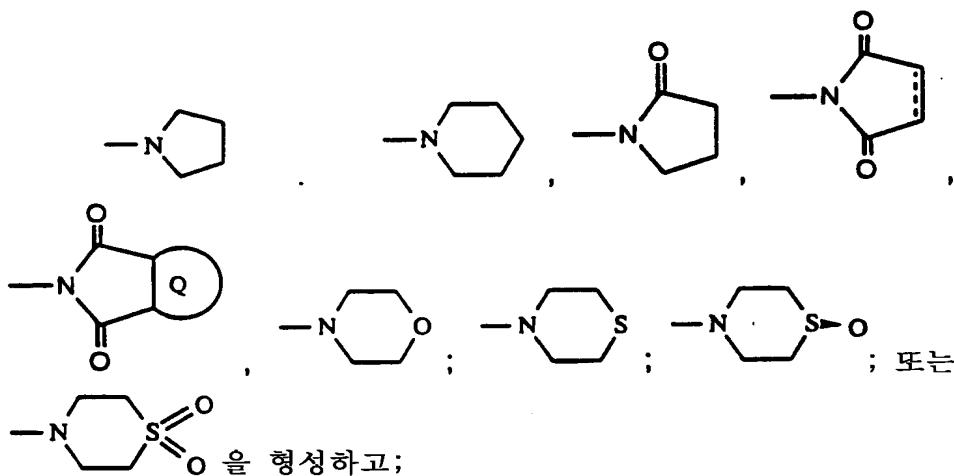


$\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 피리딜, 클로로-페닐,



하거나,

R^{21} 과 R^{22} 는 이들이 부착된 질소와 함께

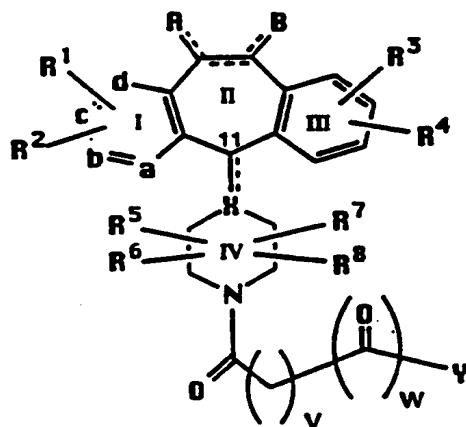


대시(–)는 임의의 화학 결합을 의미하고;

Q는 벤젠 또는 헤테로사이클릭 환이다.

청구항 2

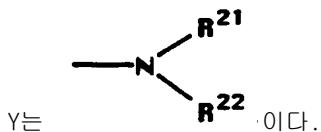
제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물.



상기식에서,

v는 0 내지 4이고,

w는 0이고,



청구항 3

제1항에 있어서, a가 N이고; R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 및 할로로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 이 H이고; R^2 가 Br이고; R^3 과 R^4 가 각각 독립적으로 Br 및 Cl로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, X가 OH인 화합물.

청구항 6

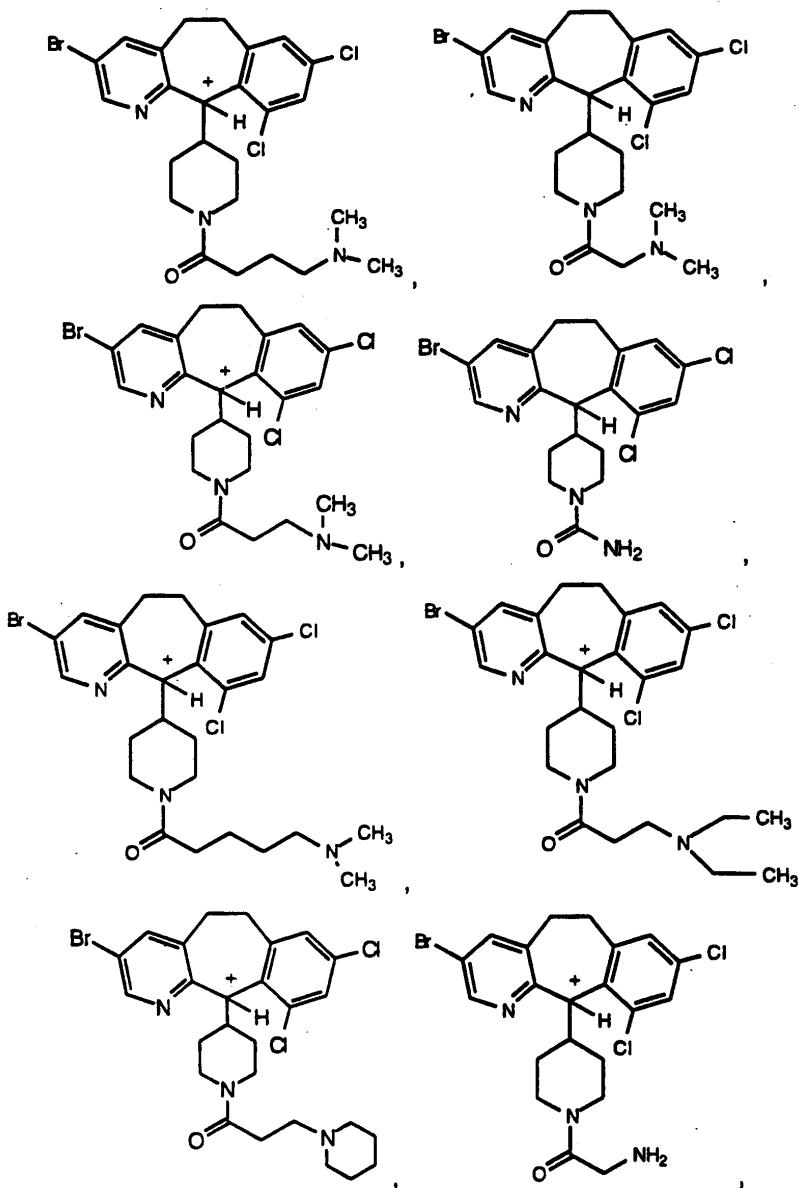
제5항에 있어서, R^3 이 Cl이고 R^4 가 Br인 화합물.

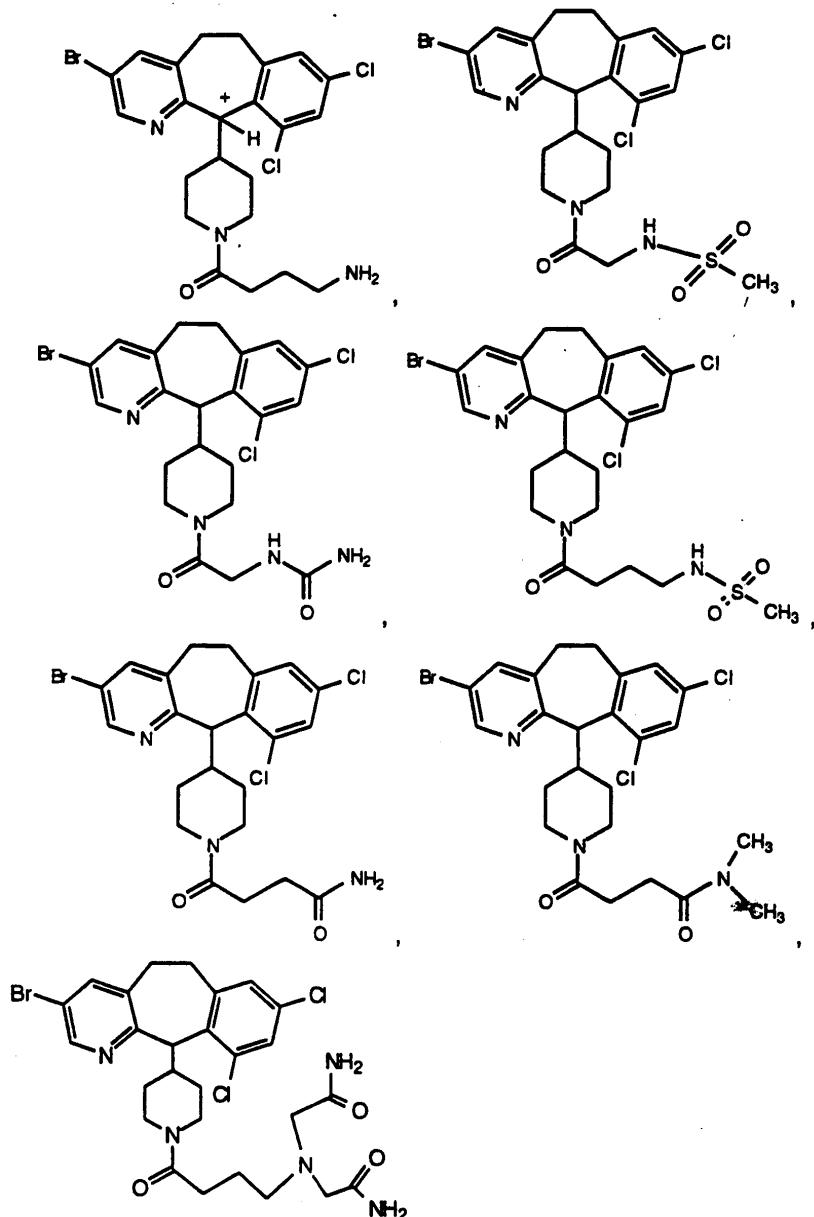
청구항 7

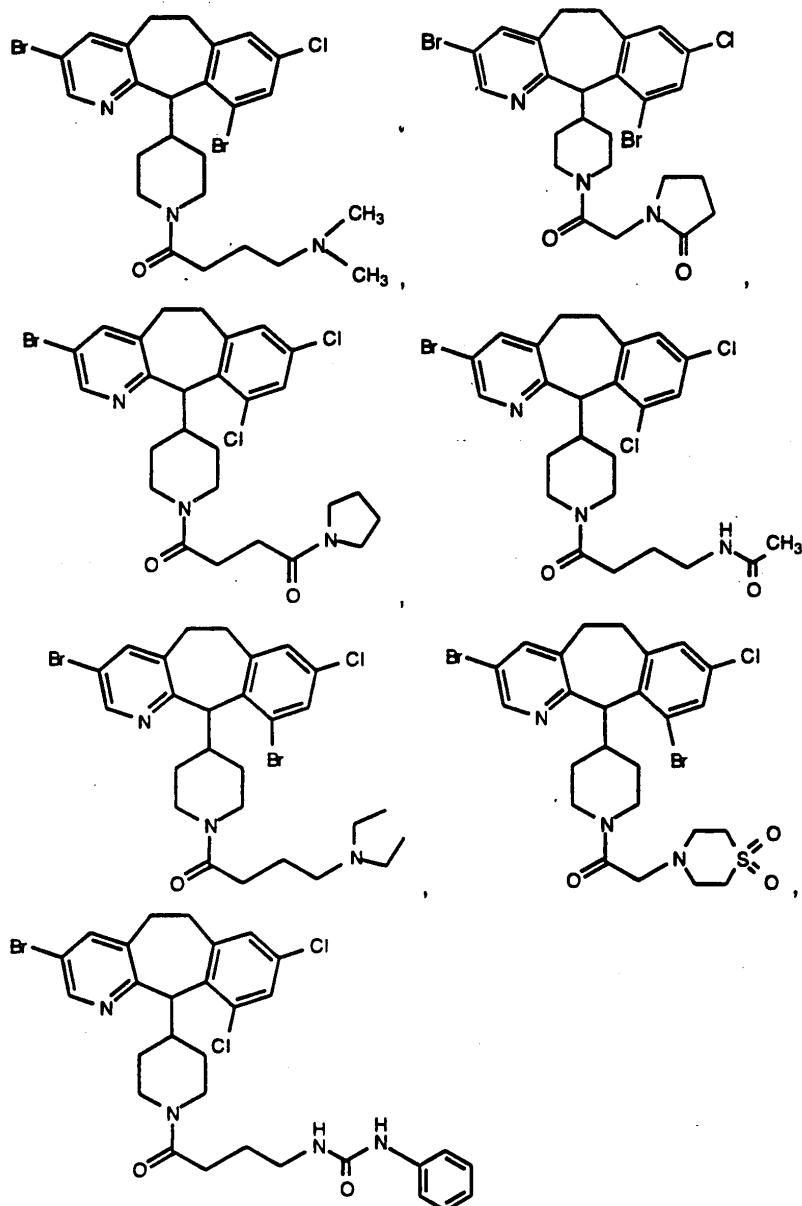
제1항에 있어서, w가 10이고; v가 0 내지 50이고; R^1 이 H이고; R^2 가 Br이고; R^3 과 R^4 가 각각 독립적으로 Cl 또는 Br이고; R^5 내지 R^8 이 각각 H이고; X가 CHO이고; Y가 $-O-C_1-C_6$ 알킬, NH_2 또는 $-OM^+$ 인 화합물.

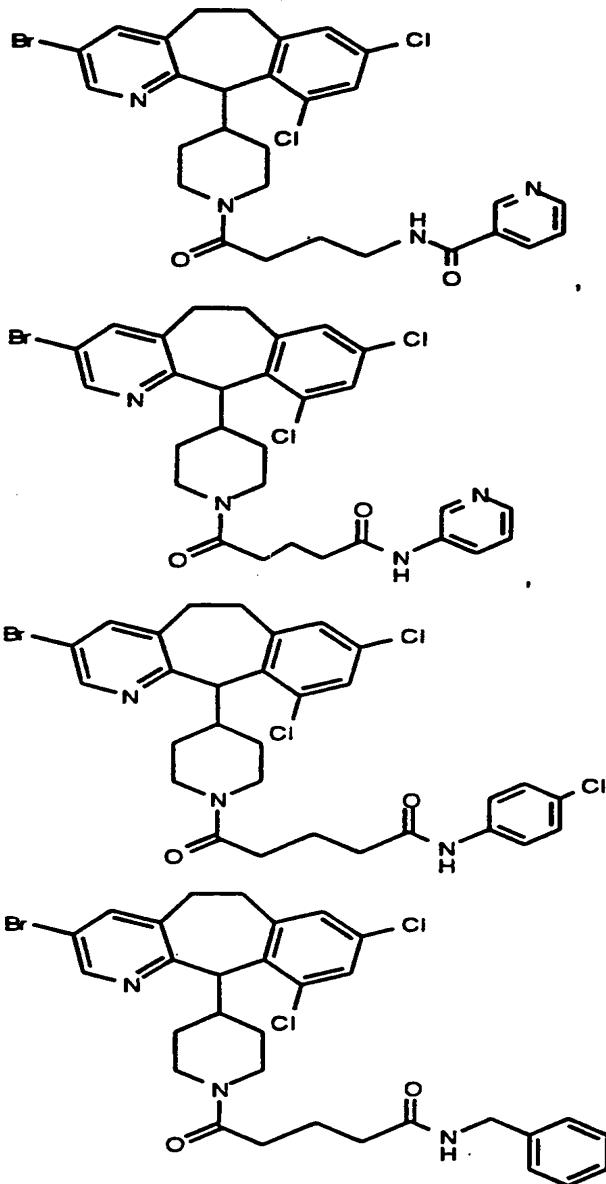
청구항 8

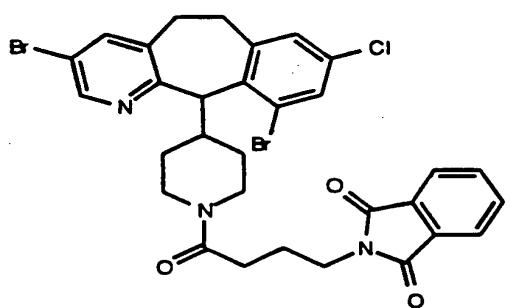
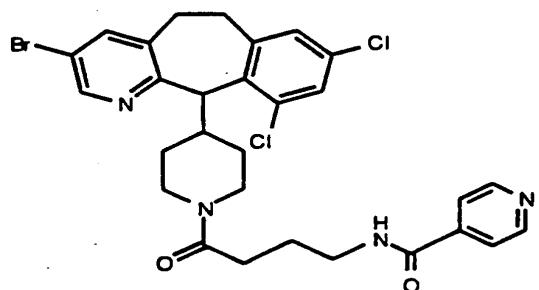
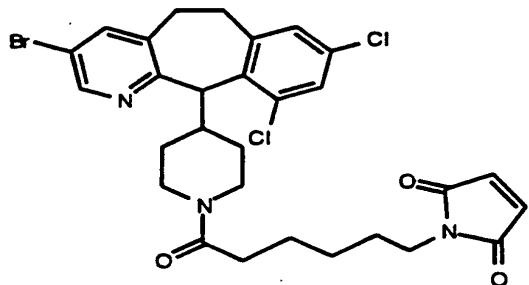
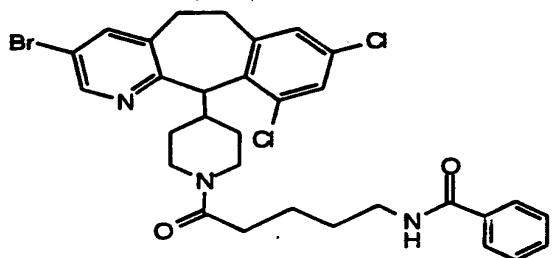
제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물.

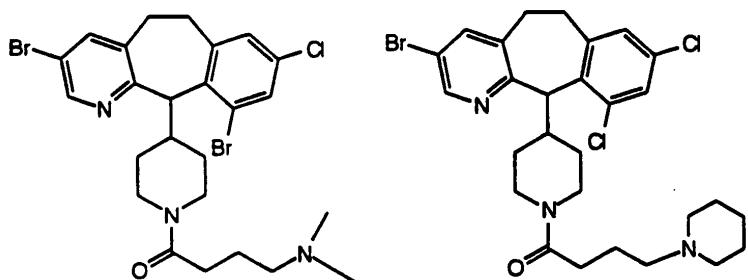
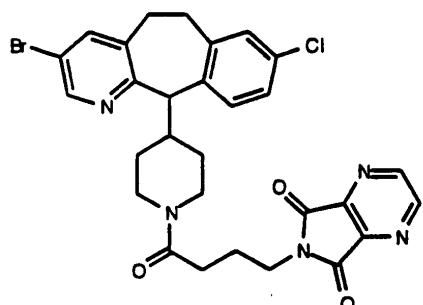
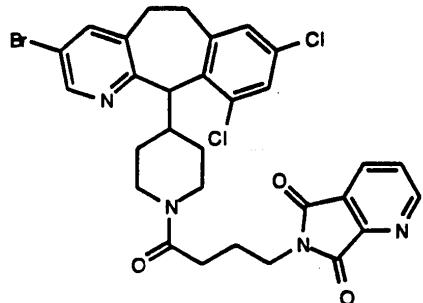
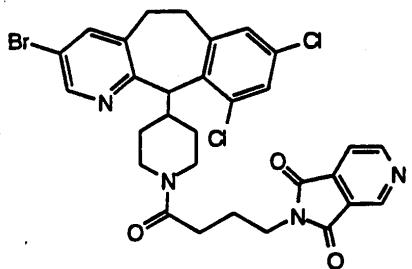




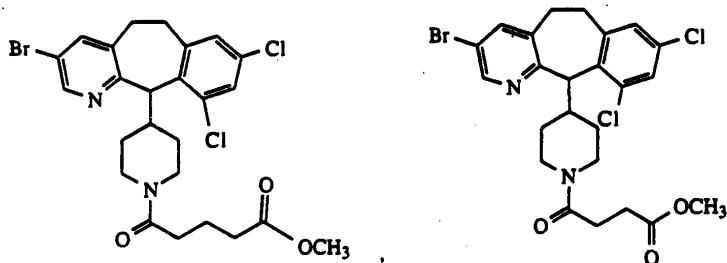
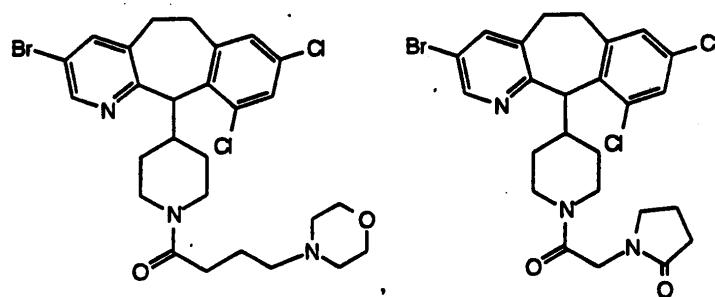




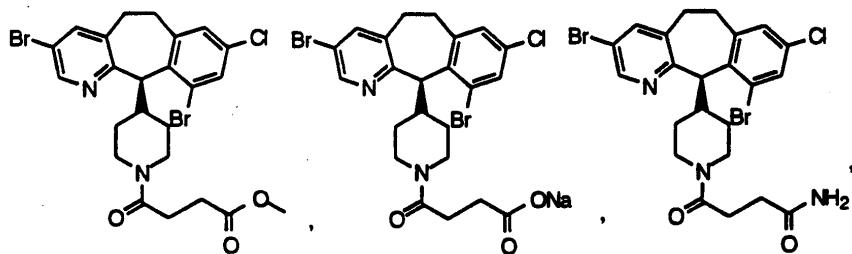
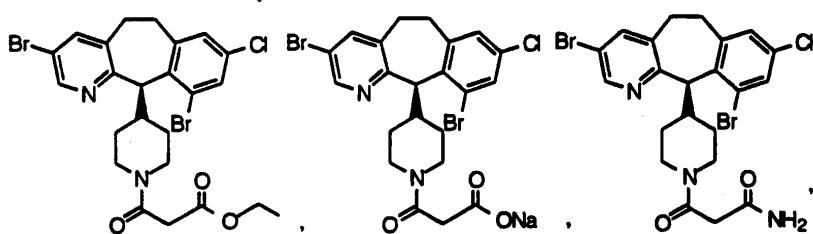


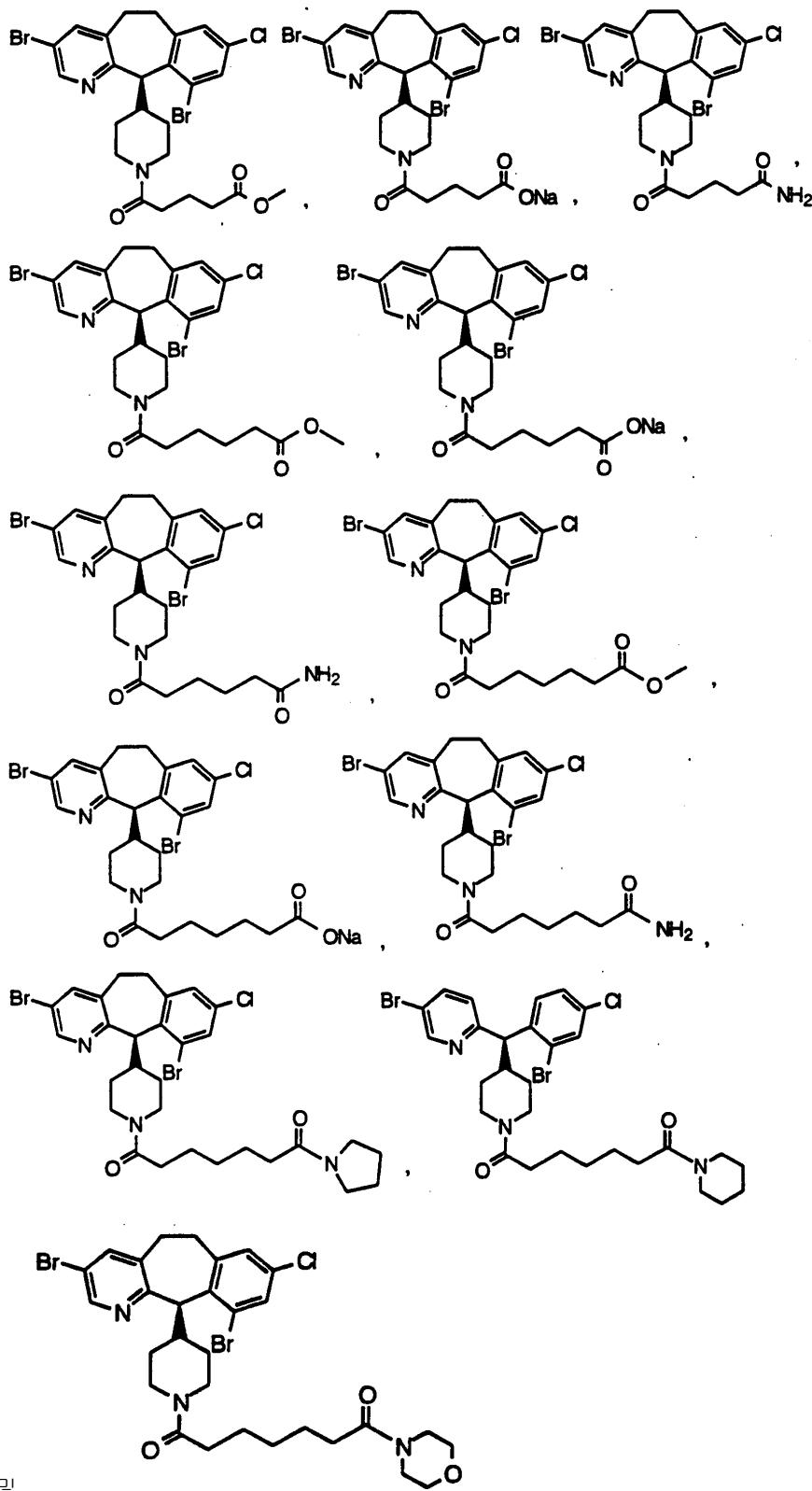


,



v





및

청구항 9

제1항의 화합물의 유효량을 투여함을 포함하는, 활성화 ras 온코진을 발현하는 종양 세포를 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 치료되는 세포가 체장암 세포, 유방암 세포, 전립선암 세포, 폐암 세포, 골수성 백혈병 종양 세포, 갑상선 포상암 세포, 척수이형성 종양 세포, 표피암 종양 세포, 방광암 종양 세포 또는 결장암 세포인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, Ras 단백질이 Ras 유전자 이외의 유전자내 온코진 돌연변이의 결과로서 활성화되는 종양 세포의 억제인 방법.

청구항 12

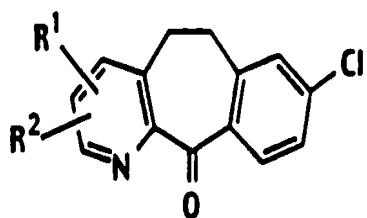
제1항의 화합물의 유효량을 투여함을 포함하는, 파네실 단백질 트랜스페라제를 억제하는 방법.

청구항 13

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제1항의 화합물의 유효량을 포함하는, 세포의 비정상적인 성장을 억제하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

- a) 화학식 A 또는 B의 화합물을 수성 산과 배합시키는 단계;
- b) 반응 혼합물을 -20 내지 -40°C 의 온도 범위로 냉각시키는 단계;
- c) 단계 b)의 온도에서 KNO_3 를 첨가하는 단계를 포함하는, 화학식 A 및 B의 화합물을 상응하는 7- 또는 9-니트로 화합물로 전환시키는 방법.

화학식 A**화학식 B**