

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C07D 401/06

(45) 공고일자 1998년 12월 01일

(11) 등록번호 특 0163355

(24) 등록일자 1998년 09월 05일

(21) 출원번호	특 1992-702794	(65) 공개번호	특 1993-700482
(22) 출원일자	1992년 11월 09일	(43) 공개일자	1993년 03월 15일
번역문제출일자	1992년 11월 09일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 91/01470	(87) 국제공개번호	W0 91/17156
(86) 국제출원일자	1991년 03월 04일	(87) 국제공개일자	1991년 11월 14일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐스타인 독일 스웨덴 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 덴마크 스페인 그리스 국내특허 : 오스트레일리아 브라질 핀란드 헝가리 일본 대한민국 노 르웨이 루미니아 러시아 미국 캐나다 폴란드		
(30) 우선권주장	522,332 1990년 05월 10일 미국(US)		
	522,332 1990년 05월 10일 미국(US)		
(73) 특허권자	화이자 인코포레이티드 알렌 제이. 스피겔		
	미합중국 뉴욕 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235		
(72) 발명자	버트란드 레오 체나드		
	미합중국 코넥티컷 06385 뉴 런던 카운터 워터포드 웰링 드라이브 7		
(74) 대리인	김창세, 장성구		

**심사관 : 신동인****(54) 신경보호성 인돌론 및 관련 유도체****요약**

본 발명은 5-91-하이드록시-2-피페리디노프로필)-2-(1H,3H)-인돌론 유도체 및 유사체; 그의 약학 조성물; 그와 관련된 CNS질환의 치료방법; 및 상기 화합물의 제조에 유용한 중간체에 관한 것이다.

**형세서**

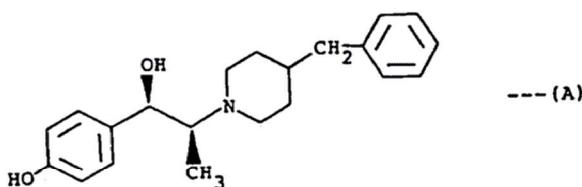
## [발명의 명칭]

신경보호성 인돌론 및 관련 유도체

## [발명의 배경]

본 발명은 하기 일반식(I), (II) 및 (III)으로 정의되는, 신경보호성(국소빈혈치료 및 흥분성 아미노산 수용체 차단성) 5-(1-하이드록시-2-피페리디노프로필)-2-(1H,3H)-인돌론 유사체; 그의 약학적으로 허용 가능한 염; 발작, 외상성 두뇌 손상 또는 중추신경계(Central Nervous System; CNS)퇴행성 질환, 예를 들어 알쯔하이머병, 알쯔하이머 유형의 노인성 치매, 헌팅تون병 및 파킨슨병의 치료에 상기 화합물을 사용하는 방법; 및 그의 몇몇 중간체들에 관한 것이다.

이펜프로딜은 소위 dl-에리쓰로라 불리는 하기 상대 입체화학 구조식(A)를 갖는 라세미 화합물이며, 이는 다수의 밀접한 유사체들과 이용성을 공유하는 혈압강하제로서 시판되고 있다(Carron et al., 미합중국 특허 제3,509,164호; Carron et al., Drug Reg., v. 21, pp. 1992-1999(1971)).

**화학식 1**

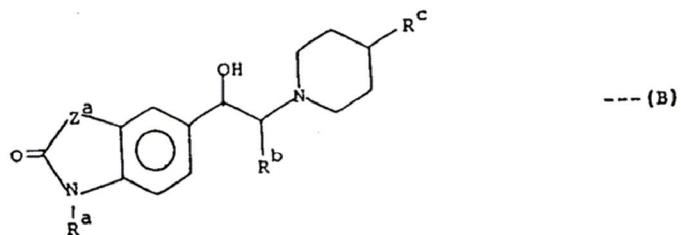
이펜프로딜은 또한 국소빈혈치료 및 흥분성 아미노산 수용체 차단활성을 갖는 것으로 나타났다(Gotti et al., J. Pharm. Exp. Therap., v. 247, pp. 1211-21(1988); Carter et al., loc. cit., pp. 1222-32(1988)). 또한 유럽 특허원 공고 제322,361호의 공보 및 프랑스 특허 제 2546166호를 참조할 수 있다. 실질적으로 본 발명에 의해 만족된 목표는, 상기한 바와같은 신경보호 효과가 우수할 뿐만 아니라 동시

에 혈압강하 작용이 저하되었거나 거의 없는 화합물을 발견한 것이다.

몇몇 구조적으로 관련된 것으로는, 1-페닐-3-(아릴-4-아실록시피페리디노)-1-프로판올이 또한 진통제로서 유용한 것으로 미합중국 특허 제3,294,804호에 보고되어 있고; 1-[4-(아미노-및 하이드록시-알킬)페닐]-2-(4-하이드록시-4-톨릴피페라지노)-1-알칸올 및 알카논이 진통, 항고혈압성(antihypertensive), 항정신성 또는 소염 활성을 갖는 것으로 일본 공개공보 제 53-02,474호(CA 89:43498y; Derwent Abs. 14858A), 제53-59,675(CA 89: 146938w; Derwent Abs. 48671A) 및 제76,118,772호(CA 86 : 189738m)에 보고되어 있다.

보다 최근에, 공고된 유럽 특허원 제351,282호에는 하기 일반식(B)의 화합물들이 신경보호 유형의 활성을 갖는 것으로 보고되어 있다:

### 화학식 2



상기 식에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이고, R<sup>c</sup>는 벤질, 페녹시, 벤질록시 또는 페녹시메틸이고, Z<sup>a</sup>는 CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이다.

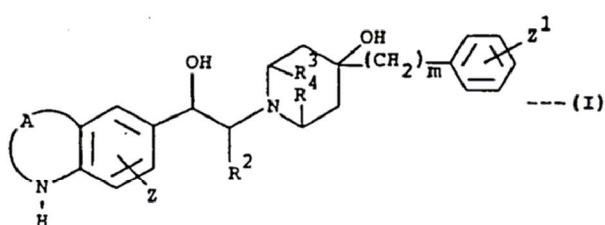
또한, 벤즈옥사졸리논의 아미노케톤 및 아미노 알콜 유도체, 및 그의 아드레날린성 및 항고혈압성 특성이 문헌[European Journal of Medicinal Chemistry, 25, 361-368(1990)](C.A. 113:191213f)에 개시되어 있다.

본원에 사용된 명명법은 일반적으로 문헌[Rigaudy et al., IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Edition, Pergamon Press, New York]의 명명법이다. 2-(1H, 3H)-인돌론을 다르게는 옥스인돌로서 명명한다.

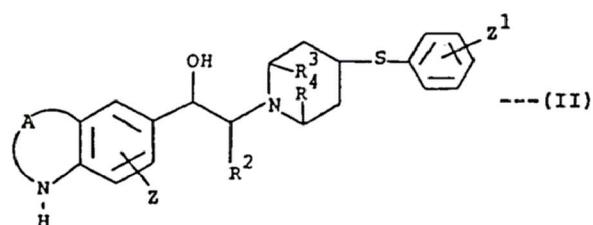
#### [발명의 요약]

본 발명은 하기 일반식(I), (II) 및 (III)의 라세미 또는 광학 활성 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염에 관한 것이다.

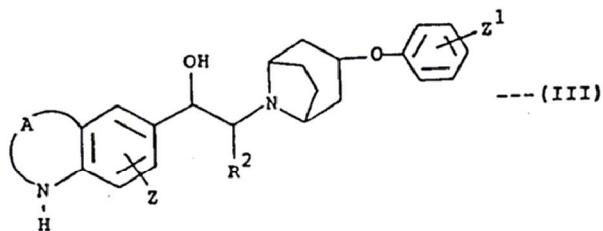
### 화학식 3



### 화학식 4

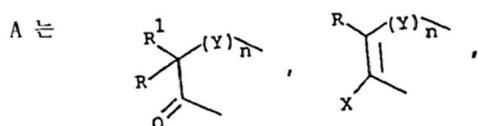


## 화학식 5

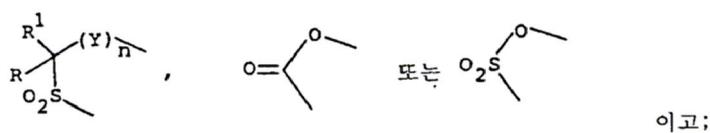


상기 식들에서,

## 화학식 6



## 화학식 7



n은 0 또는 1이고;

m은 0 또는 1내지 6의 정수이고;

R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 별도로 각각 수소이거나, 또는 함께 결합하여 에틸렌을 형성하고;

X는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시 또는 [(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시]카보닐이고;

Y는 CH<sub>2</sub> 또는 산소이고;

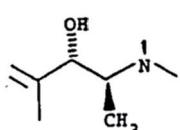
Z 및 Z<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, 플루오로, 클로로 또는 브로모이고;

단, A가

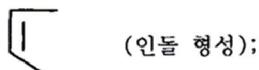
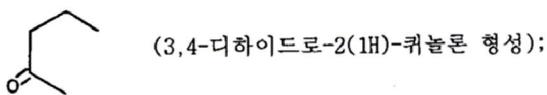
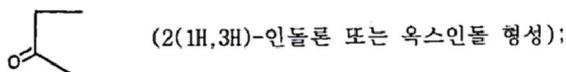
이고, Y가 CH<sub>2</sub>이고 n이 10이고, R이 수소일 때 R<sup>1</sup>은 수소가 아니다.

본 발명의 바람직한 화합물은 일반적으로 R<sup>2</sup>가 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 메틸이고, 1-하이드록시프로필 측쇄에, 하기와 같이 도시된 (1S\*, 2S\*) 또는 (1R\*, 2R\*)로서 특정되는 상대 입체화학을 갖는 화합물이다:

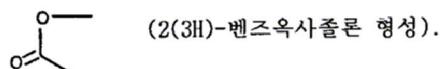
## 화학식 8



바람직한 A는 일반적으로 하기와 같다:

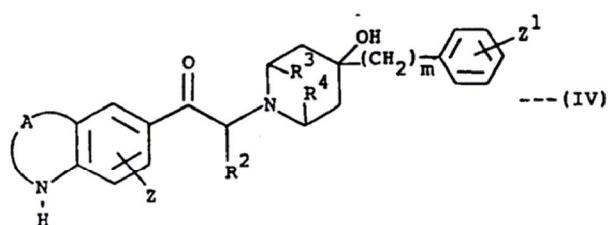


및

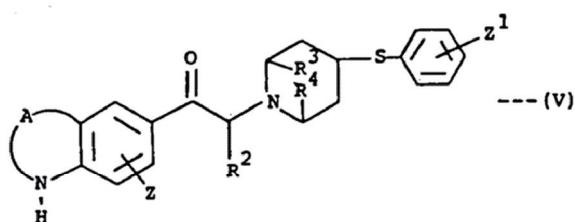


본 발명은 또한 하기 일반식(IV), (V) 및 (VI)의 중간체 화합물에 관한 것이다:

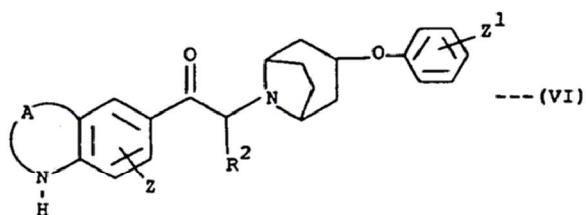
### 화학식 9



### 화학식 10



### 화학식 11



상기 식들에서, 변수 그룹들은 상기 정의한 바와 같다.

본 발명은 또한 일반식(I), (II) 또는 (III)의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 일반식(I), (II) 또는 (III)의 화합물을 사용하여 발작, 외상성 두뇌 손상 또는 CNS 퇴행성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

약학적으로 허용가능한 산 부가염이란 표현은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 니트레이트, 황산 수소, 인산 이수소, 메실레이트, 말리에이트 및 숙시네이트와 같은 염들을 포함하며, 이들로 제한되지는 않다. 이러한 염들은 화합물 (I), (II) 또는 (III)의 유리 염기 형태를 적합한 산과, 대개는 1몰 당량으로 용매 중에서 반응시킴으로써 제조하는 것이 편리하다.

직접 침전되지 않는 염들은 일반적으로 용매의 농축 및/또는 비-용매의 첨가에 의해 단리시킨다.

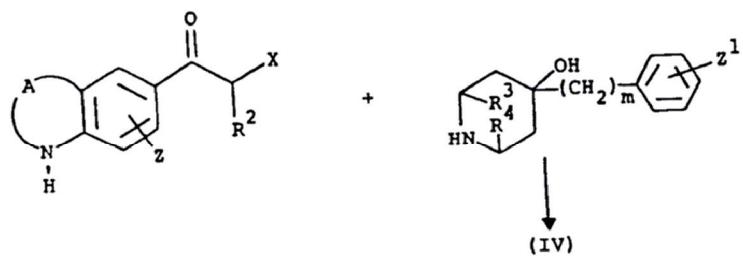
1-알칸올인 일반식(I)내지 (VI)의 화합물들은 분자의 중심에 비대칭 C-1탄소를 갖는 반면, ROI 수소 이외의 것인 화합물들은 상기 알칸올의 C-2탄소에서 제2의 비대칭 중심을 가짐을 알게될 것이다. 유사하게, ROI 수소 이외의 것인 1-알카논인(IV)내지 (VI)의 화합물들은 C-2비대칭 탄소를 갖는다. 그러므로, 상기 화합물을 동일하지만 반대 회전의 평면 편광을 나타내는 광학 이성체들로 분리시킬 수 있음은 유기화학분야의 숙련가들에게는 자명할 것이다. 예를들면, 이러한 호합물은 모두 하기 예시한 바와 같이, 광학 활성산으로 그들의 디아스테로오머성 부가염을 분별 결정시킴으로써 분리시킬 수 있다. 알콜은 또한 크로마토그래피, 또는 하기 예시한 바와같이, 활성화된 형태의 광학 활성산 또는 광학 화성 이소시아네이트와의 반응에 의해 유도된 에스테르 또는 우레탄의 분별 결정에 의해 분리될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물들의 라세미 형태로 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.

#### [발명의 상세한 설명]

상기 정의한 일반식(I), (II) 및 (III)의 본 발명의 화합물들은 쉽게 제조된다.

케톤 전구체는 일반적으로 적합하게 치환된 2-할로, 2-알칸설포닐록시-또는 2-아릴설포닐룰시-1-알카논을 적합하게 치환된 피페리딘 유도체로 친핵 치환시킴으로써, 예를들면 하기와 같이 제조한다:

#### 반응식 1



상기 식에서, X는 전형적으로 클로로, 브로모, 메실록시 또는 토실록시이다.

상기 반응은 일반적으로 전형적인 친핵성 치환 조건하에서 수행된다. 두개의 반응물들이 거의 동등한 유효성을 갖는 경우, 거의 물당량에 가깝게 사용할 수 있으며; 하나를 보다 쉽게 수득할 수 있다. 상기 이분자 반응을 보다 단시간내에 종료시키기 위해서 하나를 과량으로 사용하는 것이 대개 바람직하다. 반응은 일반적으로 적어도 1몰 당량의 염기, 쉽게 수득할 수 있는 경우 피페리딘 유도체자체, 그러나 보다 대개는 적어도 친핵성 피페리딘에 상당하는 염기 강도인 3급아민의 존재하에, 에탄올과 같은 반응 불활성 용매 중에서 수행한다. 경우에 따라, 반응을 1몰당량이하 또는 그 이상의 요오다이드 염(예:NaI, KI)을 가하여 촉진시킨다. 온도는 중요하지 않지만, 일반적으로 반응을 보다 단시간내에 종료시키고, 과도한(undue)분해가 일어날 정도로 높지는 않게 약간 승온에서 수행한다. 50내지 120°C 범위의 온도가 일반적으로 만족스럽다. 편리하게는, 반응 혼합물의 환류 온도이다.

선행 단락 및 그밖에 본원에 사용된 바와같이, 반응불활성 용매란 표현은 출발물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 서로 반응하지 않아 목적하는 생성물의 수율에 불리한 영향을 미치지 않는 임의의 용매를 지칭한다.

생성된 케톤 중간체를 일반적으로 약 15내지 45°C 범위의 온도에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 양성자성 용매중에서 대개는 과량의 NaBH<sub>4</sub>를 사용하여 통상적인 환원에 의해 상응하는 알콜로 전환시키는 것이 편리하다.

본 발명의 화합물의 합성에 출발물질 및 시약은 문헌의 방법에 따라 상업적으로, 또는 하기 제조실시예에 예시된 방법에 의해 쉽게 수득할 수 있다.

일반식(I), (II) 및 (III)의 본 발명 화합물은 그들의 국소빈혈 치료 활성 및 흥분성 아미노산 수용체 차단 능력을 기본으로 하며, 동시에 혈압강하 작용이 일반적으로 저하되었거나 거의 없는 선택적인 신경보호 활성을 갖는다. 본 발명 화합물의 국소빈혈 치료 활성은 상기 인용한 문헌[Gotti et al. 및 Carter et al.]에 이미 상세하게 개시된 하나 이상의 방법 또는 유사한 방법에 따라 측정한다. 본 발명의 화합물의 흥분성 아미노산 수용체를 차단하는 활성은 하기 방법에 따라 신생아 래트 소뇌에서 cGMP의 N-메틸-D-아스파르트산-유발원(NMDA)상승을 차단하는 그의 능력에 의해 입증된다. 8내지 14일된 위스타(Wistar)래트 10마리로부터 소뇌를 신속하게 절제하고 4°C에서 크렙스/중탄산염 완충액(pH7.4)에 넣고 이어서 McIlvain조직 초퍼(The Nickle Laboratory Engineering Co., Gomshall, Surrey, England)를 사용하여 0.5mm x 0.5mm 단편으로 절단한다. 생성된 소뇌 조각을 95:5의 O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>로 계속 평형화시키면서 37°C에서 100mL의 크렙스/중탄산염 완충액에 넣는다. 소뇌 조각들을 90분간 완충액을 3회 교환하면서 상기와 같은 방식으로 배양시킨다. 이어서 완충액을 경사 분리시키고, 조직을 원심분리시키고(1분, 3200rpm), 상기 조직을 크렙스/중탄산염 완충액 20mL에 재현탁시킨다. 이어서 250μL분액(적합하게 2mg)

을 회수하고 1.5mℓ의 미세원심분리 투브에 넣는다. 상기 투브에 원료액으로 부터의 연구중인 화합물 10μl를 가한 다음, 10분 배양시킨후에, NMDA 2.5mM용액 10μl를 가하여 반응을 개시시킨다. 최종 NMDA농도는 100μl이다. 대조용은 NMDA를 가하지 않는다. 투브를 전탕수욕중에서 37℃에서 1분간 배양시키고, 이어서 50mM 트리스-C1, 5mM EDTA용액 750μl를 가하여 반응을 정지시킨다. 투브를 즉시 비등 수욕에 5분간 초음파 처리한다. 10μl를 회수하고 단백질을 로우리[Lowry, Anal. Biochem. 100:201-220(1979)]법으로 측정한다. 이어서 투브를 원심분리시키고(5분, 10,000xg), 상등액 100μl를 회수하고 공급자의 방법에 따라 뉴잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear, 매사추세츠주 보스톤)cGMP RIA 분석을 사용하여 환상GMP(cGMP)의 수준을 분석한다. 데이터를 단백질 mg당 생성된 cGMP의 피코몰로서 기록한다. 바람직하지 못한 혈압 강하 활성을 또한 공지된 방법, 예를들면 상기 인용된 문헌[Carron et al.]의 방법에 따라 측정한다.

이러한 선택적인 신경보호성 국소빈혈 치료 및 흥분성 아미노산 차단 활성을 발작, 외상성 두뇌 손상 및 CNS퇴행성 질환, 예를들어 알쓰하이머병, 알쓰하이머유형의 노인성 치매, 파킨스병 및 헌팅تون병의 치료에 있어서 동반되는 과도한 혈압강하 없이 본 발명 화합물을 귀중한 유용성을 반영한다. 신경보호량의 일반식(I),(II) 또는 (III)의 화합물을 사용하는 상기 질병들의 전신 치료에서, 투여량은 전형적으로 투여경로와 무관하게, 단일 또는 분할 용량으로 약 0.02내지 10mg/kg/일(전형적인 50kg의 인간에서 1내지 500mg/일)이다. 물론, 정확한 화합물 및 개별적인 질병의 정확한 성질에 따라서, 주치의가 상기 범위 이외의 투여량을 처방할수도 있다. 일반적으로 경구 투여가 바람직하다. 그러나, 환자가 삼킬수 없거나, 또는 경구 흡수부가 손상된 경우, 바람직한 투여경로는 비경구(근육내, 정맥내) 또는 국소투여일 수 있다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 비히클 또는 희석제와 함께, 적어도 하나의 일반식(I), (II) 또는 (III)의 화합물을 포함하는 약학 조성물 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 일반적으로 바람직한 투여 방식에 적합하게 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제를 사용하여 통상적인 방법으로 제형화된다: 경구 투여를 위해서, 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 혼탁제, 과립, 분말등의 형태; 비경구 투여를 위해서, 주사용 액제 또는 혼탁제등의 형태; 국소 투여를 위해서, 액제, 로션, 연고, 고약등의 형태.

본 발명은 하기 실시예들로 예시되나, 본 발명이 이들로 제한되는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

##### [5-2-(4-벤질-4-하이드록시피페리디노)프로피오닐]-2(1H,3H)-인돌론]

5-(2-클로로프로피오닐)-2(1H,3H)-인돌론(2.5g, 11.2밀리몰), 4-하이드록시-4-벤질피페리딘(2.1g, 11.2밀리몰) 및 트리에틸아민(1.56mℓ, 11.2밀리몰)을 에탄올중에서 합하고 밤새 혼합시킨다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고 상들을 분리시킨다.

수성층으로 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산 칼슘상에서 건조시키고 농축시킨다. 조 생성물을, 먼저 미반응된 5-(2-클로로프로피오닐)-2-(1H,3H)-인돌론을 1:1에틸 아세테이트:헥산으로 용출시키면서 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피시킨다. 에틸 아세테이트로 계속 용출시켜 담갈색 포움(foam)으로서 생성물 3.6g을 수득한다. 에틸 아세테이트/헥산으로 부터 재결정시켜 정제된 표제 생성물 1.23g을 수득한다. 상기 칼럼으로 부터의 덜 순수한 분획 및 상기 재결정으로 부터의 모액을 1:1 및 이어서 3:1의 에틸 아세테이트:헥산으로 상기와 같이 재크로마토그래피시킨다. 생성물 분획들을 에테르/헥산으로 연마(trituration)시켜 총수율 1.43g(34%)에 대해 생성물 0.2g을 더수득한다:

융점 188-192°C;

NMR 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J=8 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.31-7.13 (m, 5H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 4.03 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 3H), 2.46 (변형된 t, 1H), 1.75-1.40 (m, 4H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40%.

실측치: C, 72.68; H, 6.77; N, 7.28%.

#### [실시예 2]

##### [5-[2S<sup>\*</sup>-(4-벤질-4-하이드록시피페리디노)-1S<sup>\*</sup>-하이드록시프로필]-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 1의 생성물(0.75g, 1.98밀리몰)을 고온 에탄올 50mℓ에 용해시키고 냉각시킨다. 용액을 1내지 2분에 걸쳐 에탄올(50mℓ)중의 봉수소와 나트륨(0.113g, 2.98밀리몰)의 슬러리에 25mℓ의 에탄올 린스와 함께 가한다. 혼합물을 밤새 교반한다. 물(2mℓ)을 가하고 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 에틸아세테이트와 물 사이에 분배시킨다. 소량의 디티오나이트를 모든 수성 세척물에 가하여 생성물의 공기 산화를 방지해야한다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산 칼슘상에서 건조시키고 백색 고체로 농축시킨다. 상기 물질을 에탄올로부터 재결정시켜 생성물 0.24g을 수득한다. 모액을 실리카겔상에서 에틸 아세테이트로 용출시키면서 플래시 크로마토그래피시켜 총수율 0.43g(57%)에 대해 생성물 0.19g을 더 수득

한다; 융점 228 내지 229°C.

**NMR 7.66 (br s, 1H),  
7.31-7.10 (m, 7H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1H), 4.17 (d, J=10  
Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.84 (dt, J=2.5, 11 Hz, 1H),  
2.76 (s, 2H), 2.65-2.40 (m, 4H), 1.86-1.50 (m, 5H),  
1.15 (s, 1H), 0.76 (d, J=6.5 Hz, 3H).**

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 72.61; H, 7.42; N, 7.36%.

실측치: C, 73.04; H, 7.50; N, 7.35%.

[실시예 3]

[5-[2S<sup>\*</sup>-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1S<sup>\*</sup>-하이드록시프로필]-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 4-하이드록시-4-페닐피페리딘을 총수율 38%이상의 표제 생성물로 전환시킨다. 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고 에틸 아세테이트로 연마시킨다; 융점 216 내지 218°C; NMR7.51(d, J=9 Hz, 3H—본 신호에서는 NH양성자를 갖는다),

7.36 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.24 (dt, J=1.2, 7.5 Hz, 2H),  
7.17 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8 Hz, 1H),  
4.22 (d, J=10 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.08 (dt, J=2, 11  
Hz, 1H), 2.7-2.48 (m, 5H), 2.24-1.98 (m, 2H), 1.83-1.70  
(br d, 2H), 1.49 (s, 1H), 0.82 (d, J=7 Hz, 3H).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 72.11; H, 7.15; N, 7.64%.

실측치: C, 72.23; H, 7.30; N, 7.30%.

[실시예 4]

[5-[2S<sup>\*</sup>-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1S<sup>\*</sup>-하이드록시프로필]-3-메틸-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 5-(2-클로로프로피오닐)-3-메틸-2(1H,3H)-인돌론 및 4-하이드록시-4-페닐피페리딘을 24% 수율로 표제 생성물로 전환시킨다; 융점 219 내지 220°C(에틸 아세테이트로 부터).

[실시예 5]

[5-[2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-프로피오닐-1-(p-톨루엔설포닐)인돌]

5-(2-브로모프로피오닐)-1-(p-톨루엔설포닐)인돌(1.67g, 3.37 밀리몰, 83%순도)을 고온 에탄올(100mℓ)에 용해시키고, 4-하이드록시-4-페닐피페리딘(0.6g, 3.39밀리몰)및 트리에틸아민(0.94mℓ, 6.74밀리몰)을 가한다. 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응물을 냉각시키고 실리카겔상에 직접 농축시키고 플래시 크로마토그래피시킨다. 1:3 에틸 아세테이트:헥산으로 용출시켜 비-브롬화된 케톤 0.1g를 회수한다. 1:1 에틸 아세테이트:헥산으로 계속 용출시켜 투명한 오렌지색 고체로서 표제 생성물 1.47g(87%)을 수득한다.

**NMR 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, J=9 Hz, 1H), 8.00  
(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (d,  
J=3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H),  
7.24-7.21 (m, 4H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7  
Hz, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.32 (s,  
3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.77-1.66  
(m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3H). IR  
1679, 1605, 1375, 1289, 1260, 1169, 1126, 994.**

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>)에 대한 FAB HRMS 계산치:503.2006.

관측 m/e:503.2023.

[실시예 6]

[5-[2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-프로피오닐]-인돌]

실시예 5의 생성물(1.3g, 2.75밀리몰)을 메탄올(50mℓ)에 용해시키고 수산화칼륨(0.324g, 5.79밀리몰)을 한 번에 가한다. 혼합물을 6시간 환류시키고, 이어서 냉각시키고 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨다. 상들을 분리시키고 수성총을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기총을 염수로 세척하고, 황산 칼슘상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 1:1 에틸 아세테이트:헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피시켜 투명한 고체로서 표제 생성물

0.719g(75%)을 수득한다. 용점 60내지 70°C.

**NMR** 8.52 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.00 (dd, J=1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.35-7.21 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.30 (q, J=6.5 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 3H), 2.66 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H). IR(CHCl<sub>3</sub>) 3470, 2924, 1673, 1613, 1412, 1348, 1323, 1276, 1224, 1115.

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(MH<sup>+</sup>)에 대한 FAB HRMS 계산치:349.1918.

관측m/e:349.1930.

[실시예 7]

[5-[2S-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1S\*-하이드록시프로필]-인돌]

실시예 6의 생성물을 실시예 2의 방법에 따라 환원시킨다. 표제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 및 에탄올 부터 재결정시킨후에 솜털같은 백색 고체로서 15% 수율로 수득한다; 용점 220.5-221°C.

**NMR** 8.16 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.5 Hz, 3H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.39 (d, J=10 Hz, 1H), 3.08 (dt, J=2, 11.5 Hz, 1H), 2.90~2.62 (m, 4H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 0.82 (d, J=6.5 Hz, 3H). IR(CHCl<sub>3</sub>) 3475, 2922, 1731, 1376, 1250, 1201, 1038.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석:

계산치:C,75.40; H, 7.48; N,7.99%.

실측치:C,74.99; H, 7.47; N, 7.91%.

[실시예 8]

[5-[2-(4-벤질-4-하이드록시피페리디노)-아세틸]-2(1H,3H)-인돌론]

아세토니트릴(200mℓ)중의 5-(클로로아세틸)-2(1H,3H)-인돌론(2.05g, 9.78밀리몰), 4-하이드록시-4-벤질피페리딘(1.87g, 9.78밀리몰), 탄산 칼륨(2.97g, 21.49밀리몰)및 요오드화 칼륨(0.08g, 0.48밀리몰)혼합물을 밤새 환원시킨다. 반응물을 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과시킨다. 여액을 농축시켜 오렌지색 포옹을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트로 요출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피시킨다. 결과적으로 유질의 항색 고체 생성물 0.79g을 수득한다.

**NMR** 9.41 (br s, 1H), 7.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.28-7.14 (m, 5H), 6.90 (d, J=8 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.43 (t, J=10.5 Hz, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.50 (br d, J=12 Hz, 2H), 1.36 (br s, 1H). IR(KBr) 2920, 2815, 1710, 1685, 1615, 1240, 1115.

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(MH<sup>+</sup>)에 대한 FAB HRMS 계산치:365.1867.

관측m/e:365.1883.

[실시예 9]

[5-[2-(4-벤질-4-하이이드록시피페리디노)-1-하이드록시에틸]-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 2의 방법에 따라 선행 실시예 8의 생성물을 환원시킨다. 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하고 에틸 아세테이트로 부터 재결정시켜 갈색을 띤 고체로서 표제 생성물을 18%수율로 수득한다; 용점

168.5–169.5°C.

NMR 8.40 (br s, 1H),  
 7.35–7.17 (m, 7H), 6.80 (d, J=8 Hz, 1H), 4.66 (dd,  
 J=3.5, 10 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.89 (br d, J=11 Hz,  
 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68–2.33 (m, 6H), 1.83–1.67 (m,  
 2H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.27 (br s, 1H). IR(KBr) 3420,  
 3170, 2945, 2820, 1705, 1625, 1490, 1320, 1115, 830,  
 707.

$C_{22}H_{27}N_2O_3(MH^+)$ 에 대한 FAB HRMS 계산치: 367.2023.

관측 m/e: 367.2061.

[실시 예 10]

[5-[2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1-하이드록시에틸]-2(1H,3H)-인돌론]

실시 예 8 및 2의 방법에 의해 4-하이드록시-4-페닐피페리딘을 플래시 크로마토그래피시키고 염화 메틸렌/에테르로 부터 반복하여 재결정시킨 후에 5% 수율로 표제 생성물로 전환시킨다; 융점 192–194°C.

IR(KBr) 3410, 3180, 2930, 2825, 1715, 1490, 705.

$C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 69.79; H, 6.97; N, 7.75%.

실측치: C, 69.77; H, 6.52; N, 7.60%.

[실시 예 11]

[6-[2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1-하이드록시에틸]-2(3H)-벤즈옥사졸론]

실시 예 8 및 2의 방법에 의해 6-(2-클로로아세틸)-2(1H)-벤즈옥사졸론 및 4-하이드록시-4-페닐피페리딘을 에탄올/에테르로 부터 재결정시킨 후에 25% 수율로 표제 생성물로 전환시킨다; 융점 175–177°C.

NMR {. 매단을 -d<sub>4</sub>) 7.51 (dd, J=1.5, 8.5  
 Hz, 2H), 7.35–7.29 (m, 3H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.05 (d,  
 J=8 Hz, 1H), 4.94–4.90 (m, 1H--becomes dd J=3, 8.5 Hz  
 D<sub>2</sub>O로 세척), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.80–2.57 (m, 4H),  
 2.19 (dq, J=4.5, 13 Hz, 2H), 1.74 (br d, J=14.5 Hz,  
 2H}. IR(KBr) 3320, 3115, 2920, 2830, 1785, 1750.

[실시 예 12]

[6-[2S-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1S-하이드록시프로필]-3,4-디하이드로-2H(1H)-퀴놀론]

실시 예 1 및 2의 방법에 따라, 5-(2-클로로프로피오닐)-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀론 및 4-하이드록시-4-페닐피페리딘을 플래시 크로마토그래피시키고 에틸 아세테이트로 재결정시킨 후에 백색 고체로서 28% 수율로 표제 생성물로 전환시킨다; 융점 218–219°C.

NMR 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.5  
 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.28 (t, NMR 등 매 퍼이크에  
 의해 부분적으로 익명함 , J=7 Hz, 1H), 7.20 (s,  
 1H), 7.14 (d, J=8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8 Hz, 1H), 5.27  
 (br s, 1H), 4.22 (d, J=10 Hz, 1H), 3.09 (t, J=11 Hz,  
 1H), 2.96 (t, J=7 Hz, 2H), 2.73–2.58 (m, 6H), 2.32–2.05  
 (m, 2H), 1.86 (br d, J=14 Hz, 2H), 1.57 (s, 1H), 0.84  
 (d, J=6.5 Hz, 3H).

$C_{23}H_{28}N_2O_3$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 72.60; H, 7.42; N, 7.36%.

실측치: C, 72.16; H, 7.34; N, 7.29%.

[실시 예 13]

[5-[2S-(4-클로로페닐티오)-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-8-일]-1S-하이드록시프로필]-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 3-(4-클로로페닐티오)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄을 상응하는  $1R^*$ ,  $2S^*$ -이성체와 1:1 혼합물로서 7% 수율로 에테르 연마된 표제 생성물로 전환시킨다; 융점  $146\text{--}158^\circ\text{C}$ .

[실시예 14]

[6-[ $2S^*$ -(3-페닐키오-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-8-일)- $1S^*$ -하이드록시프로필]-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 6-(2-클로로프로피오닐)-3,4-디하이드로-2-(1H)-퀴놀론 및 3-페닐티오-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄을 15% 수율로 표제 생성물로 전환시킨다; 융점  $144\text{--}145^\circ\text{C}$ (에틸 아세테이트로 부터).

[실시예 15]

[5-클로로-6-[ $2R^*$ -(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)- $1S^*$ -하이드록시프로필]-2(3H)-벤즈옥사졸론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 5-클로로-6-(2-클로로프로피오닐)-2-(1H)-벤즈옥사졸론 및 4-하이드록시-4-페닐피페리딘을 79% 수율로 표제 생성물로 전환시킨다; 융점  $198\text{--}199^\circ\text{C}$ (에탄올로 부터).

[실시예 16]

[5-[ $2S^*$ -(3-하이드록시)-3-페닐-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-8-일)- $1S^*$ -하이드록시프로필]-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 3-하이드록시-3-페닐-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄을 표제 생성물로 전환시킨다.

[실시예 17]

[5-[ $2S^*$ -3-벤질-(3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-8-일)- $1S^*$ -하이드록시프로필]-2(1H,3H)-인돌론]

실시예 1 및 2의 방법에 의해서, 3-벤질-3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄을 표제 생성물로 전환시킨다.

[실시예 18]

[5-[ $2S^*$ -(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)- $1S^*$ -하이드록시프로필]-2(1H,3H)-인돌론의 광학적 분리]

[방법 A]

(+)장뇌 셀폰산(232mg, 1밀리몰)과 실시예 3의 표제 생성물(366mg, 1밀리몰)의 혼합물을 에탄올 25mL 중에서 교반한다. 등명한(clear)균질 용액을 염침전이 시작되기 전에 거의 수득한다. 주변 온도에서 밤새 정치시킨후에, 염을 모으고, 에탄올로 세정하고 질소 스트림하에서 건조시킨다. 이와같이 수득된 분홍색 염 460mg를 에탄올로 부터 4회 재결정시킨다. 생성물은 중량이 260mg이고 융점  $241$  내지  $242.5^\circ\text{C}$  및  $[\alpha]_{\text{D}} = +19.0^\circ\text{C}$  ( $c=0.295$ , 에탄올)을 가지며, 이는 단지 부분적으로 분리되었음을 시사한다.

[방법 B]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25mL) 및 DMF(1mL)의 혼합물에 실시예 3의 표제 생성물(0.366g, 1밀리몰), 디사이클로헥실 카보디이미드(0.226g, 1.1밀리몰), 1-하이드록시 벤조트리아졸(0.148g, 1.1밀리몰), 4-디메틸아미노피리딘(0.134g, 1.1밀리몰), 및 N-3-급-부틸록시카보닐-L-알라닌(0.189g, 1밀리몰)을 가한다. 혼합물을 밤새 질소 대기하에서 교반한다. 균질한 용액을 에틸 아세테이트(25mL)로 희석하고, 셀라이트(TM)를 통해 여과하여 디사이클로헥실우레아를 제거한다. 여액을 농축시키고 에틸 아세테이트(150mL)에 용해흡수시킨다. 두번째 여과로 훨씬 더 많은 우레아 부산물을 제거한다. 여액을 수성 중탄산염, 물, 1N수성 LiCl 및 염수로 세척한다. 유기상을 황산 칼슘상에서 건조시키고 유질 포움으로 농축시킨다. 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트/헥산으로 채움, 50x 100mm(2x4인치))시켜 75%에틸 아세테이트/헥산으로 용출시 첫번째로 알라닌 부가물의 거의 순수한 디아스테레오머 0.1g를 수득한다. 상기에 이어서 디아스테레오머의 혼합물을 0.2g 및 최종적으로 다른 디아스테레오머가 부분적으로 농축된 샘플 0.1g를 수득한다. 상기 0.2g 샘플을 동일한 방식으로 재크로마토그래피시켜 추가로 첫번째 순수한 디아스테레오머 0.06g를 수득한다. 합한 0.16g 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 부터 재결정시켜 백색 고체로서 부가물 0.094g를 수득한다; 융점  $189\text{--}190^\circ\text{C}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

7.61 (br s, 1H-- $\text{D}_2\text{O}$ 로 세척), 7.48 (dd,  $J=1.5, 8$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.34-7.18 (m, 3H), 6.83 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 5.19 (br d,  $J=7$  Hz, 1H), 4.37 (br t,  $J=7$  Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.84-2.52 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.52 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.78 (d,  $J=7$  Hz, 3H).  $[\alpha]_{\text{D}} = +69.5^\circ$ ,  $c=0.295$

(메탄올)

$C_{30}H_{39}N_3O_6$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82%.

실측치: C, 66.92; H, 7.46; N, 7.80%.

상기 3급-부틸록시카보닐-알라닌 부가물(0.047g, 0.087밀리몰)을 나트륨 메톡사이드(메탄올 20mℓ에 용해된 Na 0.15g)0.32N 용액 9mℓ에 용해시킨다. 혼합물을 2시간 교반시키고 용매를 진공하에 주변 온도에서 제거한다. 잔사를 에틸아세테이트에 용해흡수시키고 수성 중탄산염 및 염수로 추출한다. 유기상을 황산 칼슘상에서 건조시키고 농축시킨다. 조 생성물을 실리카겔(1x2인치) 상에서 플래시 크로마토그래피시킨다. 퀼럼을 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 플러쉬시킨후에, 완전히 분리된 텍스트로순환 생성물을 에틸 아세테이트로 용출시킨다; 0.011g(34%).  $[\alpha]_D=+45.3^\circ$ ,  $c=0.19$ (메탄올).

커플링 반응에 카보닐 디이미다졸을 사용한 것 이외는 유사한 방식으로 N-3급-부틸록시카보닐-D-알라닌으로부터 상대(opposite)에난티오머를 제조한다. 카보닐 디이미다졸(0.42g, 2밀리몰)을 염화 메틸렌(80mℓ)중의 N-3급-부틸록시카보닐-D-알라닌(0.76g, 2밀리몰)의 교반된 용액에 한번에 모두 가한다. 혼합물을 1시간 교반한다; 이어서 실시예 3의 표제 생성물(0.366g, 1밀리몰)을 한번에 모두 가하고 반응물을 밤새 교반한다. 혼합물을 염화 메틸렌으로 희석하고 수성 중탄산염으로 추출한다. 유기상을 건조시키고, 농축시키고 실리카겔(2x7인치)상에서 플래시 크로마토그래피시킨다. 25% 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 50%에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 목적하는 디아스테리오머 0.13g를 수득하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정시켜 정제된 물질 0.077g를 수득한다; 융점 187-188°C.  $[\alpha]_D=-64.1^\circ$ ,  $c=0.17$ (메탄올). 이것을 상기와 같이 메탄올성 나트륨 메톡사이드로 가수분해시켜 85%수율로 표제 생성물을 수득한다;  $[\alpha]_D=-40.5^\circ$ ,  $c=0.21$ (메탄올). 상기 플래시 크로마토그래피의 용출을 계속 실시하여 첫번째 생성물로 오염된 다른 디아스테리오머를 수득한다.

[실시예 19]

[7-플루오로-5-[2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-프로피오닐]-2-(1H,3H)-인돌론]

무수 디메틸포름아미드중의 7-플루오로-5-(2-클로로프로피오닐)-2(1H,3H)-인돌론(1.0g, 4.14밀리몰), 4-하이드록시-4-페닐피페리딘(0.74g, 4.17밀리몰)및 트리에틸아민(1.2mℓ, 8.6밀리몰)의 혼합물을 3시간동안 70 내지 90°C로 가열한다. 혼합물을 1N수성 LiCl에 놓고 2회 분취량의 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기상을 1N HCl, 물 및 염수로 세척한다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 적색을 띤 고체 1.6g으로 농축시킨다. 조 생성물을 실리카겔상에서 플래시 크로마토그래피(50x 100mm(2x4인치), 50% 에틸 아세테이트/헥산 용출제)에 의해 정제하여 목적하는 생성물 0.58g을 수득한다. 상기 생성물을 아세토니트릴/에테르로 부터 재결정에 의해 추가로 정제시켜 담황색 고체 0.2g을 수득한다; 융점 197-199.5°C.

NMR ( $DMSO-d_6$ ) 11.25 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.28 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.25 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.88-2.63 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.88 (dt,  $J=12.2$ , 4.3 Hz, 1H), 1.77-1.49 (m, 3H), 1.16 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H).

모액을 재크로마토그래피시켜 총수율 0.35g(22%)에 대해 0.15g의 생성물을 더 수득한다.  $C_{22}H_{23}FN_2O_3$ 에 대한 원소분석:

계산치:C, 69.09; H, 6.06; N, 7.32%.

실측치:C, 68.36; H, 5.85; N, 7.31%.

[실시예 20]

7-플루오로-5-[ $2S^*$ -(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)- $1S^*$ -하이드록시프로필]-2-(1H,3H)-인돌론]

붕수소화 나트륨(0.033g, 0.872밀리몰)을 무수 에탄올(3mℓ)에 용해시키고 상기 반응으로 부터의 캐톤 생성물(0.3g, 0.78밀리몰)을 고체로서 한번에 가한다.

반응물을 에탄올 10mℓ로 더 희석한다. 혼합물을 질소하에서 2시간동안 교반한다. 과량의 수소화물을 물로 급냉시키고 혼합물을 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨다. 상들을 분리시키고 유기층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 투명한 고체로 농축시킨다. 상기 물질을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피시킨다(1x4인치). 50% 에틸 아세테이트/헥산에 이어서 100% 에틸 아세테이트로 용출시켜 백색 고체 0.2g을 수득한다. 아세토니트릴 에틸 아세테이토니트릴/에틸 아세테이트로 부터 재결정에 의해 추가로 정제시켜 백색 분말로서 생성물 0.1g(33%)을 수득한다; 융점

225–227°C.

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.83 (br s, 1H), 7.54 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.26 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.97 (t,  $J=10.6$  Hz, 1H), 2.62–2.56 (m, 4H), 2.12–1.92 (m, 2H), 1.63 (br d,  $J=12.9$  Hz, 2H), 0.74 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 68.73; H, 6.55; N, 7.29%.

실측치: C, 58.53; H, 6.31; N, 7.13%

[실시예 21–29]

선행 실시예들의 방법에 의해, 하기 추가의 화합물을 제조한다(최종 단계의 수율, 용점 및 단리된 용매를 나타낸다).

21. 6-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>(4-하이드록시-4-(4-메틸페닐)-피페리디노)프로필]-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀론; 4%; 용점 250°C 이상(에탄올).

22. 6-클로로-5-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)프로필]-2(1H,3H)-인돌론; 1.7%; 용점 200–203°C(에테르).

23. 5-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>-(3-페닐티오-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-8-일)프로필]-2(1H,3H)-인돌론; 12%; 용점 159–160°C(에틸 아세테이트/아세토니트릴).

24. 5-[1R<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>-(3-페닐티오-8-아자비사이클로[3.2.1]-옥트-8-일)프로필]-2(1H,3H)-인돌론; 7%; 용점 211–212°C(에틸 아세테이트/아세토니트릴).

25. 7-플루오로-5-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)프로필]-2(1H,3H)-인돌론; 33%; 용점 225–227°C(에틸 아세테이트/아세토니트릴).

26. 4-클로로-5-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)프로필]-2(1H,3H)-인돌론; 31%; 용점 231–233°C(에탄올/에테르).

27. 4-클로로-5-[1R<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)프로필]-2(1H,3H)-인돌론; 14%; 용점 213.5–218°C(에탄올/에테르).

28. 5-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-프로필]-7-메틸-2(1H,3H)-인돌론; 14%; 용점 227.5–230°C(에탄올/디메틸설폭사이드).

29. 5-[1S<sup>+</sup>-하이드록시-2S<sup>+</sup>-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-프로필]-4-메틸-2(1H,3H)-인돌론; 22%; 용점 241–242°C(에탄올/디메틸설폽사이드).

[제조실시예 1]

[5-시아노-1-(p-톨루엔설포닐)인돌]

수소화 나트륨(8.4g, 210밀리몰)을 헥산으로 2회 세척하고 이어서 테트라하이드로푸란(500mL)에 혼탁시킨다. 테트라하이드로푸란(200mL)중의 5-시아노인돌(20g, 140밀리몰)을 적가한다. 생성된 혼합물을 주변

온도에서 1시간동안 교반하고 이어서 테트라하이드로푸란(200mℓ)중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드(26.7g, 140밀리몰)를 가한다. 반응물을 3시간 더 교반한 다음 물을 가한다. 상들을 분리시키고 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산 칼슘상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 에테르로부터 재결정시켜 표제 생성물 29.97g(72%)을 수득한다; 융점 129-131°C.

NMR 8.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1 Hz, 1H), 7.75 (d, J=9 Hz, 2H), 7.67 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.68 (d, J=3.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). IR(CHCl<sub>3</sub> 용액) 2225, 1597, 1453, 1380, 1289, 1266, 1169, 1138, 1123, 1089 (쇼울더), 990.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>)에 대한 FAB HRMS 계산치: 297.0669.

관측m/e: 297.0685.

#### [제조실시예 2]

##### [5-프로피오닐-1-(p-톨루엔설포닐)인돌]

선행 제조실시예 1의 생성물(11.4g, 40밀리몰)을 무수 툴루엔(760mℓ)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 무수 툴루엔 40mℓ중의 에틸마그네슘 브로마이드(14mℓ, 42밀리몰, 3M)를 적가한다. 혼합물을 24시간동안 58°C로 가온시키고 냉각시키고, 0.5시간 교반하면서 물(60mℓ)및 1N HCl(60mℓ)로 급냉시킨다. 상들을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산 칼슘상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 부터 재결정시켜 황색 고체로서 표제 생성물 6.8g(64%)을 수득한다; 융점 162-164°C.

NMR 8.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.02 (q, J=7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (t, J=7 Hz, 3H).

#### [제조실시예 3]

##### [5-(2-브로모프로피오닐)-1-(p-톨루엔설포닐)인돌]

제조실시예 2의 생성물(2.0g, 6.12밀리몰)을 클로로포름(60mℓ)에 용해시키고 에틸 아세테이트(60mℓ)중의 브롬화 제 2구리(2.1g, 9.4밀리몰)현탁액에 적가한다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응물을 냉각시키고 셀라이트 패드에 여과시키고 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산으로 부터 재결정시켜 갈색 고체로서 표제 생성물 1.70g(69%)을 수득한다. 이것은 NMR분석에 의해 생성물과 출발물질의 83/17혼합물인 것으로 나타나고, 추가의 정제없이 커플링 반응에 사용된다. 생성물의 NMR신호:

8.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.04-7.91 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.62 (d, J=4 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.73 (d, J=4 Hz, 1H), 5.31 (q, J=6.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (d, J=6.5 Hz, 3H).

#### [제조실시예 4]

##### [0-메탄설포닐트로핀]

트로핀(14.2g, 100밀리몰)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(210mℓ)에 용해시키고 트리에틸아민(23mℓ, 160밀리몰)을 가한다. 메탄설포닐 클로라이드(9.3mℓ, 120밀리몰)를 고속으로 적가하여 염화 메틸렌 용액을 서서히 환류시킨다. 혼합물을 1시간 더 교반하고; 이어서 0.5몰의 냉 수산화 나트륨, 물 및 염수로 추출하고, 상 분리 여과자로 여과 시켜 건조시키고 농축시켜 황색 고체로서 표제 생성물 13.8g(65%)을 수득한다.

NMR 4.88 (t, J=5 Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 6H).

#### [제조실시예 5]

##### [3-페닐티오-8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄]

NaH(오일중의 60%; 2.77g, 69밀리몰)를 헥산(3X)으로 세척하고 이어서 테트라하이드로푸란(300mℓ)중에 혼탁시킨다. 테트라하이드로푸란(25mℓ)중의 디오페놀(6.5mℓ, 63밀리몰)을 5분에 걸쳐 적가한다. 수소 발색과 함께 형성된 유백색의 혼탁액을 10분 교반하고 이어서 0-메탄-설포닐트로핀(13.8g, 테트라하이드로푸란 25mℓ 중의 63밀리몰)을 한번에 가한다. 혼합물을 밤새 환류시키고, 냉각시키고 에테르 세척하면서 규조토를 통해 여과시킨다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고 냉 1M NaOH, 물 및 염수로 세척하고,

$\text{CaSO}_4$ 로 건조시키고 농축시켜 황색 고체로서 표제 생성물 11.48g(78%)을 수득한다.

#### NMR 7.50-

7.18 (m, 5H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H),  
 2.25 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H),  
 1.60-1.51 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  134.8, 132.3, 128.8, 126.9,  
 61.16, 39.21, 38.38, 37.72, 26.42.

동일한 방법에 의해, 4-클로로티오페놀을 3-(4-클로로페닐티오)-8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄으로 전환시킨다.

#### [제조실시예 6]

##### [3-페닐티오-8-(2,2,2-트리클로로에톡시카보닐)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄]

제조실시예 5의 표제 생성물(11.48g, 49.3밀리몰) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.75g, 5.4밀리몰)를 벤젠(200mℓ)과 혼합하고 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포메이트(7.5mℓ, 54.4밀리몰)를 신속하게 가한다. 반응물을 2시간 환류시키고, 냉각시키고, 여과하고 농축시킨다. 오렌지색 유질 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 이어서 염수로 세척하고,  $\text{CaSO}_4$ 로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(헥산 및 이어서 5%에틸 아세테이트/헥산 용출)로 정제시켜 선행 반응으로부터 첫번째 미반응된 티오페놀 및 황색 오일로서 표제 생성물(13g, 67%)을 수득한다; NMR 7.42-7.23(m, 5H), 4.72(ABq,  $J=12\text{Hz}$ , 2H), 4.35-4.30(m, 4H), 2.73(칠중선,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 2.05-1.68(m, 6H). 오일을 헥산으로 연마시켜 고형화시킨다; 융점 83-84.5°C; 분석치 C, 48.47, K 4.58, N 3.49; 계산치 C 48.68, H 4.60, N 3.55.

동일한 방법에 의해, 제조실시예 5의 4-클로로 유사체를 3-(4-클로로페닐티오)-8-(2,2,2-트리클로로에톡시카보닐)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄으로 전환시킨다.

#### [제조실시예 7]

##### [3-페닐티오-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄]

제조실시예 6의 표제 생성물(13.0g, 33밀리몰)을 아세트산(400mℓ)에 용해시키고 아연 가루(11g, 168밀리몰)를 가한다. 혼합물을 100°C로 밤새 가열하고, 이어서 농축시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 와 포화  $\text{NaHCO}_3$  사이에 분배시킨다. 생성된 에멀션을 규조토를 통해 여과에 의해 등명화시킨다. 상들을 분리시키고 유기층을 상분리 여과지를 통해 건조시키고 농축시켜 정치시 고형화되는 황색 오일로서 표제 생성물 6.1g(84%)을 수득한다; NMR 7.38-7.36(m, 2H), 7.29-7.20(m, 3H), 3.52(s, 2H), 3.36(칠중선,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 1.94-1.54(m, 8H).  $^{13}\text{C-NMR}$  134.0, 132.43, 128.83, 127.06, 54.93, 40.81, 39.01, 29.98.

동일한 방법에 의해, 제조실시예 6의 4-클로로 유사체를 3-(4-클로로페닐티오)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄으로 전환시킨다.

#### [제조실시예 8]

##### [8-(2,2,2-트리클로로에톡시카보닐)-3-에도-하이드록시-3-엑소-페닐-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄]

8-(2,2,2-트리클로로에톡시카보닐)-8-아자비사이클로-[3.2.1]옥탄-3-온(5.0g, 16.6g밀리몰)을 에테르(450mℓ)에 용해시키고 페닐마그네슘 브로마이드(7.2mℓ, 21.6밀리몰, 에테르중의 3M)를 교반하면서 5분에 걸쳐 적가한다. 형성된 백색 침전물과 혼합물을 30분간 교반한다. 포화된 염화 암모늄을 가하고 혼합물을 농축시킨다. 잔사를 염화 메틸렌에 용해흡수시키고 염수로 추출한다. 유기상을 상 분리 여과지를 통해 더 건조시키고 농후한 황색 오일(5.94g, 94%)로서 표제 생성물을 수득한다. 이물질을 다음 반응에서 추가의 정제없이 사용한다.

페닐마그네슘 브로마이드 대신에 벤질마그네슘 브로마이드를 사용하여 유사한 방식으로 균질한 3-엑소-벤질 유도체를 제조한다.

#### [제조실시예 9]

##### [3-엔도-하이드록시-3-엑소-페닐-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄]

제조실시예 8의 전체 표제 생성물을 테트라하이드로푸란(100mℓ)에 용해시키고 아연가루(45g, 688밀리몰) 및 1M수성 인산 일칼륨(45mℓ) 혼합물에 가한다.

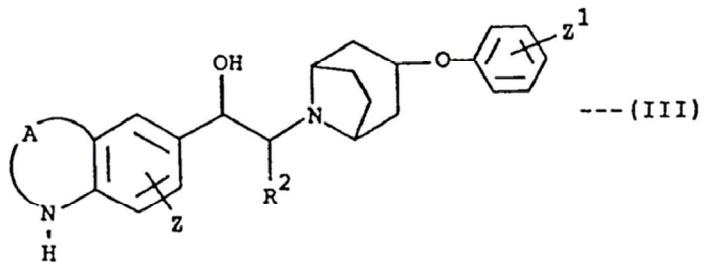
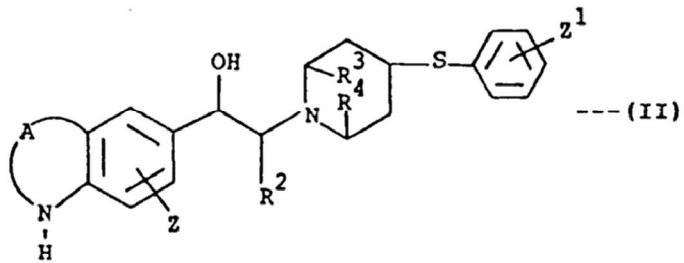
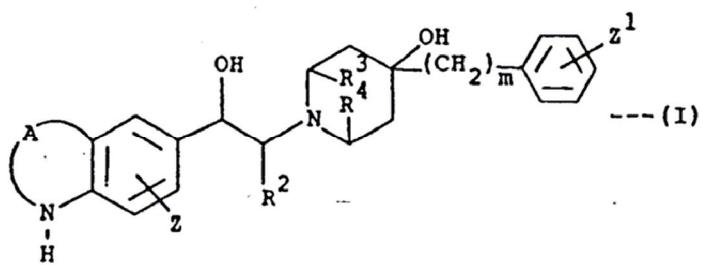
혼합물을 3일간 교반한다. 이어서 물(100mℓ)을 가하고 pH를 고체 탄산 나트륨을 가하여 약 10으로 조절한다. 혼합물을 셀라이트(TM)를 통해 여과하고 농축시켜 백색 고체로 표제 생성물 1.85g(58%)를 수득한다. 이 생성물은 브릿지헤드 양성자에 대한 NMR 스펙트럼의 통합에 의해 목적하는 생성물( $\delta$  3.6)과 그의 3-엔도 페닐 이성체( $\delta$  3.85)의 92:8 혼합물인 것으로 나타난다. 커플링된 생성물의 분리가 용이하므로 상기 혼합물을 커플링 반응에서와 같이 사용한다.  $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )델타: 150.42, 128.15, 126.57, 124.52, 73.33, 54.45, 46.62, 29.29. 부 이성체는  $\delta$  54.92, 50.99, 30.33, 30.16에서 지방족  $^{13}\text{C}$ 신호를 나타낸다.

균질한 3-엑소-벤질 유도체를 유사한 방식으로 제조한다.

#### (57) 청구의 범위

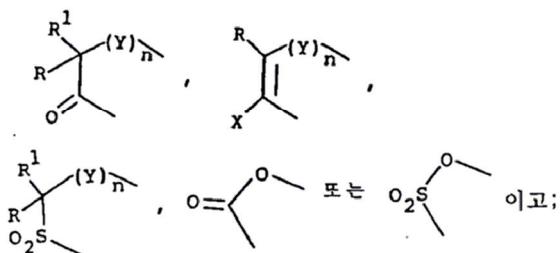
## 청구항 1

하기 일반식(I),(II)또는(III)의 라세미 또는 광학 활성 화합물, 또는 그의 양학적으로 허용가능한 산부가염:



상기식에서,

A 는



n은 0 또는 1이고; m은 0 또는 1 내지 6의 정수이고; R, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 별도로 각각 수소이거나, 또는 함께 결합하여 에틸렌을 형성하고; X는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시 또는 [(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시]카보닐이고; Y는 CH<sub>2</sub> 또는 산소이고; Z는 Z<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, 플루오로, 클로로 또는 브로모이고;

단, A가

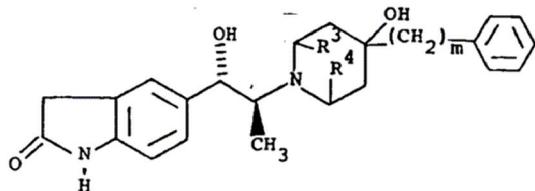
이고, Y가 CH<sub>2</sub>이고, n이 1이고, R이 수소일 때 R<sup>1</sup>은 수소가 아니다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 일반식(I)에서, m이 0 또는 1이고, Z 및 Z<sup>1</sup>이 각각 수소이고, R<sup>2</sup>가 수소 또는 메틸인 화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서,  $R^2$ 가 메틸이고, 하기의 상대 입체화학식을 갖는 화합물:

**청구항 4**

제3항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 별도로 각각 수소인 화합물.

**청구항 5**

제4항에 있어서,  $m$ 이 0인 광학 활성 화합물.

**청구항 6**

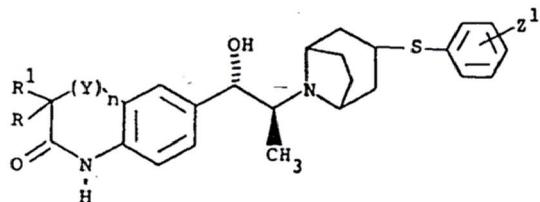
제3항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 함께 결합하여 에틸렌을 형성하는 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 일반식(I)에서, Z가 수소이고,  $Z^1$ 이 수소 또는 클로로이고,  $R^2$ 가 메틸인 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 하기의 상대 입체화학식을 갖는 화합물:



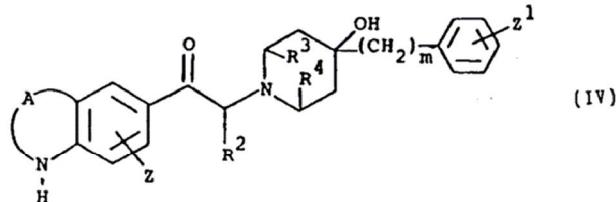
상기식에서, R 및  $R^1$ 은 각각 수소이고, Y는  $CH_2$ 이다.

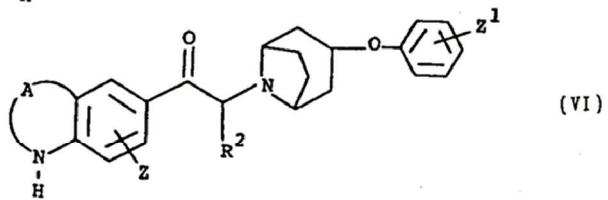
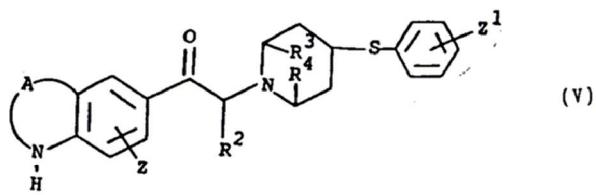
**청구항 9**

제1항에 있어서, 일반식(III)에서,  $m$ 이 0또는 1이고, Z및  $Z^1$ 이 각각 수소 또는 메틸인 화합물.

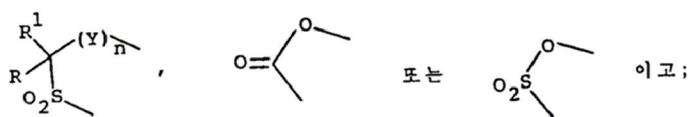
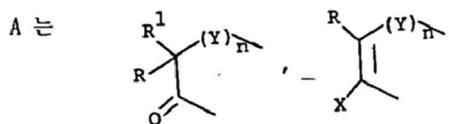
**청구항 10**

하기 일반식(IV), (V)또는 (VI)의 화합물:





상기식에서,



$n$ 은 0 또는 1이고;  $m$ 은 0 또는 1내지 60인 정수이고;  $R$ ,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 ( $C_1-C_3$ )알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 별도로 각각 수소이거나, 또는 함께 결합하여 에틸렌을 형성하고;  $X$ 는 수소, ( $C_1-C_3$ )알콕시 또는 [ $(C_1-C_3)$ 알콕시] 카보닐이고;  $Y$ 는  $CH_2$  또는 산소이고;  $Z$  및  $Z^1$ 은 각각 독립적이고 수소, ( $C_1-C_3$ )알킬, ( $C_1-C_3$ )알콕시, 플루오로, 클로로 또는 브로모이고;

단, A가 이고, Y가  $CH_2$ 이고,  $n$ 이 10이고,  $R$ 이 수소일 때  $R^1$ 은 수소가 아니다.