(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07D 401/06

(45) 공고일자 2005년01월29일
(11) 등록번호 10-0468552
(24) 등록일자 2005년01월19일

(21) 출원번호 10-1999-7005495
(22) 출원일자 1999년06월18일
번역문 제출일자 1999년06월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/021586
(86) 국제출원출원일자 1997년11월21일
(65) 공개번호 10-2000-0057667
(43) 공개일자 2000년09월25일
(87) 국제공개번호 WO 1998/27085
(87) 국제공개일자 1998년06월25일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 가나,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장
08/794,157 1996년12월19일 미국(US)
08/971,891 1997년11월17일 미국(US)

(73) 특허권자
아벤티스 파마슈티칼스 인크.
미국 08807-0800 뉴저지주 브릿지워터 피.오.박스 6800 루트 202-206

(72) 발명자
벌크홀더, 티모씨, 피.
미국 46032 인디애나주 카멜 스프링밀 폰즈 써클 13904

메이나드, 조지, 디.
미국 06413 코넥티커트주 클린톤 글렌우드 로드 27

커들랙즈, 엘리자베쓰, 엠.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 토마스 로드 24

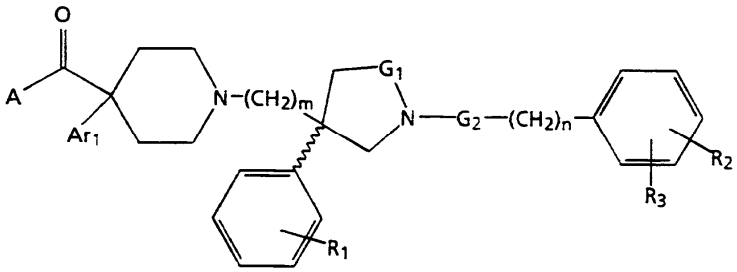
(74) 대리인
주성민
김영

심사관 : 김희진

(54) 카르복시 치환된 신규 시클릭 카르복스아미드 유도체

요약

<화학식 1>



본 발명은 화학식 1의 카르복시 치환된 신규 시클릭 카르복스아미드 유도체, 및 입체 이성질체 및 그의 제약적으로 허용되는 염 및 타키키닌 수용체 길항제로서 이들의 용도에 관한 것이다. 이러한 길항제는 천식, 기침 및 기관지염 등의 타키키닌으로 매개된 질병 및 본 명세서에 개시된 질환의 치료에 유용하다.

색인어

타키키닌, 시클릭 카르복스아미드, 천식, 기침, 기관지염

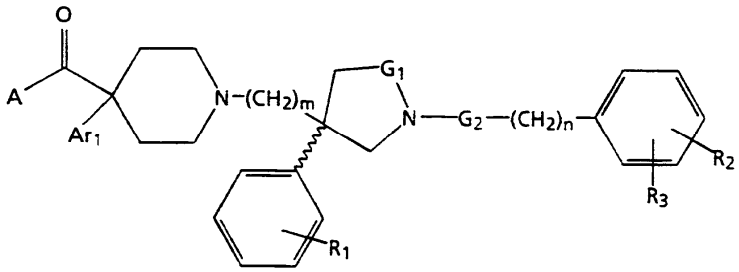
명세서

본 발명은 카르복시 치환된 신규 시클릭 카르복스아미드 유도체 (본 명세서에서는 화학식 1의 화합물이라고도 칭함), 그의 입체 이성질체, 및 이들의 제약적으로 허용되는 염 및 티키키닌 수용체 길항제로서의 용도에 관한 것이다. 이러한 길항제는 타키키닌으로 매개된 질병 및 천식, 기침 및 기관지염 등을 포함하는 본 명세서에 개시된 질환의 치료에 유용하다.

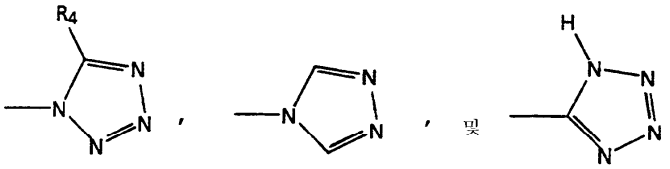
발명의 요약

본 발명은 화학식 1의 카르복시 치환된 신규 시클릭 카르복스아미드 유도체 및 그의 입체 이성질체, 및 이들의 제약적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 1

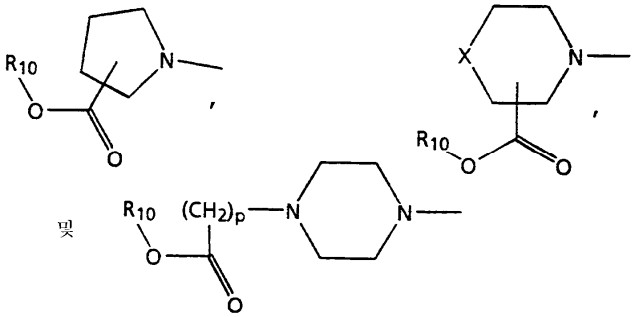


상기 식에서,
G_1은 CH_2 또는 C(O)이고,
G_2는 CH_2 또는 C(O)이고,
m은 2 또는 3이고,
n은 0 또는 1이고,
R_1은 수소, 할로겐, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,
R_2는 수소, 할로겐, 시아노, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,
R_3은 수소이거나, 또는

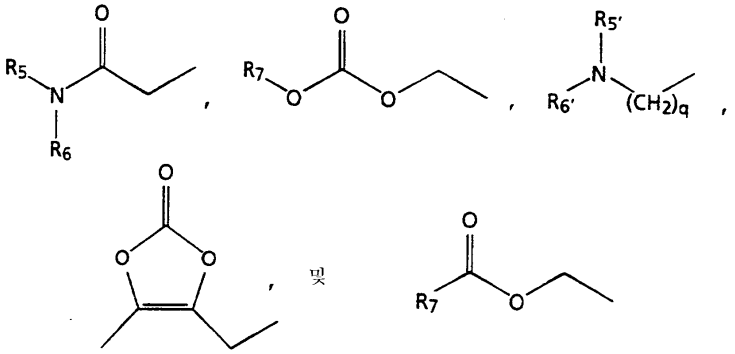


(여기서, R_4는 수소, C_1-C_4 알킬 및 -CF_3로 구성되는 군으로부터 선택된 것임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이고,
Ar_1은

(여기서, R_8은 수소, 할로겐, -CF_3, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부 터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고, R_9는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이고,
A는

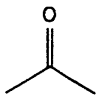


[여기서, p는 1, 2, 3 또는 4이고,
X는 -O-, -$S(O)_k$- (k는 0, 1 또는 2임) 또는 -CH_2-이고,
R_{10}은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는

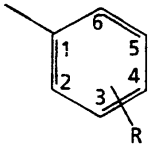


(여기서, q는 2 또는 3이고, R_5는 C_1-C_4 알킬 또는 -$(CH_2)_2$OH이고, R_6은 C_1-C_4 알킬, -$(CH_2)_2$OH 또는 -$(CH_2)_2$N$(CH_3)_2$이고, $R_{5'}$는 C_1-C_4 알킬이고, $R_{6'}$은 C_1-C_4 알킬이고, R_7은 C_1-C_6 알킬임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼임]로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이되,
G_1이 -C(O)-인 경우, G_2는 -CH_2-이고,
G_2가 -C(O)-인 경우, G_1은 -CH_2-이다.
당업계의 숙련자들에게 인식되는 바와 같이, 화학식 1의 화합물은 입체 이성질체로서 존재한다. 본 출원에서 화학식 1의 화합물들 중 하나에 대한 모든 언급은 특정 입체 이성질체 또는 입체 이성질체들의 혼합물을 망라하는 의미이다. 필요한 경우, 화학식 1로 대표되는 화합물 및 그의 중간체의 입체 화학적 구조를 나타내기 위하여 화합물에 (+)- 및 (-)- 또는 칸-인골드-프레로그 (Cahn-Ingold-Prelog) 표시인 (R)- 및 (S)-를 표시한다. 또한, 본 발명의 카르복시 치환된 신규 시클릭 카르복스아미드 유도체가 3,3-이치환된 피롤리딘의 3-위치에서 비대칭이라는 것과 (R)- 또는 (S)-형으로 존재하거나 그의 혼합물일 수 있다는 것이 명확하게 인식된다. 또한 본 발명의 치환된 신규 시클릭 카르복스아미드 유도체들이 시클릭 카르복스아미드의 카르복시 치환기 결합점에서 비대칭일 수 있다는 것과, 결합점에서 비대칭인 경우, 카르복시 치환기가 (R)- 또는 (S)-형이거나 이들의 혼합물일 수 있다는 것도 분명히 인식된다.
특정 입체 이성질체는 거울상 이성질체적으로 순수하거나 거울상 이성질체가 풍부한 출발 물질을 사용하는 입체 특이적 합성에 의해 제조될 수 있다. 출발 물 질 또는 생성물의 특정 입체 이성질체는 키랄 정지상에서의 크로마토그래피법, 효소적 분리법, 또는 이 목적을 위해 사용된 시약에 의해 형성된 부가염의 분별 재결정과 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 회수될 수 있다. 특정 입체 이성질체의 분리 및 회수에 유용한 방법은 당업계에 알려져 있으며

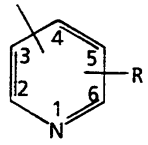
문헌 [Stereochemistry of Organic Compounds , E.L. Eliel and S.H. Wilen, Wiley (1994); Enantiomers, Racemates, and Resolutions , J. Jacques, A. Collet 및 S.H. Wilen, Wiley (1981)]에 기재되어 있다.
당업계의 숙련자들에게 쉽게 이해되는 것처럼, 화학식 1의 일부 화합물들은 토토머로 존재할 수 있다. 본 발명에서 화학식 1의 화합물의 토토머 중 하나에 대한 모든 언급은 모든 토토머 형태 및 그의 혼합물을 망라하는 의미한다.
본 출원에서 사용되는 용어는 다음과 같다.
a) 용어 '할로겐'은 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 말한다.
b) 용어 'C_1-C_6 알킬'은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 탄소 원자수 1 내지 6개의 분지쇄 또는 직쇄 알킬기를 말한다.
c) 용어 'C_1-C_4 알킬'은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸 등과 같은 탄소 원자수 1 내지 4개의 분지쇄 또는 직쇄 알킬기를 말한다.
d) 용어 'C_1-C_6 알콕시'는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 헥속시 등과 같은 탄소 원자수 1 내지 6개의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 말한다.
e) '-C(O)-' 및 '-CO-'는 하기 식의 카르보닐기를 말한다.



f) ' ' 는 입체 화학적 구조가 정해지지 않은 결합을 말한다.
g) ' ' 는 페이지면의 앞쪽으로 돌출된 결합을 말한다.
h) ' ' 는 페이지면의 뒤쪽으로 돌출된 결합을 말한다.
i) 제조예 및 실시예에서 사용된 경우, 하기 용어는 아래에 지시된 의미를 갖는다: 'ng'는 나노그램, 'μg'는 마이크로그램, 'mg'는 밀리그램, 'g'는 그램, 'kg'는 킬로그램, 'nmole' 또는 'nmol'은 나노몰, 'mmol'은 밀리몰, 'mol'은 몰, 'μℓ'은 마이크로리터, 'mℓ'는 밀리리터, 'ℓ'은 리터, 'R_f'는 체류 인자, '°C'는 섭씨 온도, 'bp'는 비점, 'mmHg'는 수은주 (mm)로 나타낸 압력, 'mp'는 융점, 'dec'는 분해, '$[\alpha]^2_D{}^0$'은 20°C에서 1 데시미터 셀에 얻은 나트륨의 D 라인의 특이 회전, 'c'는 g/mℓ 단위의 농도, 'nM'은 나노몰농도, 'μM'은 마이크로몰농도, 'mM'은 밀리몰농도, 'M'은 몰농도, 'psi'는 평방 인치 당 파운드, 'HPLC'는 고성능 액체 크로마토그래피, 'HRMS'는 고해상도 질량 스펙트럼, 'THF'는 테트라히드로푸란, ' 염수'는 포화 염화나트륨 수용액, 'L.O.D.'는 건조 손실량, 'AIBN'은 2,2'-아조비스이소부티로니트릴, 'μCi'는 마이크로큐리, 'i.p.'는 복막내, 'i.v.'는 정맥내, 및 'DPM'은 분 당 붕해도를 말한다.



j)
상기 라디칼은 1-위치에 결합되고 R로 표시되는 치환체(들)이 2, 3, 4, 5 또는 6 위치 중 어느 위치에도 결합될 수 있는 것으로 이해된다.



k)
상기 라디칼은 피리딜 또는 치환된 피리딜을 말하고, 이 라디칼은 2-위치, 3-위치 또는 4-위치 중 어느 위치에나 결합가능하고, 또한 이 라디칼이 2-위치에 결합되었을 때 R로 표시되는 치환체(들)이 3, 4, 5 또는 6 위치 중 어느 위치에도 결합 가능하며, 이 라디칼이 3-위치에 결합되었을 때 R로 표시되는 치환체(들)이 2, 4, 5 또는 6 위치 중 어느 위치에도 결합 가능하고, 이 라디칼이 4-위치에 결합되었을 때 R로 표시되는 치환체(들)이 2, 3, 5 또는 6 위치 중 어느 위치에도 결합 가능한 것으로 이해된다.
l) 용어 '에난티오머적 과량' 또는 'ee'는 하나의 에난티오머 E1이 두 가지 에난티오머 E1 및 E2의 혼합물 중에서 과량으로 존재함을 말하며, 다음과 같다.
{(E1 - E2) ÷ (E1 + E2)} x 100% = ee
m) 용어 '그의 제약적으로 허용되는 염'은 산 부가염 또는 염기 부가염을 말한다.
용어 '제약적으로 허용되는 산 부가염'은 화학식 1로 표시되는 염기성 화합물들의 모든 비독성 유기 또는 무기 산 부가염을 말한다. 적합한 염을 형성하는 무기 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 오르토인산일수소나트륨 및 황산수소칼륨과 같은 산 금속염이 있다. 적합한 염을 형성하는 유기 산의 예로는 모노-, 디- 및 트리카르복실산이 있다. 이러한 산의 예로는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시-벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시-벤조산, p-톨루엔술폰산, 및 벤조술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 및 2-히드록시에탄술폰산과 같은 술폰산이 있다. 이러한 염들은 수화된 형태 또는 실질적인 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 상기 화합물들의 산 부가염은 물 및 각종 친수성 유기 용매 중에 가용성이고, 그의 유리된 염기 형태에 비해 보다 높은 융점을 갖는다.
용어 '제약적으로 허용되는 염기 부가염'은 화학식 1로 대표되는 화합물들의 모든 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염을 말한다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 또는 수산화

바륨과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물; 암모니아, 및 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린과 같은 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민이 있 다. 상기 화합물들과의 모노- 또는 디-염기 염을 형성할 수 있다. 특정 용도를 가지는 구조적으로 관련된 화합물의 임의의 기에 있어서, 화학식 1의 화합물의 최종 용도에 따라 특정한 기들과 형태가 바람직하다.

화학식 1의 바람직한 양태를 아래에 나타내었다.

1) m이 2인 화합물이 바람직하고,

2) n이 0인 화합물이 바람직하고,

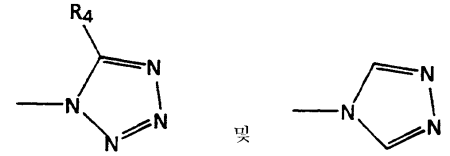
3) G_1 이 $-CH_2-$이고, G_2 가 -C(O)-인 화합물이 바람직하고,

4) m이 2이고, n이 0이고, G_1 이 $-CH_2-$이고 G_2 가 -C(O)-인 화합물이 더욱 바람직하고,

5) R_1 이 3,4-디클로로인 화합물이 바람직하고,

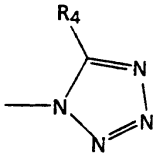
6) R_3 이 수소이고 R_2 가 3,4,5-트리메톡시인 화합물이 바람직하고,

7) R_3 이 수소가 아닌 화합물의 경우, R_3 이 하기 군으로부터 선택된 기인 화합물이 바람직하고,



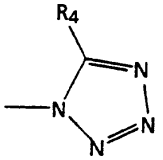
(여기서, R_4 는 앞서 정의된 바와 같음)

8) R_3 이 수소가 아닌 화합물의 경우, R_3 이 아래의 기인 화합물이 더욱 바람 직하고,



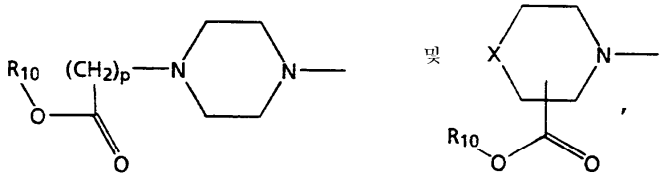
(여기서, R_4 는 앞서 정의된 바와 같음)

9) R_3 이 수소가 아닌 화합물의 경우, R_2 가 2-메톡시이고 R_3 이 5-위치에 있는 아래의 기인 화합물이 더욱 바람직하고,



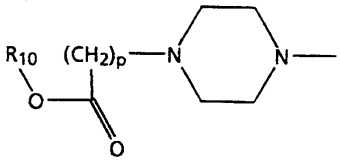
(여기서, R_4 는 앞서 정의된 바와 같음)

10) A가 아래의 군으로부터 선택된 기인 화합물이 바람직하고,



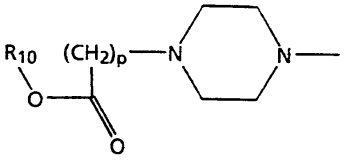
(여기서, R_{10}, p 및 X는 앞서 정의된 바와 같음)

11) A가 아래의 기인 화합물이 더욱 바람직하고,



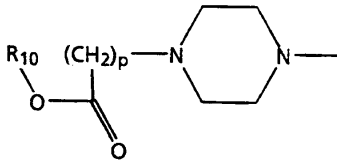
(여기서, R_{10} 및 p는 앞서 정의된 바와 같음)

12) A가 아래의 기인 화합물이 더더욱 바람직하고,



(여기서, p는 1이고 R_{10} 은 수소이거나 C_1-C_6 알킬임)

13) A가 아래의 기인 화합물이 가장 바람직하다.



(여기서, p는 1이고 R $_{10}$ 은 수소이거나 에틸임)

화학식 1의 또 다른 바람직한 양태는 화학식 1의 바람직한 양태 1 내지 13 중 필요로 하는 1개 이상을 선택하거나 본 명세서에 기재된 실시예를 참조로 하여 선택될 수 있다.

본 발명에서 망라되는 화합물들의 예는 아래의 화합물들을 포함한다. 이 예들은 3,3-이치환된 피롤리딘의 3-위치, 및 이용할 수 있을 경우 시클릭 카르복스아미드의 카르복시 치환기의 결합점에서 화합물의 (R)-이성질체 및 (S)-이성질체 모 두와 이들의 혼합물을 포함한다. 이 목록은 단지 대표적인 것을 의미하며 어떤 식으로도 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다.

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-클로로페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-트리플루오로메틸페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-메톡시페닐)피롤리딘;

1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(4-클로로벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(3-(2-프로필옥시)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(3-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시-5-(5-트리플루오로메틸-1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로 페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(3,5-비스-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;

1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-벤조일-3-(3-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)프로필)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-3-(3-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)프로필)-3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르보에톡시메틸 피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-트리아졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카 르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-트리플루오로메틸페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3-메톡시페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(4-클로로벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3-(2-프로필옥시)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(5-트리플루오로메틸-1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,5-비스-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(3-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)프로필)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-3-(3-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)프로필)-3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페 닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((4-카 르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카 르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카 르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

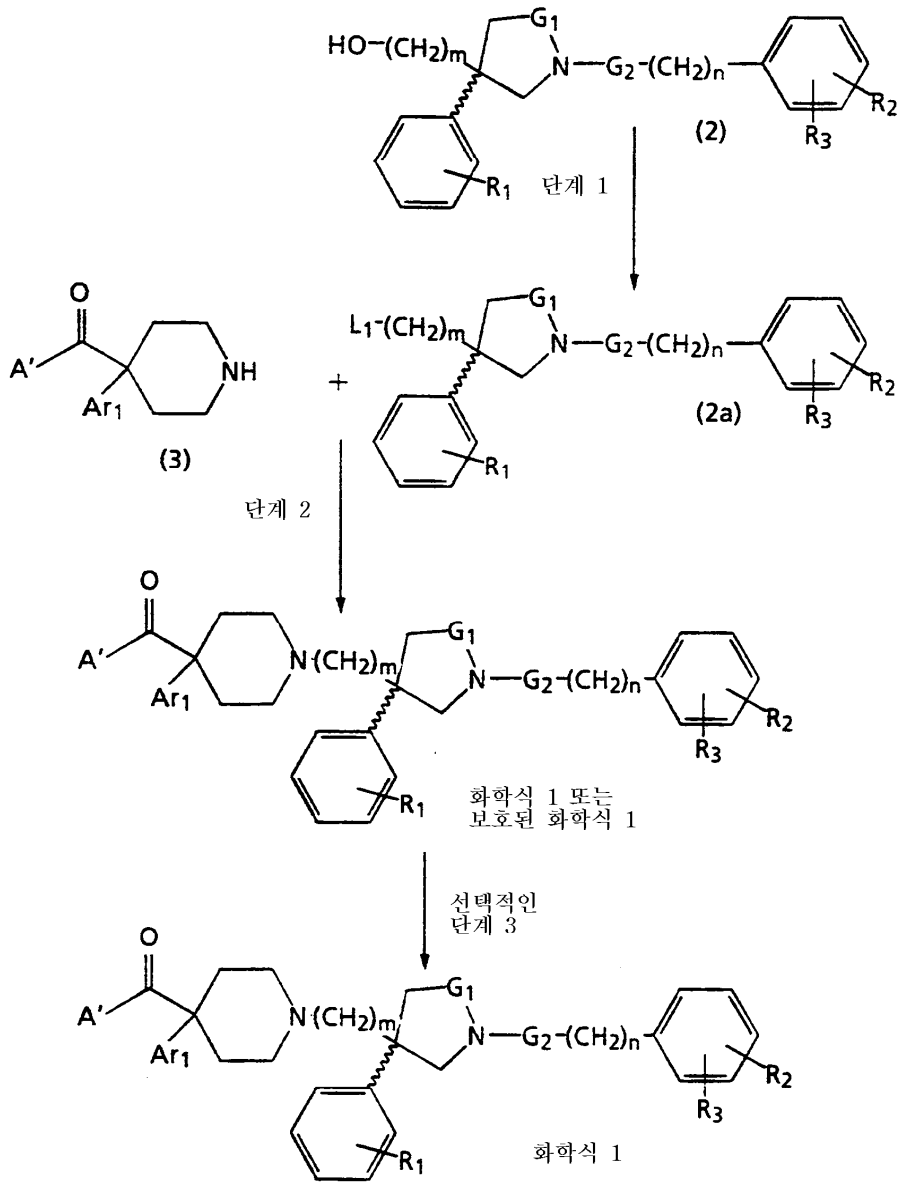
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카 르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카 르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-(3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((3-카 르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-벤조일-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-4-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;

1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘;
1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-(피리드-2-일)-4-((2-카 르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘.

화학식 1의 이들 화합물들을 제조하기 위한 일반적인 합성법을 반응식 A에 나타내었다. 시약 및 출발 물질은 당업계의 숙련자들이 쉽게 입수할 수 있는 것들이다. 반응식 A에서, 모든 치환기들은 다른 표시가 없는 한 앞서 정의된 바와 같다.

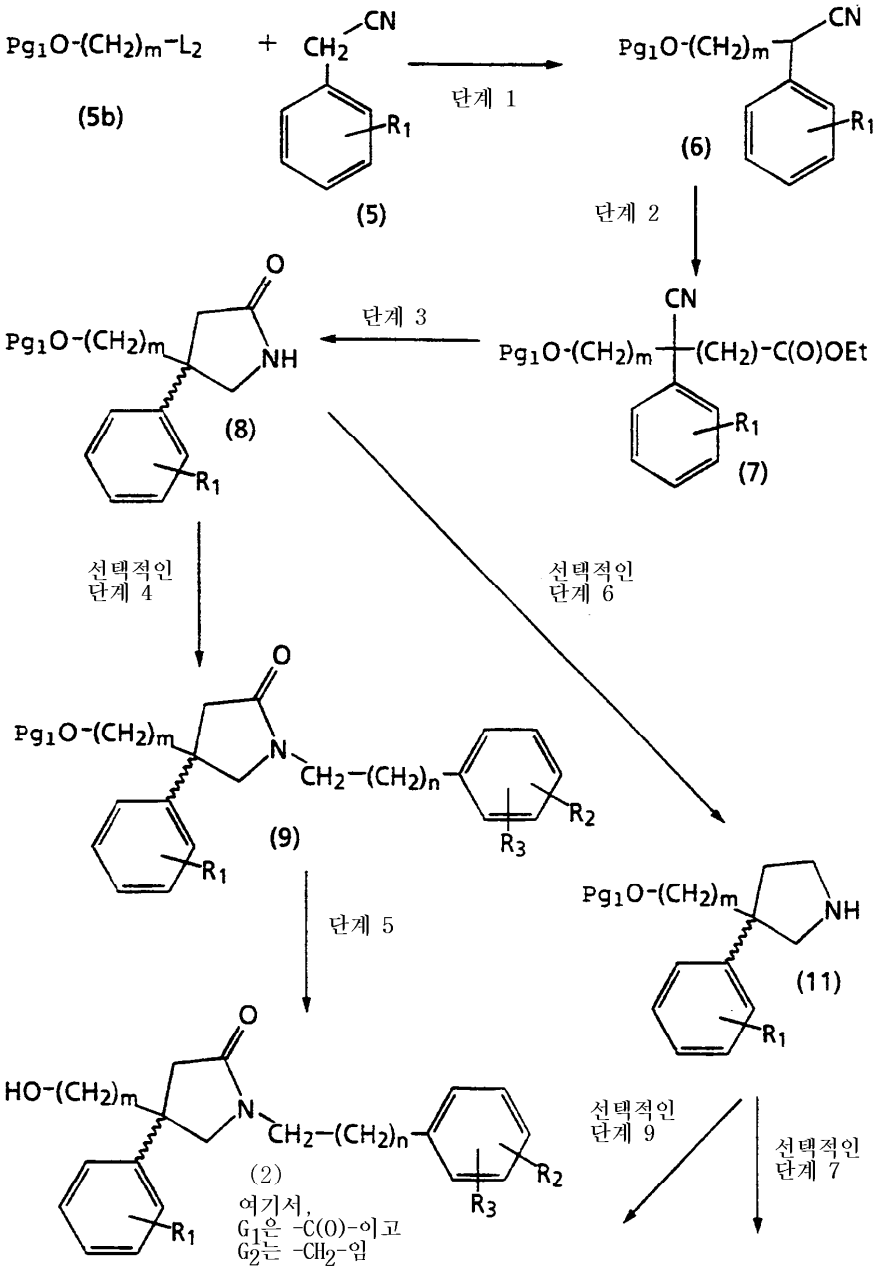
반응식 A



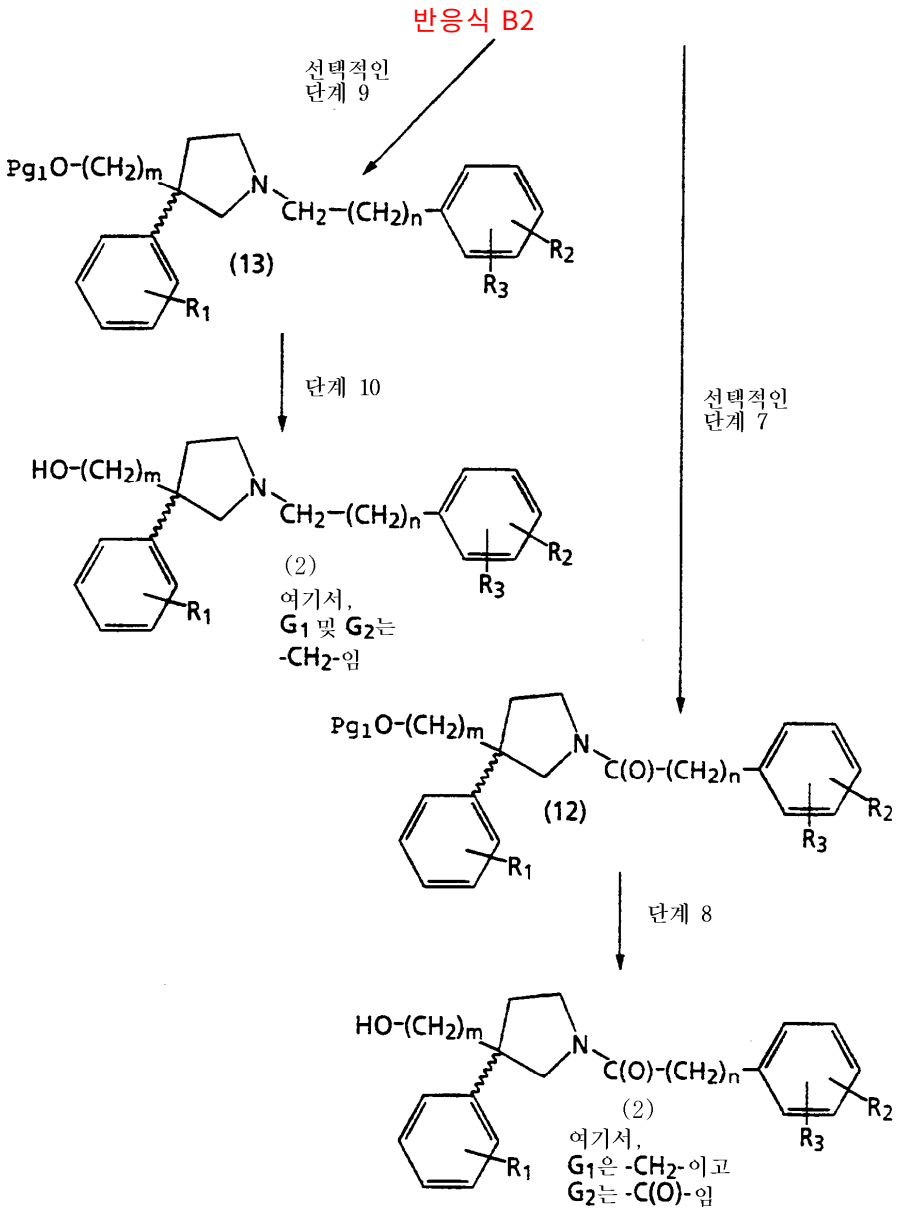
반응식 A의 단계 1에서, 화학식 2의 적절한 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘의 히드록시기는 적절한 이탈기 L_1으로 전환된다. 화학식 2의 적절한 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘은 m, n, G_1, G_2, R_1, R_2 및 R_3이 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 것과 같은 것인 화합물이다. 화학식 2의 적절한 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘은 또한 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 것과 같은 입체 화학적 구조을 가질 수 있다. 화학식 2의 적절한 화합물들은 본 명세서에 기재되고 미국 특허 제5,340,822호 및 동 제5,635,510호, 및 PCT WO 94/26735 및 WO 96/06094에 기재된 바에 따라 제조될 수 있다. 적절한 이탈기 L_1은 화학식 3의 피페리딘으로 대체되어 화학식 1의 화합물 또는 보호된 화학식 1의 화합물을 생성할 수 있는 기이다. 적절한 이탈기 L_1은 클로로, 브로모, 요오도, 메실레이트, 토실레이트 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 메실레이트가 바람직하다. 히드록시기의 클로로, 브로모, 요오도, 메실레이트 및

토실레이트와 같은 이탈기로의 전환은 당업계에 잘 알려져 있다.
예컨대, L_1이 브로모인 화합물은 화학식 2의 적절한 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘을 사브롬화탄소 1.0 내지 1.5 몰당량 및 트리페닐포스핀 1.0 내지 1.75 몰당량과 접촉시켜 형성된다 (문헌 [P. J. Kocienski et al. J. Org. Chem. 42 , 353-355 (1977)]을 참조). 반응은 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 화학식 2의 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘을 사브롬화탄소와 혼합한 다음, 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중의 트리페닐포스핀 용액을 가하여 수행된다. 일반적으로 반응은 -10℃ 내지 실온의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 5분 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크 로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
또한 L_1이 브로모인 화합물들은 화학식 2의 적절한 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘을 약간 과도한 몰량의 트리페닐포스핀 디브로마이드와 접촉시켜 형성될 수도 있다 (문헌 [R. F Borch et al. J. Am. Chem. Soc. 99 , 1612-1619 (1977)]을 참조). 반응은 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 피리딘과 같은 적합한 염기의 존재하에서 수행된다. 일반적으로 반응은 0℃ 내지 50℃에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 5분 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
예컨대 별법으로, L_1이 메실레이트인 화합물들은 화학식 2의 적절한 3-(ω-히드록시알킬)피롤리딘을 메탄술포닐 클로라이드 1 내지 2 몰당량과 접촉시켜 형성된다. 반응은 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 벤젠 및 피리딘과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 피리딘과 같은 적합한 염기의 존재하에서 수행된다. 일반적으로 반응은 -20℃ 내지 50℃에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1시간 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
L_1이 요오도인 화학식 2a의 화합물들은 핀켈쉬타인 (Finkelstein) 반응과 같 은 교환 반응에 의해 L_1이 메실레이트, 클로로 또는 브로모인 화학식 2a의 화합물로부터 제조될 수 있다.
예를 들어, L_1이 메실레이트, 클로로 또는 브로모인 화학식 2a의 화합물들을 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 같은 요오드화 염 1.0 내지 10.0 몰당량과 접촉시킨다. 반응은 아세톤 또는 부탄온과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 일반적으로 반응은 실온 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1시간 내지 24시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 A의 단계 2에서는, 화학식 2a의 적절한 3-(ω-L_1-알킬)피롤리딘을 화학식 3의 적절한 피페리딘 화합물 또는 그의 염과 반응시킨다. 화학식 3의 적절한 피페리딘 화합물은 Ar_1이 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 것이고 A'가 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 A이거나, 보호기를 제거한 후에 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 A로 되거나, 아미드화된 후에 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 A로 되는 화합물이다.
예컨대, 화학식 2a의 적절한 3-(ω-L_1-알킬)피롤리딘은 화학식 3의 적절한 피페리딘 화합물 또는 그의 염과 접촉하여 화학식 1의 화합물이나 보호된 화학식 1의 화합물을 생성한다. 반응은 테트라히드로푸란, 피리딘, 아세토니트릴, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드와 같은 거의 무수 상태인 적합한 용매 중에서 트리에틸아 민, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 적합한 염기 1.0 내지 6.0 몰당량을 사용하여 수행된다. 화학식 3의 적절한 피페리딘의 염을 사용한 경우, 추가로 과도한 몰량의 적합한 염기가 사용된다. 촉매량 (0.1 내지 0.5 몰당량)의 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 같은 요오드화물 염을 가하여 반응을 용이하게 할 수 있다. 반응은 일반적으로 실온 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
별법으로, 반응은 톨루엔/물 혼합물, 에틸 아세테이트/물 혼합물 또는 테트라히드로푸란/물 혼합물과 같은 적합한 혼합 용매에서 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨과 같은 적합한 염기 1.0 내지 6.0 몰당량을 사용하여 수행된다. 이 경우, 화학식 3의 적절한 피페리딘의 염이 사용되면, 추가로 과도한 몰량의 적합한 염기가 사용된다. 촉매량 (0.1 내지 0.5 몰당량)의 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 같은 요오드화물 염을 가하여 반응을 용이하게 할 수 있다. 반응은 일반적으로 실온 내지 혼합 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 150시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 A의 단계 3에서, 보호된 화학식 1의 화합물은 보호기가 제거되어 화학식 1의 화합물을 생성한다. 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene]에 기재된 바와 같이 적합한 보호기를 이용하는 카르복시 보호기의 제거와 같은 보호기 제거 반응은 당업계에 잘 알려져 있다.
또한, 화학식 1의 화합물의 제약적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려진 방법과 기술에 의해 화학식 1의 화합물로부터 용이하게 제조된다.
반응식 B는 반응식 A에서 출발 물질로서 사용된 화학식 2의 알콜을 제조하기 위한 일반 반응식이다. 시약 및 출발 물질은 당업계의 숙련자들이 쉽게 이용할 수 있는 것이다. 반응식 B에서, 다른 표시가 없는 한 모든 치환기들은 앞서 정의된 것과 같다.

반응식 B1


Pg1O-(CH2)m-L2
(5b)
CH2
CN
R1
(5)
단계 1
Pg1O-(CH2)m
(6)
단계 2
(CH2)-C(O)OEt
(7)
단계 3
(8)
NH
선택적인 단계 4
선택적인 단계 6
CH2-(CH2)n
R2
R3
(9)
단계 5
(11)
HO-(CH2)m
(2)
여기서,
G1은 -C(O)-이고
G2는 -CH2-임
선택적인 단계 9
선택적인 단계 7

반응식 B2



반응식 B의 단계 1에서, 화학식 5의 적절한 니트릴은 화학식 5b의 적절하게 보호된 알콜에 의해 알킬화되어 화학식 6의 ω-(보호된 히드록시)알킬니트릴을 생성한다.

화학식 5의 적절한 니트릴은 R_1이 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 것인 기이다. 화학식 5b의 적절하게 보호된 알콜은 m이 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 것이고 이탈기 L_2가 화학식 5의 적절한 니트릴로부터 유도된 음이온에 의해 대체될 수 있는 기인 화합물이다. 적합한 이탈기는 이에 제한되는 것은 아니나 클로로, 브로모, 요오도 및 메실레이트, 바람직하게는 요오도 및 브로모를 포함한다. 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene]에 기재된 것들과 같은 적합한 히드록시 보호기 Pg_1의 선택 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 반응식 B의 단계 1에서는 테트라히드로피란-2-일 및 t-부틸디메틸실릴 보호기를 사용하는 것이 일반적으로 바람직하다.

예컨대, 화학식 5의 적절한 니트릴은 화학식 5b의 적절하게 보호된 알콜 1.0 내지 1.2 몰당량과 접촉된다. 반응은 수소화나트륨, 나트륨 비스-(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 t-부톡시드 또는 리튬 디이소프로필아미드, 바람직하게는 수소화나트륨 및 나트륨 비스-(트리메틸실릴)아미드와 같은 적합한 염기가 대략 등몰량으로 존재하는 상태에서 수행된다. 반응은 디메틸포름아미드 또는 테트라히드로푸란과 같은 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -78℃ 내지 0℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 2에서, 화학식 6의 ω-(보호된 히드록시)알킬니트릴은 에틸 브로모아세테이트에 의해 알킬화되어 화학식 7의 니트릴 에스테르 화합물을 생성한다.

예컨대 화학식 6의 ω-(보호된 히드록시)알킬니트릴은 대략 몰당량의 에틸 브로모아세테이트와 접촉된다. 반응은 나트륨 비스-(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 적합한 염기가 대략 몰당량으로 존재하는 상태에서 수행된다. 반응은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -78℃ 내지 0℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 3에서, 화학식 7의 니트릴 에스테르 화합물은 환원되고 고리화되어 화학식 8의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)-5-옥소피롤리딘 화합물을 생성한다. 고리화는 환원 후에 자발적으로 일어나거나 중간체 아민의 단리 후에 별도의 단계로 수행될 수 있다.

예컨대, 화학식 7의 니트릴 에스테르 화합물은 염화코발트(II) 육수화물의 존재하에서 수소화붕소나트륨, 또는 라니 니켈 또는 백금 산화물과 같은 적합한 촉매의 존재하에서 수소와 같은 과량의 적절한 환원제와 접촉된다.

염화코발트의 존재하에서 수소화붕소나트륨이 사용된 경우, 반응은 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 일반적으로 고리화는 이들 조건하에서 자발적으로 일어난다. 생성물은 수성 산을 사용한 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

라니 니켈이 사용된 경우, 반응은 에탄올/수성 수산화암모늄 또는 메탄올/수성 수산화암모늄과 같은 암모니아를 함유하는 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 실온 내지 70℃에서 수행된다. 반응은 파르 (Parr) 수소화 장치와 같은, 가압 상태에서 반응을 수행하기 위해 고안된 장치에서 15 psi 내지 120 psi의 압력에서 수소를 사용하여 수행된다. 일반적으로 고리화는 이들 조건에서 자발적으로 일어난다. 생성물은 여과 및 증발로 촉매를 주의깊게 제거하여 단리될 수 있다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제될 수 있다.

백금 산화물이 사용된 경우, 반응은 에탄올, 메탄올, 클로로포름, 에탄올/클로로포름 혼합물 또는 메탄올/클로로포름 혼합물과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 실온 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 반응은 파르 수소화 장치와 같은, 가압 상태에서 반응을 수행하기 위해 고안된 장치에서 15 psi 내지 120 psi의 압력에서 수소를 사용하여 수행된다. 일반적으로 아민 중간체는 이들 조건하에서 얻어지고 여과 및 증발에 의해 촉매를 주의깊게 제거하여 단리된다. 아민 중간체는 에탄올, 메탄올, 톨루엔 또는 클로로벤젠과 같은 적합한 용매에서 가열에 의해 고리화된다. 반응은 일반적으로 50℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 8 내지 48시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화에 의해 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 4에서, 화학식 8의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)-5-옥소피롤리딘 화합물은 적절한 알킬화제에 의해 알킬화되어 화학식 9의 화합물을 생성한다. 적절한 알킬화제 X_1-CH_2-$(CH_2)_n$-Ph_1은 X_1이 메탄술포닐, 클로로, 브로모 또는 요오드이고, n이 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 것이고, Ph_1이 페닐이거나 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 R_2 및 R_3을 가지는 치환된 페닐인 화합물이다.

예컨대, 화학식 8의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)-5-옥소피롤리딘 화합물은 1 내지 5 몰당량의 적절한 알킬화제와 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란, 디메틸 술폭시드 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 수소화나트륨, 칼륨 t-부톡시드, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드, 바람직하게는 수소화나트륨 및 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 5에서, 화학식 9의 화합물은 보호기가 제거되어 G_1이 -C(O)-이고 G_2가 $-CH_2-$인 화학식 2의 알콜을 생성한다. 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene]에 기재된 것들과 같은 적합한 보호기를 이용하는 히드록시의 보호기를 제거하는 보호기 제거 반응은 당업계에 잘 알려져 있다.

반응식 B의 선택적인 단계 6에서, 화학식 8의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)-5-옥소피롤리딘 화합물은 환원되어 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합물을 생성한다.

예컨대, 화학식 8의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)-5-옥소피롤리딘 화합물은 수소화알루미늄리튬, 수소화알루미늄 또는 보란 디메틸 술피드 착화합물과 같은 과량의 적합한 환원제와 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 보란 또는 알루미늄 착화합물의 켄칭, 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제된다.

반응식 B의 선택적인 단계 7에서, 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합물은 적절한 아로일산, 아로일 에스테르, 아로일 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아로일 혼합 무수물 X_2-C(O)-$(CH_2)_n$-Ph_2에 의해 아로일화되어 화학식 12의 화합물을 생성한다. 적절한 아릴산, 아릴 에스테르, 아로일 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아로일 혼합 무수물 X_2-C(O)-$(CH_2)_n$-Ph_2은 X_2가 히드록실, 활성 에스테르 (예, O-히드록시숙신이미드, O-히드록시벤즈트리아졸), 활성 이탈기 (예, 클로로, 브로모), 또는 무수물을 형성하는 기, 또는 혼합 무수물이고, n이 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 것이고, Ph_2가 페닐이거나 화학식 1에서 바람직한 R_2 및 R_3을 가지는 치환된 페닐인 화합물이다.

예컨대, 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합물은 적절한 아로일산, 아로일 에스테르, 아로일 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아로일 혼합 무수물 1 내지 1.5 몰당량과 접촉된다. 반응은 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 또는 피리딘과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 50℃에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 6시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

예컨대, 별법으로 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합물은 적절한 아로일산, 아릴 에스테르, 아릴 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아릴 혼합 무수물 1 내지 1.5 몰당량과 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란/물, 아세톤/물 또는 에틸 아세테이트/물과 같은 적합한 혼합 용매에서 수행된다. 반응은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 같은 적합한 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 50℃의 온도에서 수

행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 24시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 B의 단계 8에서, 화학식 12의 화합물은 보호기가 제거되어 G_1이 $-CH_2-$이고 G_2가 -C(O)-인 화학식 2의 알콜을 생성한다. 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene]에 기재된 것과 같은 적합한 보호기를 이용하는 히드록시 보호기의 제거와 같은 보호기 제거 반응은 당업계에 잘 알려져 있다.

반응식 B의 단계 9에서, 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합물은 적절한 알킬 할로겐화물 $X_3-CH_2-(CH_2)_n-Ph_3$에 의해 알킬화되어 화학식 13의 화합물을 생성한다. 적절한 알킬 할로겐화물은 X_3이 클로로, 브로모 또는 메실레이트이고, n이 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 것이고, Ph_3이 페닐이거나 화학식 1에서 바람직한 R_2 및 R_3을 가지는 치환된 페닐인 화합물이다.

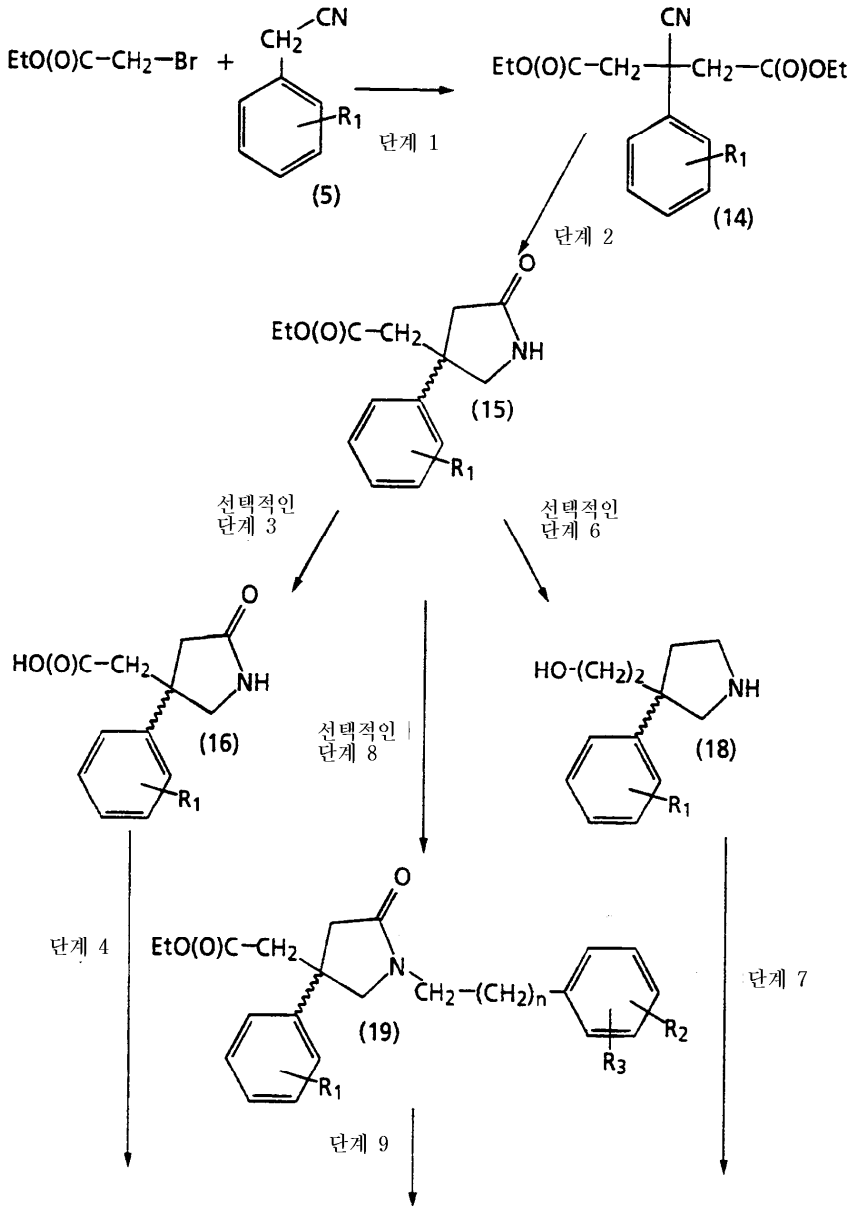
예컨대, 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합물은 적절한 알킬 할로겐화물 1.0 내지 1.2 몰당량과 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

예컨대, 별법으로 화학식 11의 3-(ω-(보호된 히드록시)알킬)피롤리딘 화합 물은 적절한 알킬 할로겐화물 1.0 내지 1.2 몰당량과 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란/물, 톨루엔/물 또는 에틸 아세테이트/물과 같은 적합한 혼합 용매에서 수행된다. 반응은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 중탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

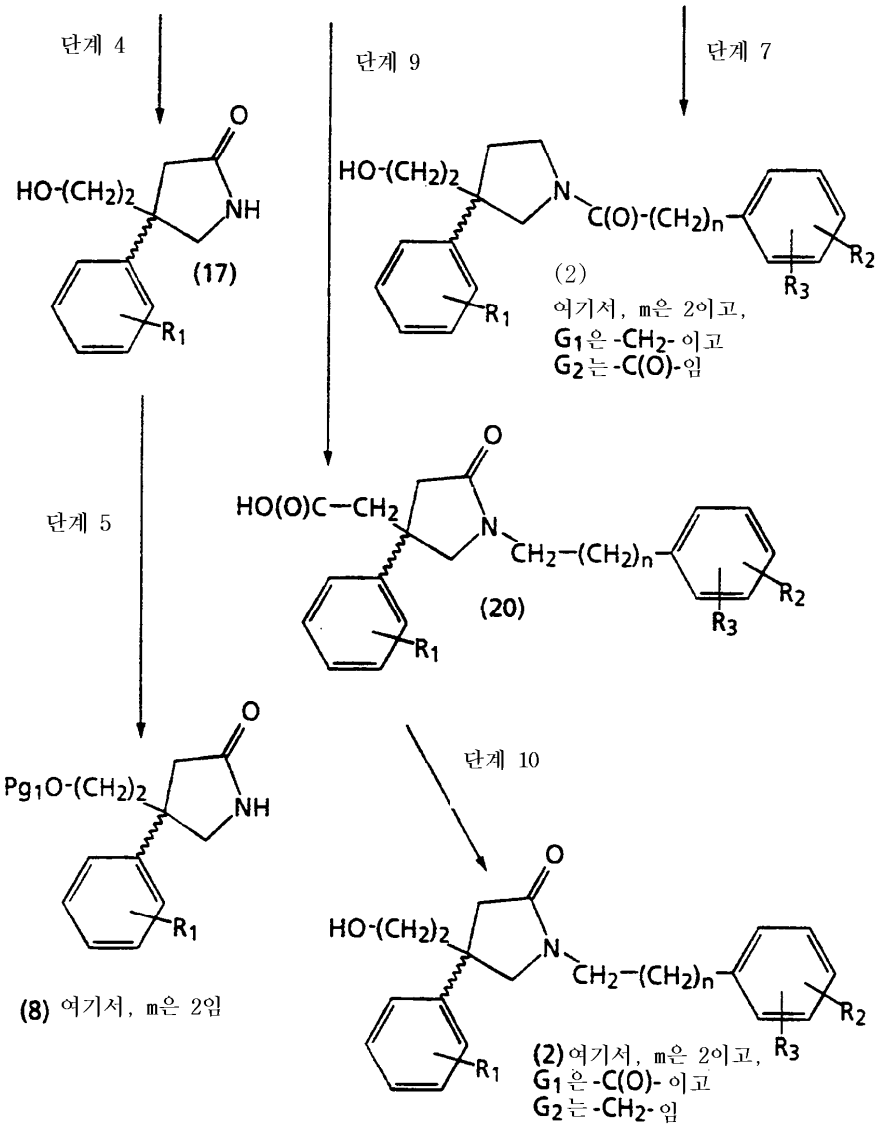
반응식 B의 단계 10에서, 화학식 13의 화합물은 보호기가 제거되어 G_1 및 G_2가 $-CH_2-$인 화학식 2의 알콜을 생성한다. 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene]에 기재된 것과 같은 적합한 보호기를 이용하는 히드록시 보호기의 제거와 같은 보호기 제거 반응은 당업계에 잘 알려져 있다.

반응식 C는 반응식 B에서 사용된, m이 2인 화학식 2의 알콜 및 m이 2인 화학식 8의 중간체를 제조하기 위한 합성법을 나타낸다. m이 2인 화학식 2의 알콜을 제조하기 위해서는 일반적으로 반응식 C의 방법이 바람직하다. 반응식 C에서, 시약 및 출발 물질은 당업계의 숙련자들이 쉽게 이용할 수 있는 것이고, 다른 표시가 없는 한 모든 치환기는 앞서 정의된 것과 같다.

반응식 C1


EtO(O)C-CH2-Br +
CH2
CN
R1
(5)
단계 1
EtO(O)C-CH2
CH2-C(O)OEt
CN
R1
(14)
단계 2
O
EtO(O)C-CH2
NH
(15)
R1
선택적인
단계 3
선택적인
단계 6
HO(O)C-CH2
NH
(16)
R1
선택적인
단계 8
HO-(CH2)2
NH
(18)
R1
단계 4
EtO(O)C-CH2
N
CH2-(CH2)n
(19)
R1
R2
R3
단계 7
단계 9

반응식 C2



반응식 C의 단계 1에서, 화학식 5의 적절한 니트릴은 에틸 브로모아세테이트에 의해 비스-알킬화되어 화학식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물을 생성한다. 화학식 5의 적절한 니트릴은 반응식 B의 단계 1에서 정의된 바와 같은 기이다.

예컨대, 화학식 5의 적절한 니트릴은 에틸 브로모아세테이트 2.0 내지 3.0 몰당량과 접촉된다. 반응은 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 적합한 염기 약 2.0 내지 3.0 몰당량의 존재하에서 수행된다. 반응은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -78℃ 내지 0℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 C의 단계 2에서, 화학식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물은 환원되고 고리화되어 화학식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘을 생성한다.

예컨대, 화학식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물은 반응식 B의 단계 3에서 교시된 바와 같이, 염화코발트(II) 육수화물의 존재하에서 수소화붕소나트륨 또는 라니 니켈 또는 백금 산화물과 같은 적합한 촉매의 존재하에서 수소와 같은 적합한 환원제와 접촉된다.

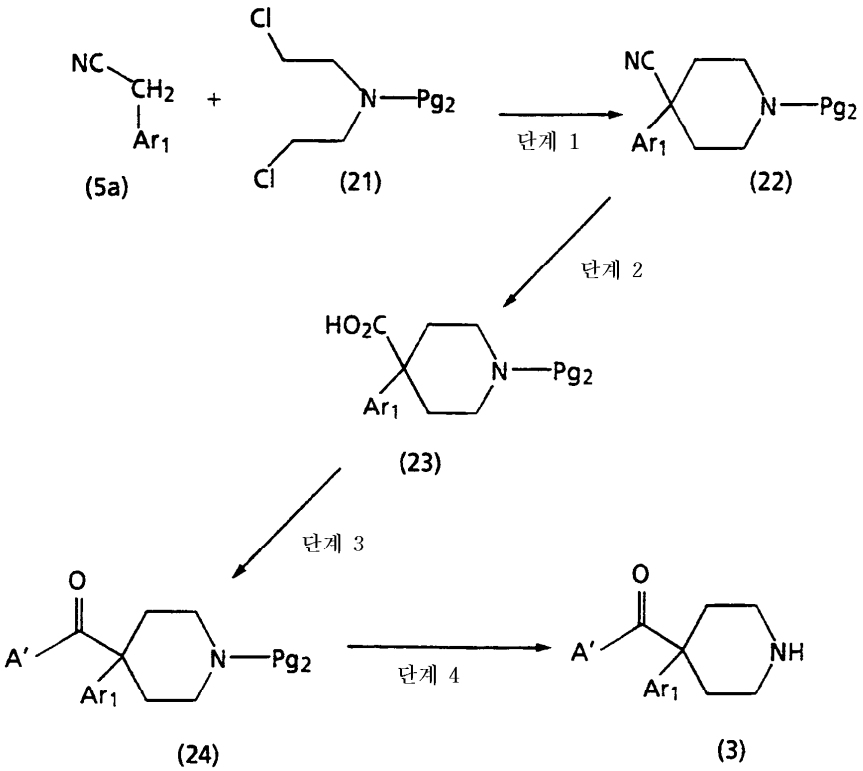
예컨대, 별법으로 화학식 14의 니트릴 비스-에스테르 화합물은 보란, 또는 보란 디메틸술피드 착화합물과 같은 보란 착화합물과 접촉된다. 반응은 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 켄칭, 추출, 증발, 연마, 증류, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 C의 선택적인 단계 3에서, 화학식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘은 가수분해되어 화학식 16의 5-옥소-3-아세트산 피롤리딘을 생성한다.

예컨대, 화학식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘은 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬과 같은 적합한 가수분해제와 접촉된다. 반응은 물, 테트라히드로푸란/물 혼합물, 메탄올, 메탄올/물 혼합물 또는 에탄올/물 혼합물과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진

기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 C의 단계 4에서, 화학식 16의 5-옥소-3-아세트산 피롤리딘은 환원되어 화학식 17의 3-(2-히드록시에틸)-5-옥소피롤리딘을 생성한다.
예컨대 화학식 16의 5-옥소-3-아세트산 피롤리딘은 보란 디메틸 술피드 착화합물과 같은 적합한 보란 시약과 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 반응을 완료하면, 1M 염산 용액과 같은 적합한 산 수용액을 조심스럽게 가하여 반응을 켄칭시킨다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
별법으로, 화학식 16의 5-옥소-3-아세트산 피롤리딘은 혼합 무수물 중간체를 형성하고 혼합 무수물 중간체를 수소화붕소나트륨와 같은 적절하게 완만한 환원제와 접촉시켜 환원될 수 있다.
예컨대, 화학식 16의 5-옥소-3-아세트산 피롤리딘은 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 중에서 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기 1.2 내지 1.7 당량과 접촉된다. 반응 혼합물이 -50℃ 내지 0℃, 바람직하게는 -25℃ 내지 -20℃의 온도로 냉각되고, 여기에 이소부틸 클로로포르메이트 1.2 내지 1.7 당량을 가한다. 반응물을 30분 내지 3시간 동안 교반하여 혼합 무수물을 형성하게 한다. 혼합 무수물을 완전히 형성한 후, 수소화붕소나트륨를 가한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 C의 단계 5에서, 화학식 17의 3-(2-히드록시에틸)-5-옥소피롤리딘을 보호시켜 반응식 B에서 사용된 화학식 8의 3-(ω-(보호된 히드록시에틸)-5-옥소-피롤리딘을 생성한다. 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene]에 기재된 것과 같은 적합한 보호기의 선택 및 이용은 당업계에 잘 알려져 있다.
반응식 C의 선택적인 단계 6에서는 반응식 B의 선택적인 단계 6에서 교시된 바와 같이, 아미드와 에스테르기를 모두 환원시키기에 충분한 환원제를 사용하여 화학식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘을 환원시켜 화학식 18의 3-(ω-히드록시에틸)피롤리딘을 생성한다.
반응식 C의 단계 7에서, 화학식 18의 3-(ω-히드록시에틸)피롤리딘은 적절한 아로일 할로겐화물, 아릴산 무수물 또는 아릴 혼합 무수물에 의해 아로일화되어 화학식 2의 알콜을 생성한다. 적절한 아로일 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아 로일 혼합 무수물은 반응식 B의 선택적인 단계 7에 기재된 것과 같은 화합물이다.
예컨대, 화학식 18의 3-(ω-히드록시에틸)-피롤리딘은 적절한 아로일 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아로일 혼합 무수물 1 내지 1.1 몰당량과 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세톤, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 N-메틸모르폴린, 탄산나트륨, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨과 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -78℃ 내지 실온의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 24시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
예컨대, 별법으로 화학식 18의 3-(ω-히드록시에틸)-피롤리딘은 적절한 아로일 할로겐화물, 아로일산 무수물 또는 아로일 혼합 무수물 1 내지 1.1 몰당량과 쇼텐-바우만 조건하에서 접촉된다. 반응은 톨루엔/물, 아세톤/물, 테트라히드로푸란/물 또는 에틸 아세테이트/물과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 15분 내지 24시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 C의 선택적인 단계 8에서, 화학식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘은 적절한 알킬 할로겐화물에 의해 알킬화되어 화학식 19의 1-아릴알킬-5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘을 생성한다. 적절한 알킬 할로겐화물은 반응식 B의 선택적인 단계 4에 기재된 것과 같은 화합물이다.
예컨대, 화학식 15의 5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘은 1.0 내지 1.2 몰당량의 적절한 알킬 할로겐화물과 접촉된다. 반응은 테트라히드로푸란, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 수소화나트륨, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 t-부톡시드와 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 C의 단계 9에서, 화학식 19의 1-아릴알킬-5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘은 가수분해되어 화학식 20의 1-아릴알킬-5-옥소-3-아세트산 피롤리딘을 생성한다.
예컨대, 화학식 19의 1-아릴알킬-5-옥소-3-아세트산 에스테르 피롤리딘은 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬과 같은 적합한 가수분해제와 접촉된다. 반응은 물, 테트라히드로푸란/물 혼합물, 메탄올, 메탄올/물 혼합물 또는 에탄올/물 혼합물과 같은 적합한 용액에서 수행된다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.
반응식 C의 단계 10에서, 화학식 20의 1-아릴알킬-5-옥소-3-아세트산 피롤리딘은 반응식 C의 단계 4에서 교시된 바와 같이 환원되어 m이 2이고, G_1이 -C(O)-이고 G_2가 $-CH_2-$인 화학식 2의 알콜을 생성한다.
반응식 D는 반응식 A.1 및 A.2에서 출발 물질로 사용된 화학식 3 및 3a의 피페리딘 화합물을 제조하기 위한 합성법을 나타낸다.

반응식 D



반응식 D의 단계 1에서, 화학식 21의 적절하게 보호된 비스-(2-클로로에틸)- 아민은 화학식 5a의 적절한 아릴-아세토니트릴에 의해 알킬화되어 화학식 22의 보호된 4-아릴-4-시아노피페리딘을 생성한다. 화학식 21의 적절하게 보호된 비스-(2-클로로에틸)아민은 보호기 Pg_2 가 C_1-C_4 알킬, 벤질, 치환된 벤질, p-톨루엔술포닐, 벤젠술포닐 또는 카르바메이트 (예, t-부톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐)일 수 있는 화합물이다. 화학식 5a의 적절한 아릴-아세토니트릴은 Ar_1 이 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 것인 화합물이다. 이러한 형태의 알킬화는 당업계에 잘 알려져 있으며, 이의 몇몇 예는 문헌 [T. Cammack and P. C. Reeves, J. Heterocyclic Chem. 23, 73 - 75 (1986) 및 C. V. Bercz and R. D. Ice, J. Pharmaceutical Sci., 21, 1316 - 1317 (1972)]에서 찾을 수 있다.

예컨대, 화학식 21의 적절하게 보호된 비스-(2-클로로에틸)-아민은 화학식 5a의 적절한 아릴-아세토니트릴과 접촉된다. 반응은 아미드화나트륨, 수소화나트륨, 나트륨 헥사메틸디실라지드, 칼륨 t-부톡시드 및 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 디메틸 술폭시드 및 테트라히드로푸란과 같은 용매에서 수행된다. 반응은 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 같은 적합한 촉매 0.01 내지 0.5 몰당량의 존재하에서 수행될 수 있다. 반응은 일반적으로 0℃ 내지 80℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로 반응은 1 내지 72시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

예컨대, 별법으로 화학식 21의 적절하게 보호된 비스-(2-클로로에틸)-아민은 상 전이 조건하에서 화학식 5a의 적절한 아릴-아세토니트릴과 접촉된다. 반응은 물, 또는 유기상 및 수성층으로 구성되는 용매계에서 수행될 수 있다. 반응은 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 수산화물 염기의 존재하에서 수행된다. 반응은 테트라부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 황산수소, 헥사데실트리부틸 포스포늄 브로마이드, 벤질트리메틸암모늄 클로라이드 등의 4급 암모늄 및 포스포늄염을 포함하는 적합한 촉매의 존재하에서 수행된다. 반응은 왕성하게 교반되고 일반적으로 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 1 내지 24시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 잘 알려진 기술에 의해 단리되고 정제될 수 있다.

반응식 D의 단계 2에서, 화학식 22의 4-아릴-4-시아노피페리딘은 화학식 23의 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산으로 가수분해된다. 니트릴을 산으로 가수분해하는 것은 당업계에 공지된 바와 같이 산성 또는 염기성 조건하에서 수행될 수 있다. 보호기 Pg_2 에 적합한 가수분해 조건의 선택과 사용은 당업계에 잘 알려져 있다.

당업계의 숙련자가 인식하는 바와 같이, 단계 2의 전이나 후에 아민 보호기 Pg_2 를 제거하는 것이 필요할 수도 있다. 예컨대, Pg_2 가 벤질인 경우, 보호기는 니트릴의 가수분해를 용이하게 하기 위해 제거된 다음, 가수분해 후에 재도입될 수 있다. 제거할 경우, 가수분해 후에 벤질이거나 그외의 보호기인 보호기 Pg_2 를 재도입하여 화학식 23의 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산을 생성한다. 별법으로, 반응식 D의 단계 1 및 2에 사용된 보호기는 제거된 다음 다른 보호기로 대체되어 반응식 D 의 단계 4에서 화합물 24의 보호기 제거를 용이하게 할 수 있다. 아민 보호기의 도입은 당업계에 잘 알려져 있으며, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene, Wiley-Interscience (1981)]에 교시되어 있다.

반응식 D의 단계 3에서, 화학식 23의 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산 에스테르는 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민으로 아미드화 반응을 행하여 화학식 24의 보호된 4-아릴-4-카르복스아미도-피페리딘을 생성한다. 적절한 카르복시 치환된 시클릭 아민은 기 A'가 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 기 A인 화합물이거나, 보호기가 제거되

거나 관능화된 후에 화학식 1의 최종 생성물에서 바람직한 기 A로 되는 화합물이다. 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민의 예로는 4-카르보에톡시피페리딘, 3-카르보에톡시피페리딘, 2-카르보에톡시피페리딘, 4-카르보메톡시피페리딘, 3-카르보메톡시피페리딘, 2-카르보메톡시피페리딘, 4-카르보-n-프로필옥시피페리딘, 4-카르보-t-부틸옥시피페리딘, 3-카르보에톡시피롤리딘, 2-카르보에톡시피롤리딘, 3-카르보메톡시피롤리딘, 2-카르보메톡시피롤리딘, 4-카르보메톡시메틸피페라진, 2-카르보에톡시모르폴린, 3-카르보에톡시모르폴린, 4-카르보에톡시메틸 피페라진, 4-카르보-n-프로필옥시메틸피페라진, 4-카르보이소프로필옥시메틸피페라진, 4-카르보-n-부틸옥시메틸 피페라진, 4-카르보-t-부틸옥시메틸피페라진, 4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘, 4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일))카르복스아미도)피페리딘, 4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘, 4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘, 4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘, 4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘, 4-카르보-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진, 4-카르보-(카르보-(2-트리메틸실릴)에톡시)메틸옥시)메틸피페라진 등이 있다. 당업계의 숙련자들에게 알려진 바와 같이, 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민의 카르복시 관능기는 바람직하게 보호기 제거된 후, 추가로 보호기 제거되거나 관능화되어, 화학식 1의 최종 화합물에서 바람직한 것과 같은 A를 생성할 수 있다. 이러한 보호기 제거 또는 관능화는 아미드화, 에스테르의 가수분해, 에스테르 형성 및 에스테르 교환 반응을 포함한다.

아미드화 반응은 화학식 23의 산을 통해 진행될 수 있거나 화학식 23의 화합물의 산 관능기가 먼저 다음과 같은 활성 중간체로 전환될 수 있다. 산 무수물; 디알킬인산, 디페닐인산, 할로인산 등의 치환된 인산의 혼합 무수물; 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 피발산, 2-에틸부티르산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등의 지방족 카르복실산의 무수물; 페놀 에스테르, p-니트로페놀 에스테르, 2,4-디니트로페놀 에스테르, 펜타플루오로페놀 에스테르, N-히드록시숙신이미드 에스테르, N-히드록시프탈이미드 에스테르, 1-히드록시벤즈트리아졸 에스테르 등의 활성 에스테르; 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸 또는 테트라졸 등의 활성 아미드; 또는 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 커플링제의 존재하에서 형성된 중간체. 활성 중간체는 직접 제조되어 사용될 수 있거나, 제조하고 단리한 다음 적절 하게 카르복시 치환된 시클릭 아민을 부가할 수도 있다. 별법으로, 활성 중간체를 제조하고, 단리하고 정제한 다음 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민을 부가할 수도 있다. 활성 중간체의 사용과 형성은 당업계에 잘 알려져 있다.

예컨대, 화학식 23의 산 화합물은 디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드와 같은 커플링제가 약간 과잉한 몰로 존재하는 상태에서 약간 과잉한 몰의 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민 또는 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물과 접촉된다. 이 반응은 N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 수행되고, 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민의 염이 사용된 경우, 적합한 염기를 추가로 약 1몰 가한다. 반응은 디클로로메탄, 클로로포름 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 중에서 수행된다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제된다.

예컨대, 별법으로 화학식 23의 산은 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 N-메틸모르폴린과 같은 적합한 염기 1.2 내지 1.7 당량과 접촉된다. 이때, 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민의 염이 사용된 경우, 적합한 염기를 추가로 약 1몰 가한다. 반응 혼합물을 -50℃ 내지 0℃, 바람직하게는 -25℃ 내지 -20℃로 냉각시킨 다음 이소부틸 클로로포르메이트 1.2 내지 1.7 당량을 가한다. 반응물은 30분 내지 3시간 동안 교반되어 활성 중간체인 혼합 무수물을 형성한다. 온도를 -50℃ 내지 0℃로 유지시키면서, 적절하게 카르복시 치환된 시클릭 아민을 가한다. 아민을 완전히 가한 다음, 반응물은 실온으로 승온될 수 있다. 일반적으로, 반응은 2 내지 48시간을 요한다. 생성물은 추출, 증발, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제된다.

반응식 D의 단계 4에서, 화학식 24의 보호된 4-아릴-4-카르복스아미도-피페리딘은 보호기가 제거되어 화학식 3의 피페리딘을 생성한다. 아민 보호기의 제거는 당업계에 잘 알려져 있고 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene, Wiley-Interscience (1981)]에 기재되어 있다.

또한, 당업계의 숙련자들이 쉽게 이해할 수 있는 바와 같이, 화학식 23의 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산은 화학식 22의 4-아릴-4-시아노피페리딘을 가수분해하여 제조된 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산 아미드를 더 가수분해하여, 화학식 22의 4-아릴-4-시아노피페리딘으로부터 제조될 수 있다.

예를 들어, 화학식 22의 적절한 4-아릴-4-시아노피페리딘은 염기성 과산화수소와 접촉되어 4-아릴-4-카르복실산 아미드-피페리딘 또는 4-아릴-4-카르복실산 아미드-피페리딘 N-옥시드를 생성한다. 니트릴을 카르복스아미드로 가수분해시키기 위해 염기성 과산화수소를 사용하는 것은 당업계에 잘 알려져 있다 (문헌 [Reagents for Organic Synthesis , Fieser and Fieser, John Wiley and Sons, Inc. (1967)]을 참조). 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물이 이 반응을 위한 염기로 적합하다. 이 반응은 물, 에탄올, 메탄올, 물/에탄올 혼합물 또는 물/메탄올 혼합물과 같은 적합한 용매에서 수행된다. 반응은 0℃ 내지 적합한 용매의 환류 온도에서 수행된다. 일반적으로, 반응은 약 4시간 내지 4일을 필요로 한다. 생성물은 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제된다.

4-아릴-4-카르복실산 아미드-피페리딘을 얻은 경우, 이는 보호기가 제거되어 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산 아미드를 생성한다. 4-아릴-4-카르복실산 아미드-피페리딘 N-옥시드를 얻은 경우, 이는 환원되고 보호기가 제거되어 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산 아미드를 생성한다. 아민 보호기 제거와 아민 산화물의 환원은 동시에 수행되거나 순차적으로 수행될 수 있다는 것이 이해된다. 아민 산화물의 환원은 당업계에 잘 알려져 있다. N-옥시드의 환원 후, 아민 보호기 Pg_2 가 제거된다. 벤질 및 치환된 벤질과 같은 아민 보호기의 제거는 당업계에 잘 알려져 있고 문헌 [

Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene, Wiely-Interscience (1981)]에 기재되어 있다. 생성물은 여과, 추출, 증발, 연마, 크로마토그래피 및 재결정화와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 단리되고 정제된다.
당업계에 잘 알려진 바와 같이, 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산 아미드는 산성 또는 염기성 조건하에서 더 가수분해되어 화학식 23의 4-아릴-피페리딘-4-카르복실산을 생성할 수 있다.
아래의 실시예 및 제조예는 화학식 1의 화합물의 전형적인 합성법을 나타낸다. 이들 실시예는 단지 설명을 위한 것으로 이해되고 어떤 식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

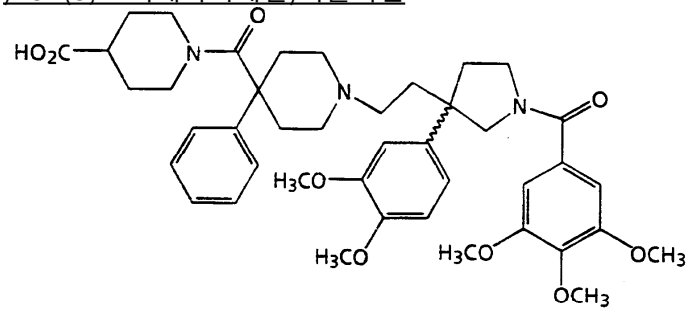
<제조예 1>

4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염

4-페닐피페리딘-4-카르복실산 p-톨루엔술폰산 (97.5 g, 0.258 몰), N,N-디이소프로필에틸아민 (55 ㎖, 0.316 몰) 및 디메틸포름아미드 900 ㎖를 합하였다. 디메틸포름아미드 300 ㎖ 중의 디-t-부틸 디카르보네이트 (65.0 g, 0.30 몰)로 된 용액을 적가하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 물로 3회, 염수로 1회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 디클로로메탄을 사용하여 황산마그네슘을 헹궈냈다. 진공에서 증발시켜 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산을 생성하였다.
1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 (18.7 g, 97.5 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (34.0 ㎖, 0.195 몰)을 디클로로메탄 400 ㎖ 중에서 합하였다. 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (13.2 g, 97.7 mmol) 및 에틸 이소니페코테이트 (4-카르보에톡시피페리딘) (14.0 g, 88.8 mmol)을 가하였다. 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드를 가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 증발시켜 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다.
1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 (25.0 g, 56.6 mmol) 및 디클로로메탄 200 ㎖를 합하였다. 다이옥산 중의 염산으로 된 용액 (50 ㎖, 4M, 200 mmol)을 가하였다. 3시간 후, 디에틸 에테르 400 ㎖를 가하고 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.
또한 다음의 화합물들도 제조예 1의 방법으로 제조하였다.
a) 에틸 니페코테이트 (3-카르보에톡시피페리딘)을 사용하여 4-페닐-4-((3-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 제조,
b) DL-프롤린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (2-카르보메톡시피롤리딘 히드로클로라이드)를 사용하여 4-페닐-4-((2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 제조,
c) 에틸 피페콜리네이트 (2-카르보에톡시피페리딘)을 사용하여 4-페닐-4-((2-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 제조,
d) 2-카르보에톡시모르폴린을 사용하여 4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 제조.

<실시예 1>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘



1.1 3-시아노-3-(3,4-디메톡시페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

3,4-디메톡시페닐아세톤니트릴 (20 g, 113 mmol)과 무수 테트라히드로푸란 100 ㎖를 합하였다. 이를 무수 얼음/아세톤 조에서 냉각시켰다. 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (226 ㎖, 테트라히드로푸란 중의 1M, 226 mmol)을 가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 10℃로 승온시키고 15분간 교반시켰다. 무수 얼음/아세톤 조에서 냉각시키고, 에틸 브로모아세테이트 (37.7 g, 226 mmol)를 적가하였다. 에틸 브로모아세테이트를 완전히 가한 경우, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르와 물로 나누었다. 물 및 포화 염화암모늄 수용액을 사용하여 유기층을 추출하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 33% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 82℃ 진공에서 잔류 용매를 제거하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.37 (실리카 겔, 33% 에틸 아세테이트/헥산). $C_{18}H_{23}NO_6$에 대한 원소 분석: 이론치: C 61.88; H 6.64; N 4.01; 실측치: C 61.79; H 6.62; N 3.91.

1.2 (3-(3,4-디메톡시페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

메탄올 50 ㎖ 중에서 3-시아노-3-(3,4-디메톡시페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (1.3 g, 3.24 mmol) 및 염화코발트(II) 육수화물 (1.54 g, 6.48 mmol)을 합하였다. 얼음조를 사용하여 온도를 20℃ 이하로 유지시키면서, 수소화붕소나트륨 (2.17 g, 57 mmol)을 적가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에 두었다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클 로로메탄과 1M 염산 용액으로 나누었다. 디클로로메탄을 사용하여 수성층을 수회 추출하고, 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을

얻었다. 잔류물을 20/1 에틸 아세테이트/메탄올을 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 82℃ 진공에서 잔류 용매를 제거하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.74 (실리카 겔, 5/1 에틸 아세테이트/메탄올). 융점 116 - 118℃. $C_{16}H_{21}NO_5$ 에 대한 원소 분석: 이론치: C 62.53; H 6.89; N 4.56; 실측치: C 62.52; H 6.85; N 4.50.

1.3 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

수소화알루미늄리튬 (0.99 g, 26.0 mmol)과 무수 테트라히드로푸란 20 ㎖를 합하였다. 무수 테트라히드로푸란 40 ㎖ 중의 용액 상태로 된 (3-(3,4-디메톡시페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르 (2.0 g, 6.5 mmol)를 서서히 가하였다. 완전히 가한 후, 환류로 가열하였다. 18시간 후, 얼음조에서 냉각시켰다. 반응 혼합물의 온도가 20℃를 초과하지 않는 속도로 물 1 ㎖를 적가하였다. 10℃로 냉각시키고, 15% 수산화나트륨 용액 1.0 ㎖를 가하였다. 물 3 ㎖를 가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 여액을 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.68 (실리카 겔, 5/1 에틸 아세테이트/메탄올).

다음과 같이 분석 시료를 제조하였다. 테트라히드로푸란 70 ㎖ 중에 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (0.51 g, 2.02 mmol) 및 옥살산 (0.18 g, 2.00 mmol)을 합하였다. 18시간 후, 여과하고 건조시켰다. 디에틸에테 르 100 ㎖를 사용하여 연마하고, 여과하고 81℃ 진공에서 건조시켜 옥살산염의 형태로 된 표제 화합물 (융점 140 - 142℃)을 생성하였다. $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$ 에 대한 원소 분석: 이론치: C 56.30; H 6.79; N 4.10; 실측치: C 56.15; H 6.76; N 4.13.

1.4.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

무수 디클로로메탄 100 ㎖ 중에 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (2.27 g, 9.03 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (2.48 ㎖, 22.6 mmol)을 합하였다. 염-얼음조를 사용하여 반응 혼합물을 -5℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 30 ㎖ 중의 용액으로 된 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (2.2 g, 9.5 mmol)를 서서히 가하였다. 실온으로 승온시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을 포화 탄산칼륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 95% 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 잔류물을 얻었다. 잔류물과 디클로로메탄 100 ㎖를 합하고, 1M 염산 용액과 포화 탄산칼륨 용액을 사용하여 3회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20/1 에틸 아세테이트/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 오일을 얻었다. R_f = 0.14 (실리카 겔, 20/1 에틸 아세테이트/메탄올). 110℃ 진공에서 건조시켜 유리상으로 된 표제 화합물 (융점 60 - 62℃)을 얻었다. $C_{24}H_{31}NO_7$ 에 대한 원소 분석: 이론치: C 64.70; H 7.01; N 3.14; 실측치: C 64.40; H 7.21; N 2.85.

1.4.2 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

에틸 아세테이트/물 (4/1) 120 ㎖ 중에 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (5.34 g, 21.2 mmol) 및 탄산나트륨 (1.24 g, 11.7 mmol)을 합하였다. 염-얼음조를 사용하여 반응 혼합물을 -5℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물의 온도가 0℃를 초과하지 않는 속도로 에틸 아세테이트 60 ㎖ 중의 용액으로 된 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (5.14 g, 22.3 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 온도를 약 0℃로 유지시켰다. 18시간 후, 유기층을 분리하였다. 유기층을 1M 염산 수용액, 중탄산나트륨 포화 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 2번 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수성층을 합하고 포화 중탄산나트륨 용액으로 중화시켰다. 중화된 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 또 다른 잔류물을 얻었다. 잔류물을 합하고 10/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 잔류물을 얻었다. 잔류물과 디클로로메탄 100 ㎖를 합하고 1M 염산 용액 및 포화 탄산칼륨 용액으로 3번 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. R_f = 0.23 (실리카 겔, 10/1 에틸 아세테이트/메탄올).

1.5 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (0.43 g, 0.97 mmol), 트리에틸아민 (3.3 ㎖, 2.4 mmol) 및 무수 디클로로메탄 30 ㎖를 합하였다. 염-얼음조를 사용하여 반응 혼합을 -5℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물의 온도가 2℃를 넘지 않는 속도로 메탄술포닐 클로라이드 (0.082 ㎖, 1.06 mmol)를 서서히 가하였다. 실온으로 승온시켰다. 18시간 후, 얼음을 가하여 반응을 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고 1M 염산 용액으로 3회, 포화 중탄산나트륨 용액으로 2회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. R_f = 0.48 (실리카 겔, 20/1 에틸 아세테이트/메탄올).

1.6 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘의 합성

아세토니트릴 12 ㎖에 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 (0.86 g, 1.64 mmol), 4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (0.57 g, 1.97 mmol), 요오드화나트륨 (0.25 g, 1.64 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.84 g, 6.6 mmol)을 합하였다. 환류로 가열하였다. 10시간 후, 냉각시키고 에틸 아세테이트로 반응 혼합물을 희석시켰다. 포화 염화암모늄 수용액으로 3회, 포화 중탄산나트륨 수용액 으로 2회, 염수로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

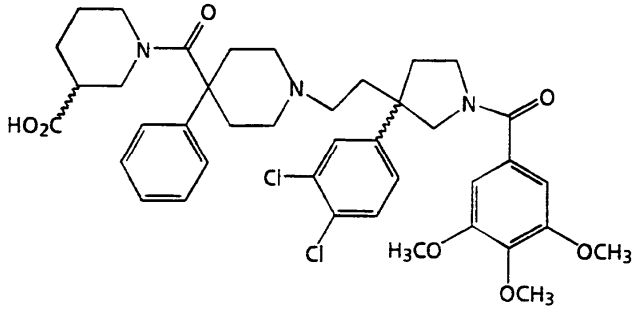
1.7 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘의 합성

테트라히드로푸란/물 (6 ㎖/6 ㎖) 중에 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘 (0.3 g, 0.4 mmol) 및 수산화리튬 (60

㎎, 2.4 mmol)을 합하였다. 3시간 후, 진공에서 농축시켜 테트라히드로푸란을 거의 모두 제거하고 물로 희석하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 pH 7로 조정하였다. 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 수성층의 pH를 7로 유지시키기에 필요한 정도로 pH를 조정하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 2>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)피롤리딘



2.1.1 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

3,4-디클로로페닐아세토니트릴 (30.0 g, 0.161 몰)을 사용하여 실시예 1.1의 방법에 따라 제조하였다. 디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 정제하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.28 (실리카 겔, 20% 에틸 아세테이트/헥산), 융점 68 - 69℃. $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$에 대한 원소 분석: 이론치: C 53.65; H 4.78; N 3.91; 실측치: C 53.69; H 4.79; N 3.93.

2.1.2 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (217.72 kg (480 lb), THF 중의 1M)을 약 -10℃로 냉각시키고 교반하였다. 반응 혼합물의 온도가 약 10℃를 넘지 않는 속도로 메틸 t-부틸 에테르 중의 3,4-디클로로페닐아세토니트릴로 된 용액 (34.5 중량%, 용액 중 56.70 kg (125 lb))을 가하였다. 에틸 브로모아세테이트 42.64 kg (94 lb)와 메틸 t-부틸 에테르 약 56.70 kg (약 125 lb)을 합하고 약 -18℃로 냉각시킨 다음 60 - 90분간 앞서 제조된 용액을 가하였다. 크로마토그래피 측정에 따라 반응을 완료한 후, 물 68.14 리터 (18 갤론)를 가하였다. pH가 약 4가 될 때까지 12M 염산 수용액을 가하였다. pH가 3 미만으로 떨어지면, 20% 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH를 약 4로 높였다. 층을 분리하고 유기층을 염수로 추출하였다. 약 40℃ 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 이소프로판올 20.41 kg (약 45 lb)를 합하고 약 40℃ 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 이소프로판올 86.18 kg (190 lb)을 가하고, 약 35℃로 승온시킨 다음, 약 - 10℃로 냉각시켜 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 차가운 이소프로판올로 헹구고, 원심분리하여 이소프로판올을 함유하는 습윤 케이크로 된 표제 화합물을 생성하였다.

2.2.1 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (10 g, 28 mmol)를 사용하여 실시예 1.2의 방법으로 제조하였다. 3% 메탄올/디클로로메탄과 이어서 6% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다.

2.2.2 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

파르 보틀에서 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (32 g, 89 mmol)와 에탄올 150 ㎖를 합하였다. 라니 니켈 100 g과 진한 암모니아 수용액 40 ㎖를 가하였다. 50 psi에서 24시간 동안 수소화시켰다. 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 에탄올을 사용하여 고체를 헹궜다. 진공에서 여액을 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.34 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄); 융점 87 - 90℃. $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$에 대한 원소 분석: 이론치: C 53.18; H 4.78; N 4.43; 실측치: C 53.34; H 4.71; N 4.51.

2.2.3 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

라니 니켈 10.89 kg (24 lb)과 진한 암모니아 수용액 8.62 kg (19 lb)을 합하였다. 압력 반응기에 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 6.80 kg (15 lb)와 메탄올 53.07 kg (117 lb)으로 된 용액을 가하였다. 200 psi 및 35℃에서 수소화시켰다. 20시간 후, 냉각시키고, 반응기를 비우고, 질소를 가하고, 여과하였다. 고체를 에탄올로 헹궜다. 여액을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켜 결정화시키고 용액을 헵탄으로 연마하여 고체를 생성하였다. 고체를 수집하여 표제 화합물을 생성하였다. $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$에 대한 원소 분석: 이론치: C 53.18; H 4.78; N 4.43; 실측치: C 53.18; H 4.72; N 4.46.

2.2.4 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

압력 반응기에서 3-시아노-3-(3,4-디클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (6.7 kg, 이소프로판올을 함유하는 습윤 케이크, 약 3% L.O.D.)와 3C 에탄올 52 kg을 합하였다. 수중의 라니 니켈 (17.5 kg, 활성 촉매 약 11 kg)을 가하고 진한 암모니아 수용액 8.7 kg을 가하였다. 200 psi 및 35℃에서 수소화시켰다. 반응을 완료하였을 때, 냉각시키고, 반응기를 비우고, 질소를 가하였다. 여과백을 통해 여과시키고 에탄올로 헹군 다음, 0.2 미크론 카트리지 여과기를 통해 여과시키고 고체를 에탄올로 헹궜다. 여액을 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

2.2.5 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

18.93 리터 (5 갤런)의 오토클레이브에서 라니 니켈 (물과 에탄올로 각각 2회씩 세척, 3.6 kg), 3-시아노-3-(3,4-디

클로로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (1260 g, 3.51 몰), 에탄올 9 리터 및 진한 암모니아 수용액 1.6 리터를 합하였다. 55 psi에서 수소화시켰다. 20시간 후, 용기를 비우고, 질소를 가하고, 여과시켰다. 고체를 에탄올 약 1 리터로 헹궜다. 여액을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 에틸 아세테이트 10 리터를 합하고, 물 1 리터로 2회, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 약 1.8 리터 및 헵탄 약 7.2 리터로부터 결정화시켜 고체를 생성하였다. 고체를 수집하여 표제 화합물을 생성하였다. 융점 98 - 99℃.

2.3 (3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

수소화알루미늄리튬으로 된 용액 (450 ㎖, 테트라히드로푸란 중의 1M, 450 mmol)을 얼음/아세톤조에서 -10℃로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 35 ㎖ 중의 황산 용액 (12 ㎖, 99.999%, 225.3 mmol)을 적가하였다 (황산을 테트라히드로푸란에 가할 때와 황산/테트라히드로푸란 용액을 수소화알루미늄리튬 용액에 가할 때는 주의를 요한다). 완전히 가한 후, 1시간 동안 교반시켰다. 실온으로 승온시키고 2시간 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 70 ㎖ 중의 (3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥 소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르 (23.2 g, 73.4 mmol)로 된 용액을 적가하였다. 36시간 동안 45 - 50℃로 가열하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 테트라히드로푸란/물 (1/1, 70 ㎖)로 된 용액을 적가하였다. 여과하고 테트라히드로푸란과 디클로로메탄으로 여과 케이크를 헹구고 여액을 보유하였다. 여과 케이크를 테트라히드로푸란/물/15% 수산화나트륨 용액 (1 리터/70 ㎖/20 ㎖)과 합하고 2시간 동안 왕성하게 교반하였다. 여과하고 여액을 앞에서 얻은 여액과 합하였다. 합한 여액을 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.27 (실리카 겔, 9:1:0.2; 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄); 융점 91 - 94℃. $C_{12}H_{15}Cl_2NO$에 대한 원소 분석: 이론치: C 55.40; H 5.81; N 5.38; 실측치: C 55.64; H 5.88; N 5.20.

2.4 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

디클로로메탄 10 ㎖ 중에 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (288 ㎎, 1.1 mmol)과 N-메틸모르폴린 (0.25 ㎖, 2.27 mmol)을 합하였다. 무수 얼음/아세톤조에서 -78℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 3 ㎖ 중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (250 ㎎, 1.1 mmol)로 된 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 승온시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 1M 염산 용액과 5% 중탄산나트륨 용액으 로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 50% 에틸 아세테이트/헥산 및 이어서 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

2.5.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(3-(3,4-(디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 1.5의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

2.5.2 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(3-(3,4-(디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

디클로로메탄 25 ㎖에 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (200 ㎎, 0.44 mmol)과 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.17 ㎖, 0.97 mmol)을 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.066 g, 0.57 mmol)를 적가하였다. 2시간 후, 1M 염산 용액과 5% 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.42 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄), 융점 64.0 - 66.0℃.

2.5.3 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

톨루엔 10 ㎖ 중에 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (200 ㎎, 0.44 mmol)과 N-메틸모르폴린 0.97 mmol을 합하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.066 g, 0.57 mmol)를 적가하였다. 12시간 후, 톨루엔 20 ㎖로 희석하고 1M 염산 용액 및 5% 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다.

2.6 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

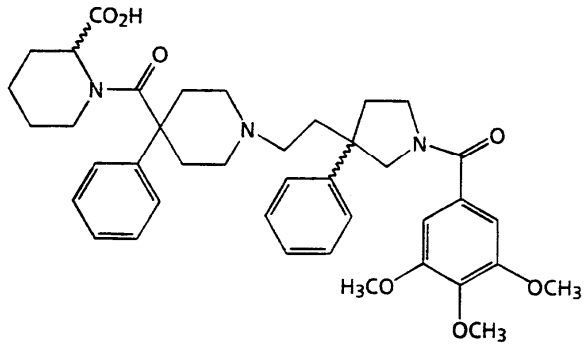
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-((3-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 사용하여 실시예 1.6의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

2.7 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((3-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 1.7의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 3>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘



3.1.1 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

페닐아세토니트릴 (5.85 g, 50.0 mmol)을 사용하여 실시예 1.1의 방법에 따라 제조하였다. 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. R_f = 0.23 (실리카 겔, 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트).

3.1.2 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

페닐아세토니트릴 (5.85 g, 50.0 mmol)과 테트라히드로푸란 140 ㎖를 합하였다. 약 5℃로 냉각시켰다. 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드로 된 용액 (800 ㎖, 테트라히드로푸란 중의 1M, 800 mmol)을 적가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 온도가 약 20℃를 넘지 않은 속도로 상기 용액을 캐뉼러를 통해 테트라히드로푸란 500 ㎖ 중의 에틸 브로모아세테이트로 된 -8℃의 차가운 용액 (84.5 ㎖, 762 mmol)에 옮겼다. 실온에서 교반시켰다. 18시간 후, 디에틸 에테르 1.5 리터로 희석하고 포화 염화암모늄 수용액, 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 벌브 대 벌브 (bulb-to-bulb) 증류로 증류시켜 표제 화합물을 생성하였다. 0.2 mmHg에서 비점 140 - 150℃.

3.1.3 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

페닐아세토니트릴 (175.5 g, 1.5 몰)과 테트라히드로푸란 1.95 리터를 합하였다. 약 0℃로 냉각시켰다. 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드로 된 용액 (3.2 리터, 테트라히드로푸란 중의 1M, 3.2 몰)을 약 15분간 적가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 테트라히드로푸란 1.95 리터 중에 에틸 브로모아세테이트 (510 g, 3.05 몰)로 된 차가운 용액 (약 -20℃)으로 옮겼다. 실온으로 승온시키고 교반하였다. 18시간 후, 디에틸 에테르 3 리터와 물 1.5 리터로 희석하였다. 포화 염화암모늄 수용액 (2.25 리터)으로 2번, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 벌브 대 벌브 증류로 증류시켜 표제 화합물을 생성하였다. 30 mmHg에서 비점 180 - 190℃. $C_{16}H_{19}NO_4$에 대한 원소 분석: 이론치: C 66.43; H 6.62; N 4.84; 실측치: C 66.34; H 6.57; N 4.82.

3.2.1 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르를 사용하여 실시예 2.2.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.60 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

3.2.2 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

7.57 리터 (2 갤런)의 압력 반응기에서 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르 (93 g, 321 mmol)와 에탄올 400 ㎖를 합하였다. 라니 니켈 280 g을 가하였다. 50℃로 가열하고 수소를 200 psi로 채웠다. 15분 후, 반응기를 비우고 진한 암모니아 수용액 120 ㎖를 가하였다. 반응기에 수소를 200 psi로 채웠다. 7시간 후, 반응기를 비우고 18시간 동안 두었다. 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에탄올로 고체를 헹궜다. 진공에서 여액을 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물과 1/5 디에틸 에테르/헥산 500 ㎖를 합하고 -20℃로 냉각시켰다. 18시간 후, 따뤄내고 1/5 디에틸 에테르/헥산 500 ㎖를 가하고 -20℃로 냉각시켜 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 1/5 디에틸 에테르/헥산 500 ㎖로 연마하였다. 여과하고 디에틸 에테르 300 ㎖에 용해시키고 헥산 700 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{14}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석: 이론치: C 68.00; H 6.93; N 5.66; 실측치: C 67.63; H 6.99; N 5.81.

3.2.3 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

7.57 리터 (2 갤런)의 오토클레이브에서 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르 (396.6 g, 1.37 몰), 에탄올 4 리터 및 진한 수성 암모니아 530 ㎖를 합하였다. 라니 니켈 410 g을 가하였다. 24℃로 가열하고 수소를 205 psi로 채웠다. 26시간 후, 반응기를 비우고 질소를 가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 를 통해 여과하고 에탄올 1.5 리터로 고체를 헹구었다. 여액을 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

3.2.4 (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

7.57 리터 (2 갤런)의 오토클레이브에 3-시아노-3-페닐펜탄디오산 디에틸 에스테르 (243 g, 0.84 몰)과 에탄올 2.5 리터, 진한 수성 암모니아 325 ㎖ 및 라니 니켈 (250 g, 물로 3회 미리 세척)을 합하였다. 수소를 200 psi로 채웠다. 50℃로 가열하였다. 24시간 후, 반응기를 비우고 질소를 가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에탄올 1 리터를 사용하여 고체를 헹궜다. 여액을 진공에서 여과하여 표제 화합물을 생성하였다.

3.3.1 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

디클로로메탄/디에틸 에테르로부터 재결정화한 후, (3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르 (8.7 g, 35 mmol)를 사용하여 실시예 1.3의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 융점 115.0 - 117.0℃, R_f = 0.03 (실

리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄). $C_{12}H_{17}NO$에 대한 원소 분석: 이론치: C 75.36; H 8.96; N 7.32; 실측치: C 75.78; H 8.96; N 7.45.

3.3.2 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르 (301 g, 1.25 몰)과 테트라히드로푸란 3.5 리터를 합하였다. 약 5℃로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 중의 수소화알루미늄리튬으로 된 용액 (3.9 리터, 1M, 3.9 몰)을 약 45분간 서서히 조금씩 가하였다. 완전히 첨가한 후, 60℃로 가열하였다. 18시간 후, 얼음조에서 냉각시켰다. 물/테트라히드로푸란 1/1 (1.95 리터)을 반응 혼합물의 온도가 20℃를 넘지 않는 속도로 적가하였다. 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 2.25 리터로 희석하고 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 디에틸 에테르 3 리터 중에 고체를 현탁시키고 여과하였다. 여액을 합하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디클로로메탄 4 리터와 합하고 물 1 리터로 3번 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 고체를 얻었다. 고체를 디에틸 에테르 0.3 리터로 연마하고, 여과하여 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.12 (실리카 겔 디클로로메탄/메탄올/진한 수성 암모니아, 9/1/0.1).

3.3.3 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-페닐-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르 (171 g, 0.69 몰)와 테트라히드로푸란 2 리터를 합하였다. 약 5℃로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 중의 수소화알루미늄리튬으로 된 용액 (2.24 리터, 1M, 2.24 몰)을 약 15분간 서서히 가하였다. 완전히 첨가한 후, 60℃로 가열하였다. 18시간 후, 얼음조에서 냉각시켰다. 포화 타르타르산칼륨나트륨 수용액 208 ㎖를 가하여 서서히 켄칭시켰다. 완전히 켄칭시킨 후, 황산나트륨 100 g과 셀라이트 150 g을 가하고 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 2 리터로 희석시키고 여과하였다. 고체를 디에틸 에테르 2 리터에 현탁시키고 여과하였다. 여액을 합하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다. 융점 106 - 110 ℃. R_f = 0.12 (실리카 겔 디클로로메탄/메탄올/진한 수성 암모니아, 9/1/0.1).

3.4.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 1.4.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

3.4.2 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 1.4.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.05 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

3.5 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (0.5 g, 1.3 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 ㎖, 2.9 mmol) 및 무수 디클로로메탄 17 ㎖를 합하였다. 얼음조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (201 ㎎, 1.36 mmol)를 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.26 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

3.6 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘의 합성

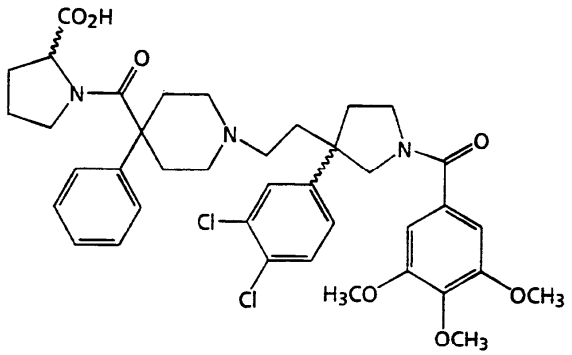
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-((2-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 사용하여 실시예 1.6의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다.

3.7 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘을 사용하여 실시예 1.7의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 4>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



4.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보메톡시피롤리딘- 1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-((2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 사용하여 실시예 1.6의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

4.2 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 1.7의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<제조예 2>

4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘

수산화나트륨 수용액 (50 중량%, 400 ㎖) 중에 N-벤질-N-비스-(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드 (72.0 g, 269 mmol)와 피리드-3-일아세토니트릴 (31.8 g, 269 mmol) 및 헥사데실트리부틸포스포늄 브로마이드 6 g을 합하였다. 증기조에서 가열하고 왕성하게 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하고 10% 염산 수용액으로 2번 추출하였다. 수성층을 합하고 수산화나트륨 수용액 (50 중량%)을 가하여 염기성으로 하였다. 염기성화된 수성층을 디에틸 에테르로 3번 추출하였다. 합한 에테르층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하여 여액을 생성하였 다. 여액에 염화수소 가스를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 65℃ 진공에서 건조시켜 1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-시아노피페리딘 염산염을 생성하였다.

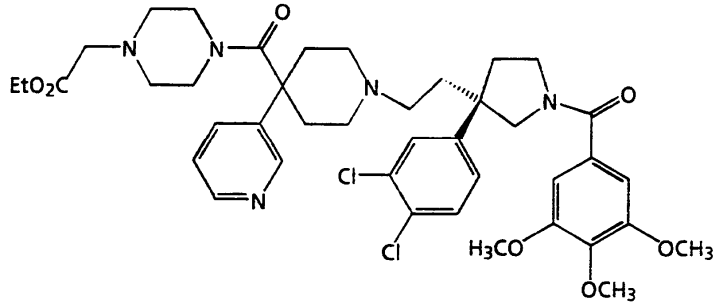
에틸렌 글리콜 120 ㎖에 1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-시아노피페리딘 염산염 (10.0 g, 28 mmol), 수산화나트륨 (7.6 g, 190 mmol) 및 물 2 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 15시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 메탄올 20 ㎖ 및 에탄올 20 ㎖와 합하고 교반하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 제거하였다. 에탄올 50 ㎖를 여액에 가하고 1시간 동안 교반하여 2차 고체를 생성하였다. 여과하여 2차 고체를 제거하고 12M 염산 수용액으로 여액을 산성화시켰다. 산성화된 여액을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 디클로로메탄을 합하였다. 물로 추출하였다. 중탄산나트륨을 사용하여 수성층의 pH를 7로 조정하였다. 수성층을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하고, 잔류물을 에탄올과 합하고 진공에서 다시 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 메탄올과 합하고 약 50℃로 가열하여 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 여과하고, 아세톤 30 ㎖를 여액에 가하여 고체를 생성하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 아세톤으로 헹구고, 건조시켜 1-벤질-4-(피리드-3-일)-피페리딘-4-카르복실산을 생성하였다.

디메틸포름아미드 130 ㎖ 중에 1-벤질-4-(피리드-3-일)-피페리딘-4-카르복실산 5.1 g, 4-카르보에톡시메틸피페라진 5.8 g, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 5.0 g 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 3.6 g을 합하였다. 60시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 1 리터로 희석하였다. 희석한 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하고, 여과하고 건조시켜 1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다. R_f = 0.52 (실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올/진한 수성 암모니아, 90/10/1).

1-벤질-4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 1.9 g과 에탄올 9200 ㎖를 합하였다. 탄소상의 5% 팔라듐 1.2 g을 가하였다. 65 psi의 압력 장치에서 수소화시켰다. 17시간 후, 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 진공에서 여액을 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 98/2 디클로로메탄/메탄올, 96/4 디클로로메탄/메탄올, 94/6/0.6 디클로로메탄/메탄올/진한 수성 암모니아, 및 94/8/0.6 디클로로메탄/메탄올/진한 수성 암모니아로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 5>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



5.1.1 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 및 (R)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 분리

3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (1.0 g, 38.5 mmol)과 부탄온을 합하였다. 부탄온 80 ㎖ 중의 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (1.6 g, 38.0 mmol)으로 된 용액을 가하였다. 환류로 가열하였다. 15분 후, 실온으로 냉각시킨 다음 염-얼음조에서 더 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과하고 부탄온으로 헹궜다. 물/메탄올로부터 고체를 재결정화시켜 (S)-(-)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염을 생성하였다. 융점 201 내지 204℃ (분해). $[\alpha]_D^{20} = -18.9°$ (c = 0.60, 디메틸술폭시드). 단결정의 X-회절 분석으로 (S)-형임을 확인하였다. 유속이 1.0 ㎖/분인 펜탄/메탄올/트리에틸아민 (80/10/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 (CHIRALPAK) AD 25 cm x 0.46 cm 칼럼을 사용하여, 추출로 얻은 유리 아민의 분석 시료에 대한 HPLC상에 대한 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 96% (96% ee), (S)-이성질체 체류시간이 11.2분, (R)-이성질체 체류시간이 14

.5분임을 나타내었다.

5.1.2 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 및 (R)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산염의 분리

물/메탄올 10 ㎖/10 ㎖ 중에 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (0.8 g, 19 mmol)과 12M 염산 수용액 (0.16 ㎖, 19 mmol)을 합하였다. 환류로 가열하였다. 메탄올 10 ㎖ 중의 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (1.0 g, 38.5 mmol)로 된 용액을 적가하였다. 15분 후, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과하고 물로 헹궈서 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염을 생성하였다. 융점 201 내지 204℃ (분해). 실시예 5.1.1에 기재된 것과 같은 HPLC 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 97% (97% ee)임을 나타내었다.

5.1.3 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 합성 및 분리

(3-(3,4-디클로로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 18.14 kg (40 lb)과 테트라히드로푸란 117.93 kg (260 lb)을 합하였다. 용기에 질소를 가하였다. 보란 디메틸술피드 착화합물로 된 용액 (17.23 kg (38 lb), 테트라히드로푸란 중의 2M)을 가하였다. 환류로 가열하였다. 60시간 후, 내부 온도가 약 70℃로 상승할 때까지 증류한 다음 메탄올 294.84 kg (650 lb)을 사용하여 반응을 서서히 켄칭시켰다. 물 294.84 kg (650 lb)을 가하였다. 메탄술폰산 7.26 kg (16 lb)을 가하였다. 환류로 가열하고 증류물을 제거하여 잔류 테트라히드로푸란을 거 의 대부분 제거하였다. 메탄올 약 68.14 리터 (18 갤런)과 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 14.51 kg (32 lb)을 합하였다. 환류로 가열하고 상기 잔류물을 함유하는 용기로 옮겼다. 시드 결정을 가하고 10℃로 서서히 냉각시켜 고체를 생성하였다. 고체를 수집하고 메탄올 548.88 리터 (145 갤런)와 물 548.88 리터 (145 갤런)를 합하였다. 환류로 가열하였다. 1시간 후, 10℃로 서서히 냉각시켜 고체를 생성하였다. 건조시킨 후, 고체를 수집하여 표제 화합물을 생성하였다.

5.1.4 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 분리

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (4.5 g, 9.9 mmol)과 디클로로메탄/피리딘 (70 ㎖, 6/1)을 합하였다. 아세트산 무수물 (1.04 ㎖, 11.0 mmol)및 4-디메틸아미노피리딘 (50 ㎎, 0.41 mmol)을 가하였다. 2시간 후, 진공에서 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 1M 염산 용액 (2 x 200 ㎖), 포화 중탄산나트륨 용액, 및 포화 염화나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-아세톡시에틸)피롤리딘을 생성하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 에틸 아세테이트). $C_{24}H_{27}Cl_2NO_6$에 대한 원소 분석: 이론치: C 58.07; H 5.48; N 2.82; 실측치: C 57.67; H 5.46; N 2.84.

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-아세톡시에틸)피롤리딘 (6.6 g, 13.3 mmol)과 디클로로메탄 100 ㎖를 합하였다. 실리카 겔 32 g을 가하였다. 슬러리를 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 인산염 완충 용액 (800 ㎖, 0.1M, pH = 7.5, 이 완충 용액은 증류수를 사용하여 1 리터로 희석된 85% H_3PO_4 11.5 g을 사용하여 제조되고 고체 수산화칼륨 펠렛을 사용하여 pH가 7.5로 조정됨)에 잔류물을 현탁시켜 슬러리를 얻었다. 슬러리를 리파제 (13 g, EC 3.1.1.3, VII형, Candida cylidracea)로 처리하였다. 유속이 1.0 ㎖/분인 펜탄/에탄올/메탄올 (80/15/5)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD 25 cm x 0.46 cm 칼럼 상에서의 HPLC에 의해 반응을 관찰하였다. 아래와 같이 분석용 분획물을 제조하였다. 14000 cm^{-1}에서 10분간 용액을 원심분리하고, 상층액을 제거하고 질소 스트림하에서 농축시켜 잔류물을 얻고, 잔류물을 디클로로메탄 (약 1 ㎖)에 용해시키고, 분석을 위해 칼럼에 주입하였다. 거울상 이성질체 과잉량 (ee)이 (+)-아세테이트에 대해 만족스러운 경우 (>95% ee), 반응물을 여과하였다. 고체를 디클로로메탄 (8 x 500 ㎖)으로 헹궜다. 여액을 디클로로메탄 (8 x 500 ㎖)으로 추출하였다. 고체를 6% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 합한 용리액을 농축시키고 진공에서 추출하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트를 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 (+)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페 닐)-3-(2-아세톡시에틸)피롤리딘을 생성하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 에틸 아세테이트). $C_{24}H_{27}Cl_2NO_6 \cdot 0.5H_2O$에 대한 원소 분석: 이론치: C 57.14; H 5.59; N 2.78; 실측치: C 57.37; H 5.45; N 2.87. $[\alpha]_D^{20}$ = +36.4° (c = 0.894, 클로로포름).

메탄올 15 ㎖ 중의 (+)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-아세톡시에틸)피롤리딘 (670 ㎎, 1.35 mmol)과 수산화리튬 수용액 (4.2 ㎖, 1M)을 합하였다. 3.5시간 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 1M 염산 용액과 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 18시간 동안 고진공에서 건조시켜 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘: R_f = 0.11 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

5.2.1 (S)-(+)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (0.14 g, 0.21 mmol), 에틸 아세테이트 15 ㎖, 아세토니트릴 6 ㎖, 물 6 ㎖ 및 중탄산나트륨 (0.09 g, 1.03 mmol)을 합하였다. 염-얼음조에서 0℃로 냉각시켰다. 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (0.048 g, 0.21 mmol)를 가하였다. 30분 후, 실온으로 승온시켰다. 실온에서 30분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세 테이트와 염수로 나누었다. 유기층을 1M 염산 용액, 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.11 (실리카 겔, 에틸 아세테이트). $[\alpha]_D^{20}$ = +61.7° (c = 1.01, 메탄올).

5.2.2 (S)-(+)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (6.0 g, 8.84 mmol), 아세톤 40 ㎖, 물 40 ㎖, 수산화나트륨 (0.335 g, 8.87 mmol) 및 중탄산나트륨 (3.73 g, 8.87 mmol)을 합하였다. 약 0℃로 냉각시켰다. 아세톤 12 ㎖ 중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (2.2 g, 9.7 mmol) 용액을 약 15분에 걸쳐 가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 염수에 분배하였다. 유기층을 차례로 1M 수산화나트륨 용액, 포화 중탄산나트륨 용액, 1M 염산용액, 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.11 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

5.3 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-(+)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 1.351 mmol과 메탄술포닐 클로라이드 (0.14 ㎖, 1.81 mmol)를 사용하 여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.27 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

5.4.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

아세토니트릴 40 ㎖ 중에 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 2 g, 4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 5.9 g 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.53 g을 합하였다. 환류로 가열하였다. 12시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트, 98/2 디클로로메탄/메탄올, 96.5/3.5 디클로로메탄/메탄올, 95/5 디클로로메탄/메탄올, 94/6 디클로로메탄/메탄올로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.43 (실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올, 9/1).

5.4.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

3,4,5-트리메톡시벤조산 (3.5 kg, 16.5 몰)과 1.2-디메톡시에탄 (14.2 kg) 및 디메틸 포름아미드 4 g을 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 반응 온도가 약 19℃를 넘지 않도록 약 50분에 걸쳐 옥살릴 클로라이드 (2.99 kg, 23.5 mmol)를 가 하였다. 20시간 후, 25℃ 진공에서 농축시켜 증류물 약 3.7 kg을 제거하여 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 용액을 생성하였다.

아세톤 27.2 kg 중의 (S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (9.05 kg, 13.3 mmol), 탄산칼륨 6.42 kg을 합하였다. 약 5℃로 냉각시키고 물 31.42 리터 (8.3 갤런)를 가하였다. 약 3℃로 냉각시키고 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (14.0 kg, 1,2-디메톡시에탄 중의 26.9%, 16.3 몰) 용액을 약 25분에 걸쳐 서서히 가하였다. 반응을 완료한 후, 25℃로 승온시켰다. 반응 혼합물을 톨루엔 36.35 kg으로 희석시켰다. 층들을 분리하고 유기층을 물 7.57 리터 (2 갤런)와 3M 염산 수용액 2 kg으로 된 용액에 이어 염수로 추출하였다. 약 18.93 리터 (5 갤런)이 남을 때까지 유기층을 진공에서 농축시켰다. 톨루엔 18.2 kg을 가하고 다시 18.93 리터 (5 갤런)이 남을 때까지 진공에서 농축시켰다. 톨루엔 36.15 kg을 가하고 약 -3℃로 냉각시켰다. N-메틸모르폴린 (6.85 kg, 67.7 몰)과 메탄술포닐 클로라이드 (3.40 kg, 29.7 몰)을 가하였다. 반응을 완료한 경우, 물 18.17 리터 (4.8 갤런)를 가하고 약 25℃로 승온시켰다. 층들을 분리하고 유기층을 3M 염산 수용액 18.1 kg으로 추출하였다. 층들을 분리하여 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘으로 된 용액을 생성하였다.

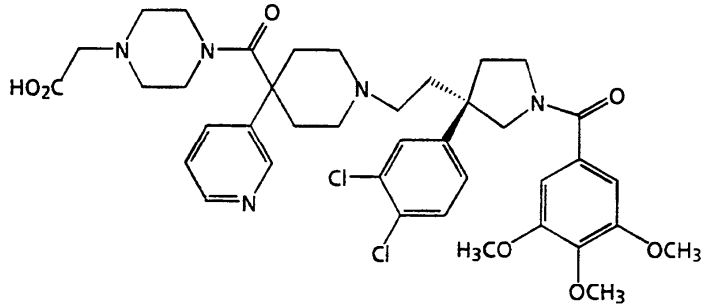
상기 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘으로 된 용액, 탄산칼륨 (4.07 kg, 29.5 몰), 4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 12.0 몰, 및 물 12.49 리터 (3.3 갤런)를 합하였다. 약 70℃로 가열하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 메틸 에틸 케톤 18.1 kg으로 희석하고 15분간 교반한 다음 층들을 분리하였다. 유기층을 물 12.87 리터 (3.4 갤런)로 추출한 다음 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다.

5.5 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 1.1 g과 디클로로메탄 50 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 염산 가스 약 1.6 g을 약 10분에 걸쳐 가하였다. 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하고, 에탄올 50 ㎖로 2번 가하고, 건조시킨 후, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 6>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



6.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

테트라히드로푸란/물 (6 ㎖/6 ㎖) 중의 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.3 g, 0.4 mmol)과 수산화리튬 (59 ㎎, 2.34 mmol)을 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 2시간 후, 진공에서 증발시켜 테트라히드로푸란을 제거하고, 얼음조에서 냉각시키고, 1M 염산 수용액을 사용하여 수성 반응 혼합물을 산성화 (약 pH 5)시켰다. 중탄산나트륨을 사용하여 수성 반응 혼합물의 pH를 약 7로 조정하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액에 염산 가스를 가하고 진공에서 증발시키고, 건조시킨 후, 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.71 (실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올/진한 수성 암모니아, 80/20/1).

<제조예 3>

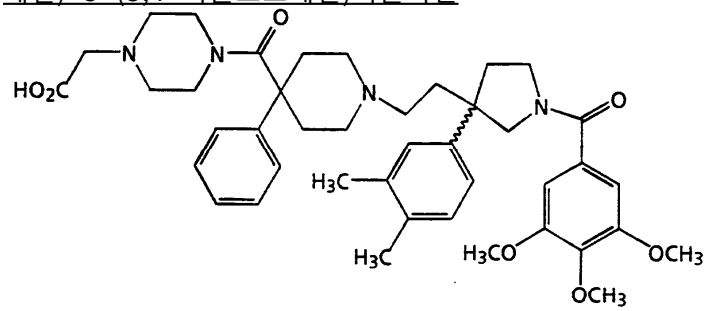
4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산 염

디클로로메탄 400 ㎖ 중의 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 (27.0 g, 88.5 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (34 ㎖, 0.195 몰), 4-카르보에톡시메틸피페라진 (5.8 g) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (13.2 g, 98 mmol)을 합하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18.7 g, 87.5 mmol)을 가하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 20% 에틸 아세테이트/헥산, 에틸 아세테이트, 94/6 디클로로메탄/메탄올, 및 90/10 디클로로메탄/메탄올로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일))카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일))카르복스아미도)피페리딘 (37.5 g, 78 mmol)과 디클로로메탄 300 ㎖를 합하였다. 다이옥산 중의 염산 용액 (70 ㎖, 4M, 280 mmol)을 가하였다. 5시간 후, 디에틸 에테르를 가하고 계속 교반하여 고체를 생성하였다. 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 7>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



7.1.1 3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

3,4-디메틸페닐아세토니트릴 50.0 mmol과 테트라히드로푸란 140 ㎖를 합하였다. 약 5℃로 냉각시켰다. 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드로 된 용액 (800 ㎖, 테트라히드로푸란 중의 1M, 800 mmol)을 적가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 온도가 20℃를 넘지 않는 속도로 상기 용액을 테트라히드로푸란 500 ㎖ 중의 에틸 브로모아세테이트 (84.5 ㎖, 762 mmol)로 된 차가운 (-8℃) 용액에 캐뉼러를 통해 옮겼다. 실온에서 교반시켰다. 18시간 후, 디에틸 에테르 1.5 리터로 희석하고 포화 염화암모늄 수용액, 물, 포화 염화나트륨 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다.

7.1.2 3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드로 된 용액 (723 ㎖, 테트라히드로푸란 중의 1M, 723 mmol)을 얼음조에서 0℃로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 130 ㎖ 중의 3,4-디메틸페닐아세토니트릴 50.0 mmol로 된 용액을 약 1.5시간 동안 가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 교반하였다. 2시간 후, 상기 용액을 캐뉼러를 통해 테트라히드로푸란 250 ㎖ 중의 에틸 브로모아세테이트 (126 g, 757 mmol)로 된 차가운 (-50℃) 용액으로 옮겼다. 완전히 옮긴 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 18시간 후, 디에틸 에테르 500 ㎖로 희석하고 물, 1M 염산 용액, 포화 중탄산나트륨 수용액, 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 디에틸 에테르로부터 잔류물을 재결정화시켜 고체로 된 표제 화합물을 생성하였다.

7.2.1 (3-(3,4-디메틸페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르를 사용하여 실시예 2.2.2의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다.

7.2.1 (3-(3,4-디메틸페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

파르 보틀에서 3-시아노-3-(3,4-디메틸페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (56 g, 177 mmol)과 에탄올 500 ㎖를 합하였다. 라니 니켈 50 g과 진한 암모니아 수용액 85 ㎖를 가하였다. 50℃ 및 100 psi에서 48시간 동안 수소화시켰다. 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에탄올을 사용하여 고체를 헹궜다. 여액을 진공에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 6%

메탄올/디클로로메탄을 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

7.3 3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-(3,4-디메틸페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르를 사용하 여 실시예 2.3의 방법에 따라 제조하고, 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.35 (실리카 겔, 85/10/5 디클로로메탄/메탄올/아세트산).

7.4 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

아세톤 50 ㎖/물 50 ㎖ 중에 3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 20 mmol과 중탄산나트륨 8.4 g을 합하였다. 아세톤 50 ㎖ 중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (4.6 g, 19.9 mmol)로 된 용액을 가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 3번 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.25 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

7.5 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.44 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

7.6 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디메틸페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 사용하여 실시예 1.6의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

7.7 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디메틸페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 1.7의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<제조예 4>

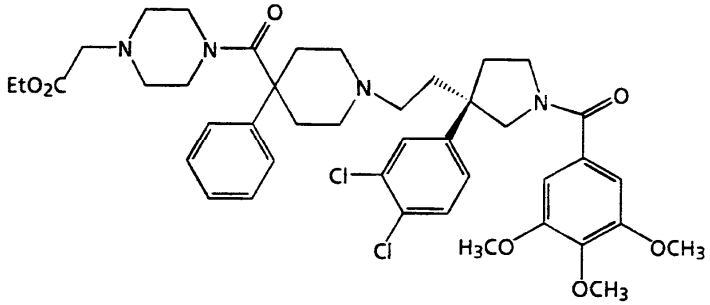
4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일))카르복스아미도)피페리딘 (26.0 g, 56.7 mmol)과 디클로로메탄 40 ㎖를 합하였다. 염산 가스 2.8 g을 가하였다. 3시간 후, 진공에서 증발시키고, 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.

벌법으로, 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일))카르복스아미도)피페리딘 (10.0 g, 21.8 mmol)과 에탄올 700 ㎖를 합하였다. 염산 수용액 (57%, 6.1 ㎖, 45.75 mmol)을 가하였다. 2시간 후, 환류로 가열하였다. 19시간 후, 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 디에틸 에테르 300 ㎖로 희석하여 고체를 생성하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 1시간 후, 여과로 고체를 수집 하고 디에틸 에테르로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot 2HI$에 대한 원소 분석: 이론치: C 39.04; H 5.08; N 6.83, 실측치: C 39.14; H 5.38; N 6.88.

<실시예 8>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



8.1.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

아세토니트릴 25 ㎖ 중에 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 2 g, 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (3.1 g, 5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 3 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 28시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 200 ㎖로 희석하였다. 희석한 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 포화 중탄산나트륨 수용액과 염수로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 디에틸 에테르/에틸 아세테이트 (300 ㎖/70 ㎖)를 합하였다. 환류로 가열하고 여과시켜 여액을 생성하였다. 여액과 옥살산 1 g을 합하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과하여 수집하였다. 고체를 디클로로메탄/포화 중탄산나트륨 수용액 (500 ㎖/500 ㎖)과 합하고 교반하였다. 유기층을 분리하고 물로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.39 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

8.1.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

테트라히드로푸란 225 ㎖ 및 물 75 ㎖ 중에 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 (43.4 g, 81.5 mmol), 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (32 g, 70 mmol) 및 탄산칼륨 (35 g, 253 mmol)을 합하였다. 환류로 가열하였다. 108 시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 유기층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트, 1% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄, 4% 메탄올/디클로로메탄, 5% 메탄올/디클로로메탄 및 6% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.37 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄). $C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_7$에 대한 HRMS 이론치 795.329131, 실측치 795.329832.

8.2.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 옥살산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 톨루엔 10 ㎖를 합하였다. 옥살산 (0.25 g, 2.8 mmol)을 가하였다. 에틸 아세테이트 5 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 30분 후, 여과하여 고체를 수집하고, 톨루엔으로 헹구고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.2.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 옥살산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 톨루엔 10 ㎖를 합하였다. 옥살산 (0.125 g, 1.4 mmol)을 가하였다. 에틸 아세테이트 3 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 30분 후, 여과하여 고체를 수집하고, 톨루엔으로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.2.3 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 옥살산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 부탄온 20 ㎖를 합하였다. 부탄온 5 ㎖ 중의 옥살산 용액 (0.125 g, 1.4 mmol)을 가하여 고체를 생성하였다. 5분 후, 여과하여 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.3.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (45.6 g, 57.3 mmol)과 디클로로메탄 600 ㎖를 합하고 여과하였다. 교반하면서, 염산 가스를 가하였다. 1시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.3.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페 라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.19 g, 1.46 mmol)과 디클로로메탄 15 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 용액에 염산 가스를 가하였다. 1시간 후, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.4 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 말레산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.88 g, 1.1 mmol)과 에탄올 5 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 에탄올 5 ㎖ 중의 말레산 (0.28 g, 2.4 mmol)로 된 용액을 가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 디에틸 에테르를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.5.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸라르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 에틸 아세테이트 5 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 에틸 아세테이트/에탄올 (5 ㎖/5 ㎖) 중의 푸마르산 (0.32 g, 2.76 mmol)으로 된 용액을 가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였 다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하여 표제 화합물을 생성하였다.

8.5.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸라르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 에탄올 20 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 푸마르산 0.30 g을 가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{48}H_{58}Cl_2N_4O_{13} \cdot 1.27H_2O$에 대한 원소 분석: 이론치: C 58.07; H 6.15; N 5.64; 실측치: C 57.95; H 6.13; N 5.46.

8.6.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 시트르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (2.0 g, 2.6 mmol)과 에틸 아세테이트 10 ㎖를 합하였다. 약 50℃로 가열하였다. 에탄올 5 ㎖ 중의 시트르산 (0.5 g, 2.6 mmol)로 된 용액을 가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 디에틸 에테르를 가하여 고체를 생성하였다. 진공에서 증발시 켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.6.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 시트르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.5 g, 0.65 mmol)과 에틸 아세테이트 4 ㎖를 합하였다. 약 50℃로 가열하였다. 에탄올 2 ㎖ 중의 시트르산 (0.25 g, 1.3 mmol)로 된 용액을 가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 디에틸 에테르를 가하여 고체를 생성하였다. 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.6.3 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 시트르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 1.0 g과 에탄올 30 ㎖를 합하였다. 에탄올 5 ㎖ 중의 시트르산 0.5 g으로 된 용액을 가하였다. 1시간 후, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.7 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 메탄술폰산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (2.0 g, 2.6 mmol)과 에탄올 10 ㎖를 합하였다. 약 45℃로 가열하였다. 디에틸 에테르 2 ㎖ 중의 메탄술폰산 (1.0 g, 10.4 mmol)로 된 용액을 가하였다. 30분 후, 디에틸 에테르를 가하여 고체를 생성하였다. 진공에서 증발시키고 디에틸 에테르를 가하였다. 용매를 4번 따뤄내고 디에틸 에테르를 가하였다. 여과하여 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.8 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 2-히드록시에탄술폰산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 에탄올 10 ㎖를 합하였다. 2-히드록시에탄술폰산 수용액 (14 ㎖, 0.18M, 2.52 mmol)을 가하였다. 환류로 가열하였다. 15분 후, 냉각시키고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 디에틸 에테르로 잔류물을 연마하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.9 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 브롬화수소산염의 합성

에탄올 1 ㎖와 디에틸 에테르 10 ㎖를 합하였다. 이를 얼음조에서 냉각시켰 다. 아세틸 브로마이드 0.2 ㎖를 가하였다. 5분 후, 이 용액에 에틸 아세테이트 20 ㎖ 중의 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 2 g으로 된 용액을 가하였다. 디에틸 에테르 40 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 1.5시간 후, 여과하고, 디에틸 에테르로 헹구고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.10 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 타르타르산염의 합성

아세톤 25 ㎖ 중에 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 (1)-타르타르산 0.6 g을 합하였다. 약 50℃로 가열하였다. 1시간 후, 실온으로 냉각시켰다. 72시간 후, 진공에서 농축시키고, 디에틸 에테르 40 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.

8.11 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 에탄술폰산염의 합성

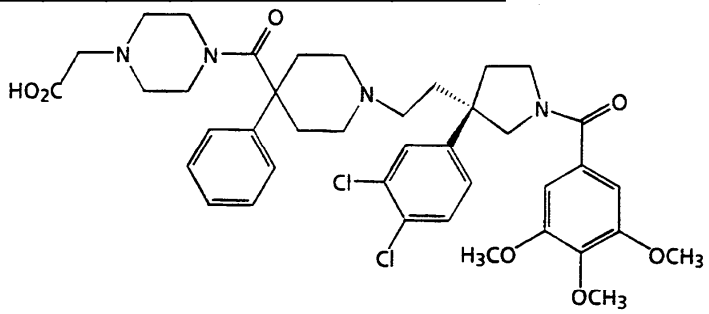
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.88 g과 에탄올 20 ㎖를 합하였다. 에탄술폰산 0.24 g을 가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르와 합하고 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

8.12 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1R)-(-)-10-캄파술폰산염의 합성

아세톤 25 ㎖ 중에 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.26 mmol)과 (1R)-(-)-10-캄파술폰산 0.6 g을 합하였다. 약 50℃로 가열하였다. 1시간 후, 실온으로 냉각시켰다. 72시간 후, 여과하고 진공에서 농축시키고 디에틸 에테르 40 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 9>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



9.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

얼음조에서 냉각시키면서, 테트라히드로푸란/물 (20 ㎖/20 ㎖)에 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 (1.0 g, 1.2 mmol)과 수산화리튬 (0.3 g, 12.6 mmol)을 합하였다. 5시간 후, 진공에서 증발시켜 대부분의 테트라히드로푸란을 제거하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 6으로 조정하였다. 중화된 수성 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 제조하였다.

9.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (2.25 g, 2.94 mmol)과 디클로로메탄 중의 포화 염산 용액 200 ㎖를 합하였다. 2시간 후, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_7$에 대한 HRMS 이론치 767.297831, 실측치 767.298515.

<제조예 5>

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일 클로라이드

아세톤 500 ㎖ 중에서 2-히드록시-5-니트로벤조산 (21.5 g, 117 mmol), 탄산칼륨 (162.3 g, 1.174 몰) 및 메틸 요오드화물 (136.8 g, 96.4 mmol)을 합하였다. 환류로 가열하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 메틸 요오드화물 (136.8 g, 96.4 mmol)을 가하였다. 다시 환류로 가열하였다. 56시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 아세톤으로 헹구고 여액을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 에탄올로부터 잔류물을 재결정화시켜 이차 잔류물을 생성하였다. 이차 잔류물을 클로로포름 약 100 ㎖와 합하고, 여과하고 여액을 진공에서 증발시켜 메틸 2-메톡시-5-니트로벤조에이트를 생성하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥산 1/1).

메틸 2-메톡시-5-니트로벤조에이트 (13.3 g, 63 mmol)와 메탄올을 합하였다. 탄소 상의 5% 팔라듐 0.66 g을 가하였다. 50 psi의 압력 장치에서 수소화시켰다. 17시간 후, 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고 진공에서 여액을 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 디클로로메탄을 합하고 물로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트를 생성하였다. R_f = 0.18 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 1/1). $C_9H_{11}NO_3$에 대한 원소 분석: 이론치: C 59.66; H 6.12; N 7.73; 실측치: C 59.44; H 6.04; N 7.62.

빙초산 20 ㎖ 중에서 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트 (3.94 g, 21.7 mmol)와 트리에틸 오스토포르메이트 (12.8 g, 86.7 mmol)를 합하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 빙초산 20 ㎖ 및 아지드화나트륨 (5.64 g, 86.7 mmol)을 가하였다. 70℃로 가열하였다. 1시간 후, 빙초산 10 ㎖를 가하고 계속해서 70℃로 가열하였다. 추가 시간이 지난 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 500 ㎖로 희석하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 물로 헹구고, 건조시켜 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트를 생성하였다.

메탄올/물 (100 ㎖, 5:1 부피/부피) 중에서 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트 (2.86 g, 12.2 mmol)와 1M 수산화나트륨 수용액을 합하였다. 환류로 가열하였다. 4시간 후, 진공에서 농축시켜 메탄올 대부분을 제거하고, 물 50 ㎖를 가하고, 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 약 4로 조정하였다. 진공에서 증발시켜 고체를 생성하고, 물을 사용하여 고체를 슬러리화하고, 여과하고 건조시켜 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 생성하였다.

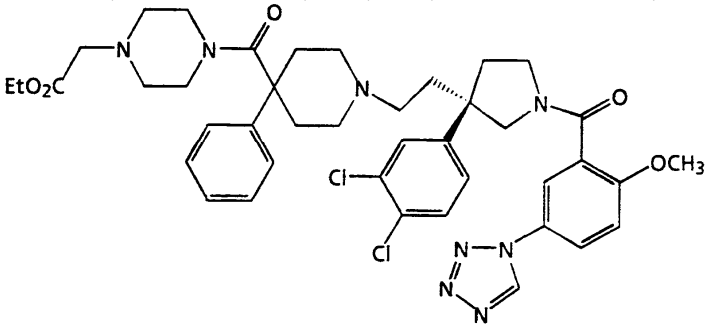
별법으로, 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조에이트 (13.3 g, 56.8 mmol)과 메탄올 150 ㎖를 합하였다. 1M 수산화나트륨 수용액 (62.5 ㎖, 62.5 mmol)을 가하였다. 환류로 가열하였다. 30분 후, 메탄올 50 ㎖와 물 50 ㎖를 가하고 계속해서 환류에서 가열하였다. 1시간 후, 진공에서 농축시켜 용매 대부분을 제거하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 약 1 내지 2로 조정하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 물로 헹구고, 건조시켜 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산을 생성하였다.

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조산 (1.2 g, 5.5 mmol)과 디클로로메탄 40 ㎖를 합하였다. 옥살릴 클로라이드 (0.72 ㎖, 8.25 mmol)에 이어 디메틸포름아미드 3 방울을 적가하였다. 4시간 후, 진공에서 증발시키고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 10>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복

스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



10.1 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (1.21 g, 5.5 mmol)과 중탄산나트륨 (2.6 g, 31 mmol)을 아세톤/물 (20 ㎖/20 ㎖)중에서 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일 클로라이드 (1.48 g, 6.2 mmol)을 가하였다. 30분 후, 실온으로 승온시켰다. 6시간 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 에틸 아세테이트로 추출하 였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액, 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트, 3% 메탄올/에틸 아세테이트, 6% 메탄올/에틸 아세테이트로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

10.2 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (0.6 g, 1.3 mmol)과 메탄술포닐 클로라이드 (0.12 ㎖, 1.55 mmol)을 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.20 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

10.3 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

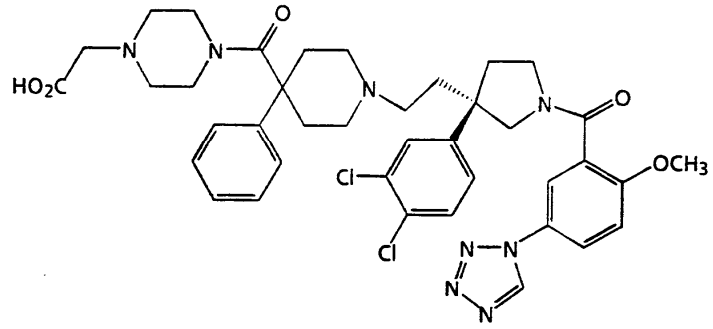
(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 (1.0 g, 1.62 mmol), 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (0.81 g, 1.3 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1 ㎖, 5.8 mmol)을 아세토니트릴 25 ㎖ 중에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 15시간 후, 냉각시키고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔 류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 나누었다. 유기층을 분리하고 포화 중탄산나트륨과 염수로 차례로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트, 3% 메탄올/에틸 아세테이트, 6% 메탄올/에틸 아세테이트로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.31 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

10.4 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.74 g, 0.91 mmol)과 디클로로메탄 25 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 교반하면서, 염산 가스를 가하였다. 1시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 디클로로메탄을 가하고, 진공에서 증발시키고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 11>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염



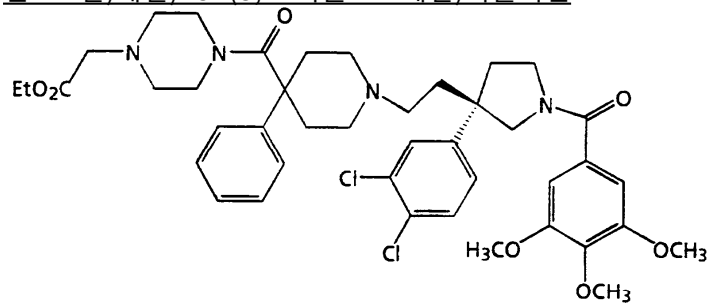
11.1 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 (0.3 g, 0.34 mmol)과 수산화리튬 (50 ㎎, 2.1 mmol)을 테트라히드로푸란/물 (10 ㎖/10 ㎖)에서 합하였다. 2시간 후, 진공에서 증발시켜 대부분의 테트라히드로푸란을

제거하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 6으로 조정하였다. 수성 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 에탄올을 합하고 진공에서 다시 증발시켜 잔류물을 생성하고, 물을 가하고, 교반하고 따뤄내서 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 1M 염산 용액과 합하고, 진공에서 증발시킨 다음 에탄올을 가하고 진공에서 증발시키고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{39}H_{44}Cl_2N_8O_5 \cdot 2HCl \cdot 3.71H_2O$에 대한 원소 분석: 이론치: C 51.17; H 5.88; N 12.24, 실측치: C 51.35; H 5.80; N 12.02.

<실시예 12>

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



12.1 (R)-(+)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (S,S)-디-p-아니소일타르타르산염의 분해

(S,S)-디-p-아니소일타르타르산 (14.77 g, 35 mmol), 물 200 ㎖ 및 메탄올 200 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 메탄올 135 ㎖ 중에 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (18.36 g, 70 mmol)으로 된 용액을 적가하였다. 1.5시간 후, 물 135 ㎖를 가하고 실온으로 서서히 냉각시켜 고체를 생성하였다. 형성되는 고체를 여과하고 물로 헹궈서 표제 화합물을 생성하였다. 융점 201 - 202℃ (분해). 실시예 5.1.1에 기재된 것과 같이 HPLC로 분석한 결과 거울상 이성질체 과잉량이 99.9% (99.9% ee)임을 나타내었다. $[\alpha]_D^{20} = +17.9°$ (c = 1.00, 디메틸술폭시드).

12.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(R)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일 타르타르산염을 사용하여 실시예 5.2.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.29 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

12.3 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.33 (실리카 겔, 에틸 아세테이트) 및 R_f = 0.44 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

12.4 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

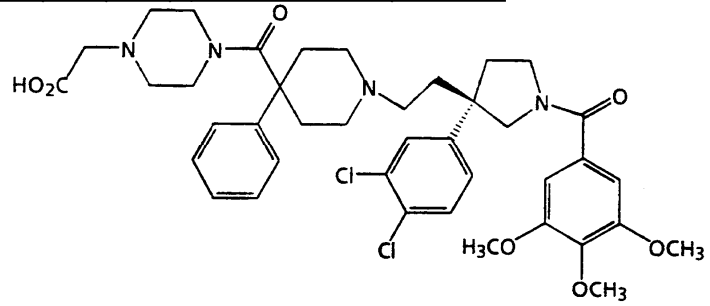
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 (5 g, 9.4 mmol), 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (5.0 g, 8.1 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.6 g, 35.5 mmol)을 아세토니트릴 100 ㎖에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 19시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 증발시켜 일차 잔류물을 생성하였다. 일차 잔류물을 디클로로메탄과 합하고 포화 중탄산나트륨 수용액과 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켜 이차 잔류물을 생성하였다. 1% 메탄올/디클로로메탄, 1.5% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 이차 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

12.5 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 8.4의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 13>

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



13.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산을 사 용하여 실시예 9.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

13.2 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 9.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<제조예 6>

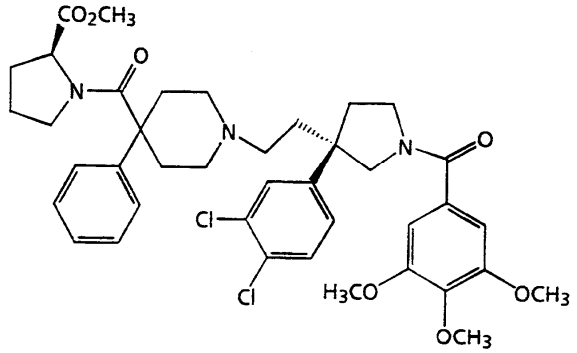
4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-피페리딘-4-카르복실산 (0.64 g, 3.34 mmol)과 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.58 ㎖, 6.8 mmol)을 디클로로메탄 20 ㎖에서 합하였다. (S)-2-카르보메톡시피롤리딘 히드로클로라이드 (L-프롤린 메틸 에스테르 히드로클로라이드, 0.61 g, 3.67 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.70 g, 3.67 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.25 g, 3.67 mmol)을 가하였다. 18시간 후, 디클로로메탄으로 반응 혼합물을 희석하고 물로 2번 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스 아미도)피페리딘 0.45 g과 디클로로메탄 40 ㎖를 합하였다. 염산 가스 약 1 g을 가하였다. 3시간 후, 진공에서 증발시키고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 14>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘

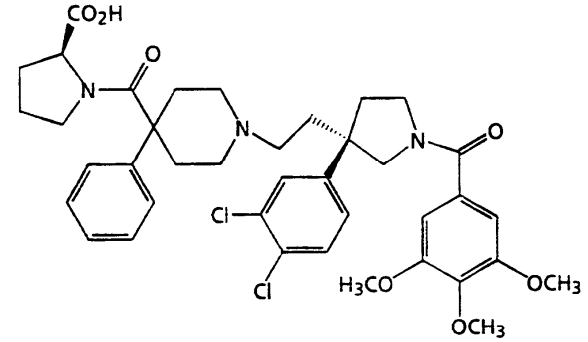


14.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염을 사용하여 실시예 8.1.1의 방법에 따라 제조하고, 10% 메탄올/에틸 아세테이트를 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. $C_{40}H_{48}Cl_2N_3O_7$ 에 대한 HRMS (FAB+) 이론치 752.286932, 실측치 752.286459.

<실시예 15>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



15.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

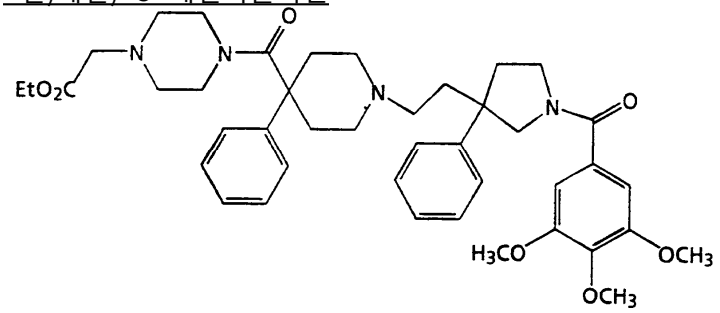
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 2.0 g, 1M 수산화나트륨 수용액 (100 ㎖, 100 mmol) 및 메탄올 60 ㎖를 합하였다. 2시간 후, 이 용액을 1M 염산 수용액을 사용하여 약 pH 4로 산성화시키고 디클로로메탄을 사용하여 반복 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{39}H_{46}Cl_2N_3O_7$ 에 대한 HRMS (FAB+) 이론치 738.271282, 실측치 738.270696.

15.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르복시피롤 리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((S)-2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 5.5의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 16>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘



16.1.1 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산염의 분리

(R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (1.10 g, 2.62 mmol)을 물/에탄올 (13.6 ㎖/13.6 ㎖)에서 합하였다. 12M 염산 용액 (0.217 ㎖, 2.63 mmol)을 가하였다. 메탄올 (13.6 ㎖) 중에 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (1.0 g, 5.23 mmol)의 뜨거운 용액을 가하였다. 환류로 가열하였다. 30분 후, 실온으로 서서히 냉각시켜 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 고체를 메탄올/물로부터 2회, 메탄올/2-부탄온으로부터 1회, 에탄올로부터 1회 재결정화시켜 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산을 생성하였다. 아세톤/물에서 탄산나트륨과 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 시료를 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드로 전환시킨 후, 유속이 1.5 ㎖/분인 펜탄/에탄올/메탄올/트리에틸아민 (80/15/5/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD (10 ㎛ x 4.6 cm x 250 cm) 칼럼을 사용하는 HPLC상에서의 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 98% (98% ee)이고, (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 (-)-이성질체로부터 제조된 이성질체의 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드에 대한 체류시간이 22.30분임을 나타내었다.

16.1.2 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 분리

에탄올 100 ㎖ 중의 3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (5.0 g, 20.2 mmol)으로 된 고온 용액을 에탄올 200 ㎖ 중에서 적은 양의 아세톤을 함유하는 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (16.46 g, 20.2 mmol)으로 된 환류 용액에 가하였다. 완전히 가한 후, 실온으로 서서히 냉각시켜 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 에탄올로부터 고체를 3회 재결정화시켜 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (융점 171.6 - 179.0℃)을 생성하였다. $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$에 대한 원소 분석: 이론치: C 63.05; H 5.79; N 2.30; 실측치: C 62.72; H 5.80; N 2.33. 아세톤/물 중의 탄산나트륨 및 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 시료를 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드로 전환시킨 후, 유속이 1.5 ㎖/분인 펜탄/에탄올/메탄올/트리에틸아민 (80/15/5/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD (10 ㎛ x 4.6 cm x 250 cm) 칼럼을 사용하는 HPLC상에서의 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 99.9% (99.9% ee)이고, (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 (-)-이성질체로부터 제조된 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드에 대한 체류시간이 22.30분임을 나타내었다.

상기로부터의 모액을 가만히 둬서 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 에탄올로부터 2번 재결정화시켜 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (융점 175.0 - 176.0℃)을 생성하였다. $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10} \cdot 0.8\,C_3H_6O$에 대한 원소 분석: 이론치: C 62.98; H 6.11; N 2.13; 실측치: C 62.86; H 5.94; N 2.33. 아세톤/물 중의 탄산나트륨 및 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 시료를 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드로 전환시킨 후, 유속이 1.5 ㎖/분인 펜탄/에탄올/메탄올/트리에틸아민 (80/15/5/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD (10 ㎛ x 4.6 cm x 250 cm) 칼럼을 사용하는 HPLC상에서의 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 99.9% (99.9% ee)이고, (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 (+)-이성질체로부터 제조된 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드의 체류시간이 10.26분임을 나타내었다.

16.1.3 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 분리

3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (99.2 g, 659 mmol)과 에탄올 (2.5 리터)를 합하였다. 환류로 가열하였다. 에탄올 (5.07 리터) 중의 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (212 g, 507 mmol)으로 된 환류 용액을 가하였다. 완전히 가한 후, 용액을 교반하면서 실온으로 서서히 냉각시켜 오일을 생성하였다. 환류에서 에탄올 중의 오일 (595 ㎖)을 용해시키고 에탄올 (1.1 리터)에서 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 49.2 g으로 된 환류 용액을 가하였다. 교반하면서 실온으로 냉각시켜 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 에탄올 3.2 리터로부터 재결정화시켜 이차 고체를 생성하였다. 여과하여 이차 고체를 수집하고 에탄올 2.6 리터로부터 재결정화시키고, (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염을 시드 결정으로 주입하여 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 121 g을 생성하였다.

16.1.4 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 분리

3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (101 g, 530 mmol)과 에탄올 1.92 리터를 합하였다. 환류로 가열하였다. 에탄올 3.9 리터 중의 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (107 g, 410 mmol)으로 된 용액을 가하였다. 계속 환류시켰다. 10분 후, 실온으로 서서히 냉각시키고 시드 결정을 가하였다. 18시간 후, 형성되는 고체를 여과하여 수집하고, 에탄올 200 ㎖로 헹구고, 에탄올로부터 2회 재결정화시켜 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (융점 179 - 180℃)을 생성하였다. $[\alpha]_D^{20} = -108.8$ (c = 1.02, 메탄올).

16.1.4 (+)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산염의 합성

(-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (30.9 g, 50.7 mmol)과 중탄산나트륨 (11.6 g, 53.2 mmol)을 테트라히드로푸란/물 (200 ㎖, 5/1)에서 합하였다. 얼음조에서 냉각시키고 디-t-부틸 디카르보네이트 (8.52 g, 101 mmol)를 가하였다. 18시간 후, 진공에서 증발시켜 대부분의 테트라히드로푸란을 제거하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 염화암모늄 포화 수용액, 중탄산나트륨 포화 수용액, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염으로부터 제조된 1-t-부톡시카르보닐-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘을 생성하였다. $R_f = 0.25$ (실리카 겔, 50% 에틸 아세테이트/헥산).

1-t-부톡시카르보닐-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (13.0 g, 44.6 mmol)과 다이옥산 중의 염산 용액 (22.3 ㎖, 4M, 89.2 mmol)을 합하였다. 50 ℃로 가열하였다. 1시간 후, 냉각시키고 디에틸 에테르를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 건조시킨 후 표제 화합물 (융점 161 - 163℃)을 생성하였다. $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (c = 0.563, 메탄올). $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$에 대한 원소 분석: 이론치: C 63.29; H 7.97; N 6.15; 실측치: C 63.21; H 7.86; N 6.05.

16.2.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (3.95 g, 6.48 mmol), 아세톤 20 ㎖, 물 6 ㎖ 및 탄산칼륨 (2.70 g, 19.5 mmol)을 합하였다. 얼음조에서 0℃로 냉각시켰다. 30분 후, 아세톤 20 ㎖ 중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (1.71 g, 7.4 mmol)로 된 용액을 적가하였다. 실온으로 승온시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액으로 분리하였다. 유기층을 분리하고 염수로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. $R_f = 0.23$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트). 유속이 1.5 ㎖/분인 펜탄/에탄올/메탄올/트리에틸아민 (80/15/5/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD (10 ㎛ x 4.6 cm x 250 cm) 칼럼을 사용하는 HPLC상에서의 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 98% (98% ee)이고, 체류시간이 22.30분임을 나타내었다.

16.2.2 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염 (56.0 g, 92.1 mmol), 에틸 아세테이트 2 리터 중의 탄산나트륨 (19.5 g, 184 mmol)과 물 2 리터를 합하였다. 얼음조에서 약 0℃로 냉각시켰다. 30분 후, 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (21.2 g, 92.1 mmol)를 조금씩 서서히 적가하였다. 완전히 가한 후, 실온으로 승온시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 1M 염산 수용액, 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

16.3 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-메탄술포닐에틸)피롤리딘의 합성

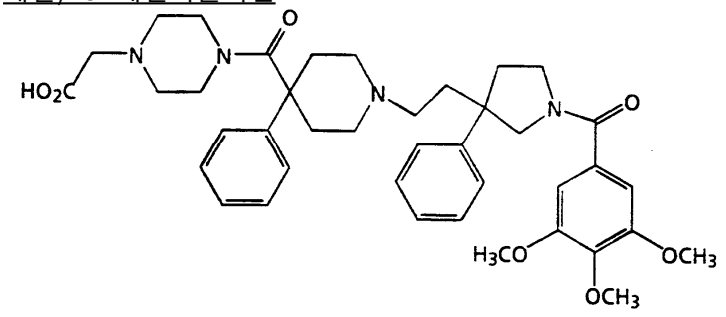
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 ((-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염으로부터 제조) (2.21 g, 5.51 mmol)과 메탄술포닐 클로라이드 (0.7 ㎖, 9.0 mmol)을 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. $R_f = 0.47$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트),

16.3 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-페닐-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 ((-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염으로부터 제조)과 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염을 사용하여 실시예 8.1.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

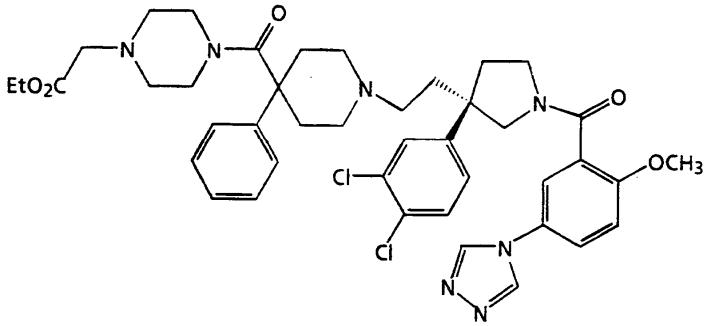
<실시예 17>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1- 일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘

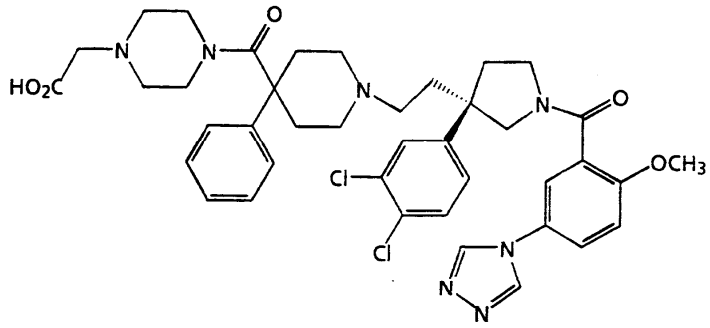


17.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1

-일)에틸)-3-페닐피롤리딘의 합성
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-페닐피롤리딘 ((-)-3-페닐-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염으로부터 제조)을 사용하여 실시예 9.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
<제조예 7>
2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일 클로라이드
문헌 [J. Chem. Soc. (C) 1664 (1967)]의 방법에 따라, 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트 (2.0 g, 11 mmol), N,N-디메틸포름아미드 아진 (1.56 g, 11 mmol), p-톨루엔술폰산 190 ㎎을 톨루엔 25 ㎖에서 합하였다. 용기의 헤드부에 아르곤을 가하고 묽은 염산 수용액을 통해 유출물을 가하도록 반응 용기에 가스 유입구를 설치하였다. 환류로 가열하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 중탄산나트륨 수용액에 분배시켰다. 수성층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 70% 에틸 아세테이트/디클로로메탄, 5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래파하여 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 잔류물을 재결정화시켜 메틸 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조에이트 (융점 191 - 195.5℃)를 생성하였다.
별법으로, 문헌 [J. Chem. Soc. (C) 1100 (1978)]의 방법에 따라, 메틸 2-메톡시-5-아미노벤조에이트 (1.8 g, 10 mmol), 디포르밀 히드라진 (0.97 g, 11 mmol), 포스포러스 펜톡시드 (1.84 g, 13 mmol)을 합하였다. 160℃로 가열하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 가하였다. 디클로로메탄으로 3번 추출하였다. 합한 유기층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 40% 에틸 아세테이트/디클로로메탄과 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 메틸 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조에이트 (융점 179 - 182℃)를 생성하였다.
메틸 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조에이트 56 mmol과 메탄올 200 ㎖ 및 물 50 ㎖를 합하였다. 1M 수산화나트륨 수용액 (62.5 ㎖, 62.5 mmol)을 가하였다. 환류로 가열하였다. 8시간 후, 진공에서 농축시켜 용매 대부분을 제거하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 약 1 내지 2로 조정하고, 포화 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조산을 생성하였다.
2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조산 5.5 mmol과 디클로로메탄 40 ㎖를 합하였다. 옥살릴 클로라이드 (0.72 ㎖, 8.25 mmol)에 이어 디메틸포름아미드 3 방울을 가하였다. 4시간 후, 진공에서 증발시키고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.
<실시예 18>
(R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



18.1 (S)-1-(2-메톡시-5-(테트라졸-1-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성
(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 10.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
18.2 (S)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성
(S)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘과 메탄술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
18.3 (R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성
(S)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 사용하여 실시예 10.3의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
<실시예 19>
(R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



19.1 (R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카 르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(4H-트리아졸-4-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 9.1의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다.

<제조예 8>

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일 클로라이드

메틸 2-메톡시-5-포르밀벤조에이트 (5.0 g, 25.9 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (8.55 g, 133 mmol) 및 아세트산나트륨 (10.25 g, 125 mmol)을 에탄올/물 (200 ㎖, 1/1)에서 합하였다. 50 ℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 얼음에 따붜서 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하여 메틸 2-메톡시-5-포르밀벤조에이트 옥심을 생성하였다. R_f = 0.76 (실리카 겔, 9/1 디클로로메탄/메탄올).

메틸 2-메톡시-5-포르밀벤조에이트 옥심 (3.5 g, 16.7 mmol)을 디클로로메탄 75 ㎖에 합하고, 얼음조에서 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드 (2.0 ㎖, 27.2 mmol)를 적가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액과 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 1/1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 메틸 2-메톡시-5-시아노벤조에이트를 생성하였다.

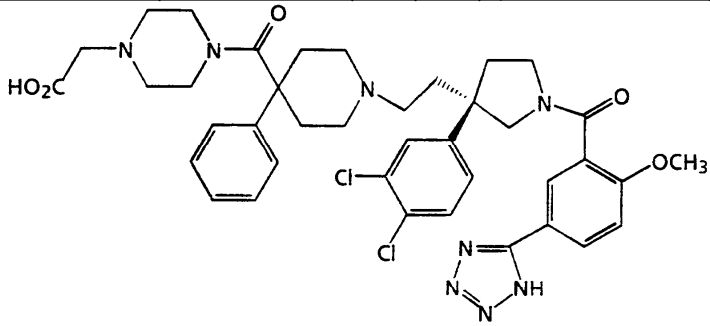
메틸 2-메톡시-5-시아노벤조에이트 0.67 mmol, 아지드화나트륨 (0.13 g, 2.04 mmol) 및 트리에틸암모늄 히드로클로라이드 (0.14 g, 1.03 mmol)을 N-메틸피롤리디논 6 ㎖에서 합하였다. 150 ℃로 가열하였다. 4시간 후, 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 층들을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 1M 염산 수용액을 사용하여 수성층의 pH를 약 1로 조정하였다. 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 3회, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 수성층을 염화나트륨으로 포화시키고 디클로로메탄으로 다시 4회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조에이트를 생성하였다.

메틸 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조에이트 1 mmol와 수산화리튬 1.1 mmol을 1/1 테트라히드로푸란/물 5 ㎖에서 합하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 0.5 M 염산 수용액과 디클로로메탄으로 희석하였다. 층들을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조산을 생성하였다.

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조산 5 mmol과 디클로로메탄 40 ㎖를 합하였다. 옥살릴 클로라이드 (0.72 ㎖, 8.25 mmol)와 이어서 디메틸포름아미드 3 방울을 적가하였다. 4시간 후, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 20>

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-트리아졸-5-일)벤조일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로 페닐)피롤리딘



20.1 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 10.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

20.2 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘과 메탄술포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

20.3 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

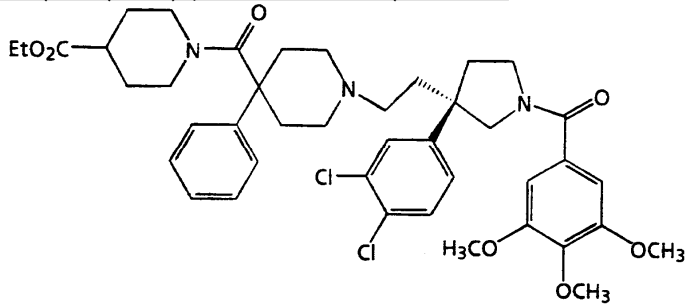
(S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 (1.0 g, 1.62 mmol)과 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염을 사용하여 실시예 10.3의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

20.4 (R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 9.1의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 21>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



21.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

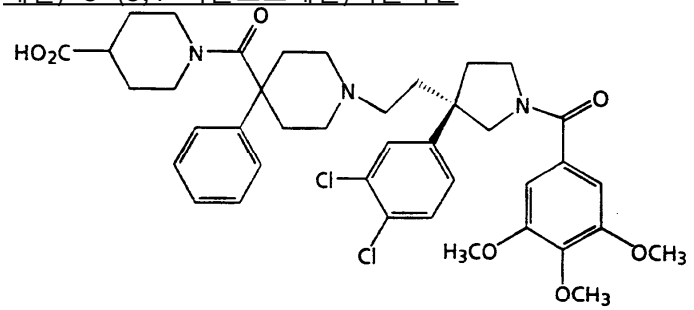
(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염을 사용하여 실시예 8.1.1의 방법에 따라 제조하고, 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.40 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

21.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 3.1 g과 디클로로메탄 100 ㎖를 합하였다. 염산 가스를 정지상 스트림으로 약 10분간 가하였다. 진공에서 증발시켜 고체를 생성하였다. 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{42}H_{51}Cl_2N_3O_7 \cdot HCl \cdot 1.1H_2O$에 대한 원소 분석: 이론치: C 59.94; H 6.53; N 5.02, 실측치: C 59.92; H 6.40; N 4.86.

<실시예 22>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘

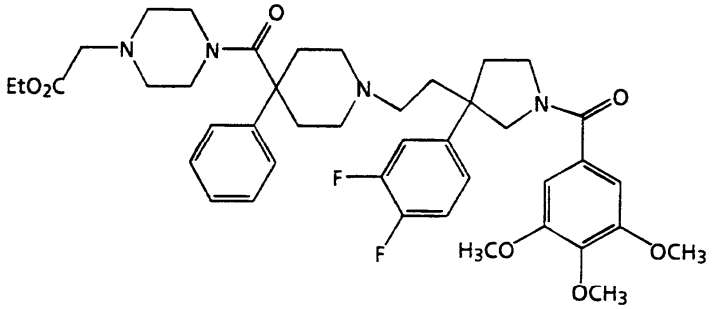


22.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 (0.65 g, 0.8 mmol), 테트라히드로푸란 15 ㎖ 및 물 15 ㎖를 합하였다. 수산화리튬 (0.11 g, 4.8 mmol)을 가하였다. 2시간 후, 1M 염산 수용액을 사용하여 pH를 6으로 조정하고 진공에서 증발시켜 테트라히드로푸란 대부분을 제거하였다. 증발시킨 반응 혼합물을 염수로 희석하고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 디클로로메탄 100 ㎖를 합하였다. 염산 가스 약 1.3 g을 가하여 고체를 생성하였다. 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 23>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘



23.1 3-시아노-3-(3,4-디플루오로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르의 합성

3,4-디플루오로페닐아세토니트릴을 사용하여 실시예 3.1.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

23.2.1 (3-(3,4-디플루오로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

3-시아노-3-(3,4-디플루오로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르를 사용하여 실시예 2.2.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

23.2.2 (3-(3,4-디플루오로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르의 합성

3-시아노-3-(3,4-디플루오로페닐)펜탄디오산 디에틸 에스테르 (106 g, 326 mmol), 에탄올 3 리터, 진한 수성 암모니아 160 ㎖ 및 라니 니켈 100 g을 합하였다. 약 50℃ 및 200 psi의 오토클레이브에서 수소화시켰다. 22시간 후, 셀라이트를 통해 여과하고 에탄올로 고체를 헹궜다. 진공에서 여액을 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 잔류물을 연마하여 표제 화합물을 생성하였다.

23.3 3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(3-(3,4-디플루오로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)아세트산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 2.3의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.26 (실리카 겔, 85/10/5 디클로로메탄/메탄올/아세트산).

23.4.1 (+)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 (-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산염의 분리

(R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (0.93 g, 2.2 mmol)과 12M 염산 수용액 (0.19 ㎖, 2.28 mmol)을 물/메탄올 10 ㎖/10 ㎖에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 메탄올 10 ㎖ 중의 3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (1.0 g, 4.4 mmol)으로 된 용액을 적가하였다. 15분 후, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 형성되는 고체를 여과하고 물로 헹궈서 (-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염을 생성하였다. $[\alpha]_D^{20}$ = -25.1 (c = 1.02, 디메틸술폭시드). 유속이 1.0 ㎖/분인 펜탄/메탄올/트리에틸아민 (80/10/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD (25 cm x 0.46 cm) 칼럼을 사용하여, 추출로 얻은 유리 아민 분석 시료에 대한 HPLC상에서의 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 97.8% (97.8% ee)이고, (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 (-)-이성질체로부터 제조된 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드에 대한 체류시간이 19.0 분이고, (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 (+)-이성질체로부터 제조된 3,4,5-트리메톡시벤즈아 미드에 대한 체류시간이 12.5 분임을 나타내었다.

23.4.2 (+)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염과 (-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산염의 분리

(R,R)-디-p-아니소일타르타르산 (6.6 g, 15.8 mmol)과 물/에탄올 70 ㎖/70 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 12 M 염산 수용액 (1.31 ㎖, 15.7 mmol)을 가하였다. 메탄올 70 ㎖ 중의 3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (7.15 g, 31.5 mmol)으로 된 용액을 적가하였다. 15분 후, 약간 냉각되게 두고 (-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염의 시드 결정을 가한 다음, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 형성되는 고체를 여과하였다. 보다 서서히 용리되는 이성질체가 풍부한 여액을 보유하였다. 고체를 고온 에탄올 800 ㎖와 합하고, 여과하고 용액의 부피를 약 600 ㎖로 감소시키고 실온으로 서서히 냉각시켜 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 82℃ 진공에서 건조시켜 (-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염을 생성하였다. 유속이 1.0 ㎖/분인 펜탄/에탄올/메탄올/트리에틸아민 (80/15/5/0.1)을 사용하여 용리하는 키랄팩 AD (25 cm x 0.46 cm) 칼럼을 사용하여, 3,4,5-트리메톡시벤즈아미드 유도체 분석 시료에 대한 HPLC상에서의 분석은 거울상 이성질체 과잉량이 >99% (99% ee)임을 나타내었다.

23.5 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘의 합성

(-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염을 사용하여 실시예 5.2.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

23.6 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 ((-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염으로부터 제조)을 사용하여 실시예 2.5.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

23.7 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘의 합성

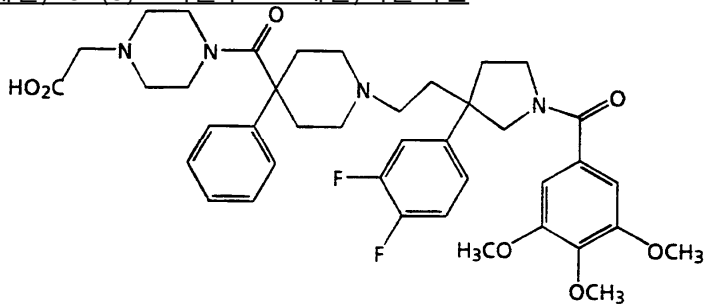
1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 ((-)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 (R,R)-디-p-아니소일타르타르산염으로부터 제조)을 (0.4 g, 1.0 mmol), 탄산칼륨 (0.33 g, 2.4 mmol) 및 4-페닐-4-((4-카르보에톡시메티피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (0.4 g, 0.8 mmol)을 테트라히드로푸란/물 (6 ㎖/2 ㎖)에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 64시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 합하고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였 다. 에틸 아세테이트, 1% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄, 4% 메탄올/디클로로메탄 및 5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

23.8 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘 (0.38 g, 0.45 mmol)과 디클로로메탄을 합하였다. 염산 가스를 약 5분간 가하였다. 진공에서 증발시키고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 24>

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘

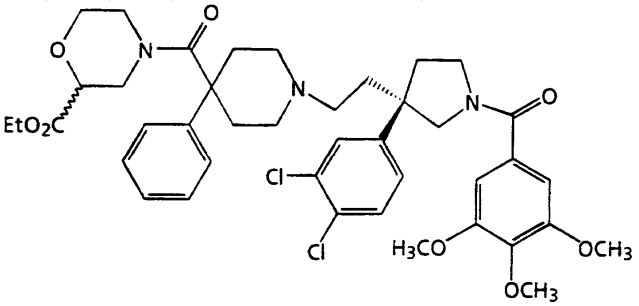


24.1 1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라 진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘의 합성

1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 9.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 25>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘



25.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

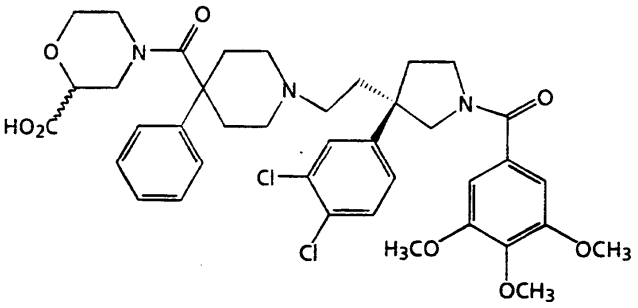
(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 2 g, 4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 5 mmol 및 N,N-디이소프로필에틸아민 3 ㎖를 아세토니트릴 25 ㎖ 중에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 10시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성 하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 이어 95/5 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.50 (실리카 겔, 디클로로메탄/메탄올, 9/1) 및 R_f = 0.20 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올, 9/1).

25.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.8 g, 1.06 mmol)과 푸마르산 (184 ㎎, 1.6 mmol)을 에탄올 10 ㎖ 중에서 합하였다. 10분 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하여 고체를 생성하였다. 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. 융점 125 - 128℃.

<실시예 26>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



26.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.77 g, 1.02 mmol)과 수산화리튬 수화물 (128 ㎎, 3.06 mmol)을 테트라히드로푸란/메탄올/물 (2/2/1, 15 ㎖)에서 합하였다. 1시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하고, 잔류물을 물과 합하고, 1M 염산 수용액으로 산성화시키고, 디클로로메탄으로 5회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 1% 메탄올/디클로로메탄과 이어서 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실시카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.30 (실리칼 겔, 25% 메탄올/디클로로메탄).

<제조예 9>

4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염

t-부틸 1-피페라진카르복시레이트 (10.47 g, 56.2 mmol), 에탈 아실레이트 8 ㎖를 에탄올 30 ㎖에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 5.5시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 200 ㎖와 합하고 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 중탄산나트륨을 사용하여 수성층의 pH를 염기성으로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 t-부틸 4-카르보에톡시에틸-1-피페라진카르복실레이트를 생성하였다.

t-부틸 4-카르보에톡시에틸-1-피페라진카르복실레이트 (14.3 g, 50 mmol)과 디클로로메탄 250 ㎖를 합하였다. 교반하고, 약 0℃로 냉각시키고 염산 가스를 가하였다. 4시간 후, 진공에서 반응 혼합물을 농축시키고, 디에틸 에테르 200 ㎖를 2회 가하고 진공에서 증발시켜 고체를 생성하였다. 고체를 디에틸 에테르로 연마하고 여과로 수집하여 4-카르보에톡시에틸-1-피페라진 염산염을 생성하였다.

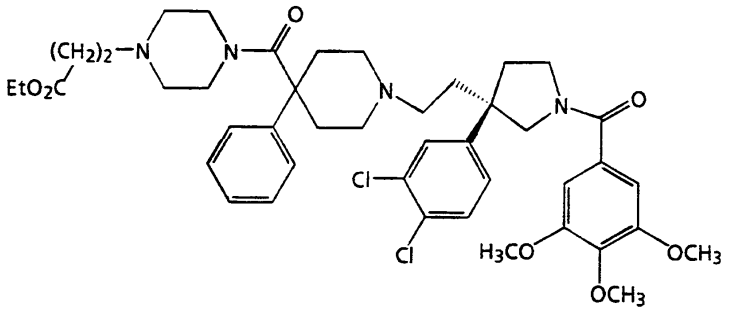
4-카르보에톡시에틸-1-피페라진 염산염 (6.8 g, 26.2 mmol), 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 (8.0 g, 26.2 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 14 ㎖ 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 3.9 g을 디클로로메탄 250 ㎖ 중에서 합하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 5.53 g을 가하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 300 ㎖로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액, 물 및 이어서 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 헥산, 20% 에틸 아세테이트/헥산, 30% 에틸 아세테이트/헥산, 50% 에틸 아세테이트/헥산, 60% 에틸 아세테이트/헥산, 트리에틸아민 2.0 ㎖를 함유하는 50% 에틸 아세테이트/헥산 및 이어서 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 (7.3 g, 15.3 mmol)과 디클로로메탄 250 ㎖를 합하였다. 교반하고 약 0℃로 냉각시키고 염산 가스를 가하였다. 2시간 후, 실온으로 승온시키고 염산 가스를 다시 가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 디에틸 에테르 50 ㎖를 3회 가하고 진공에서 증발시켜 고체를 생성하였다. 이 고체를 디클로로메탄 100 ㎖ 및 중탄산나트륨 수용액과 합하였다. 층들을 분리하고, 염화나트륨으로 수층을 포화시키고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다.

4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 6.0 g 및 에탄올 60 ㎖를 합하였다. 요오드화수소산 수용액 (7.9 g, 57%)을 가하였다. 30분 후, 디에틸 에테르 200 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하고, 고체를 디에틸 에테르로 헹구고, 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 27>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



27.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 3.72 g, 4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염 (4.0 g, 6.36 mmol) 및 트리에틸아민 2.7 ㎖를 아세토니트릴 40 ㎖ 중에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 디클로로메탄 200 ㎖로 희석하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액과 이어서 물로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트, 2% 메탄올/에틸 아세테이트, 3% 메탄올/에틸 아세테이트, 4% 메탄올/에틸 아세테이트, 5% 메탄올/에틸 아세테이트를 사용하여 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

27.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마 르산염의 합성

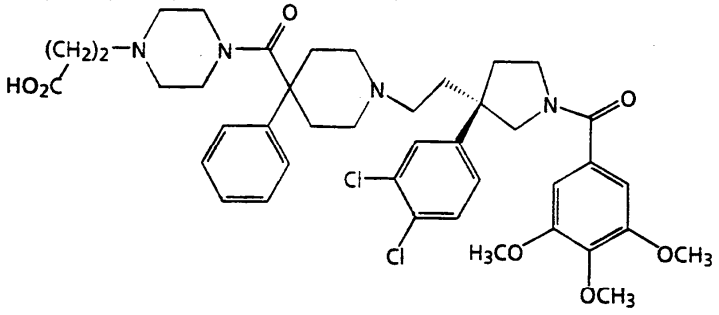
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.7 g, 0.86 mmol)과 에탄올 15 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 푸마르산 206 ㎎을 가하고 환류로 계속 가열하였다. 30분 후, 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 디에틸 에테르 50 ㎖로 연마하였다. 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.

27.3 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.5 g과 에틸 아세테이트 6 ㎖를 합하였다. 디에틸 에테르 중의 염산 용액 (1.3 ㎖, 1M)을 가하여 고체를 생성하였다. 30분 후, 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 28>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



28.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

테트라히드로푸란 20 ㎖와 물 20 ㎖ 중에 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.81 g, 1.0 mmol)을 합하였다. 얼음조에서 냉각시키고, 수산화리튬 0.15 g을 가하였다. 3시간 후, 물 100 ㎖와 1M 염산 수용액 1.5 ㎖를 가하였다. 에틸 아세테이트 100 ㎖로 추출하였다. 층들을 분리하고, 1M 염산 수용액을 사용하여 수성층의 pH를 약 5로 조정하고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.

28.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.57 g과 디클 로로메탄 20 ㎖를 합하였다. 디에틸 에테르 중의 염산 용액 (1.7 ㎖, 1M)을 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 디에틸 에테르를 2회 가하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 디에틸 에테르로 잔류물을 연마하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<제조예 10>

4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염

t-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (10.7 g, 57.5 mmol), 에틸 4-클로로부티레이트 10.4 ㎖ 및 탄산칼륨 8 g을 디메틸포름아미드 60 ㎖ 중에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 4.5시간 후, 반응물을 냉각시키고 중탄산나트륨 수용액으로 희석하고 디에틸 에테르 200 ㎖로 2회 추출하였다. 유기층들을 합하고 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 중탄산나트륨을 사용하여 수성층의 pH를 염기성으로 조정한 다음 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기층들을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 10% 에틸 아세테이트/헥산, 20% 에틸 아세테이트/헥산, 25% 에틸 아세테이트/헥산을 차례로 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 t-부틸 4-카르보에톡시프로필-1-피페라진카르복실레이트를 생성하였다. R_f = 0.5 (실리카 겔, 에틸 아세테이트).

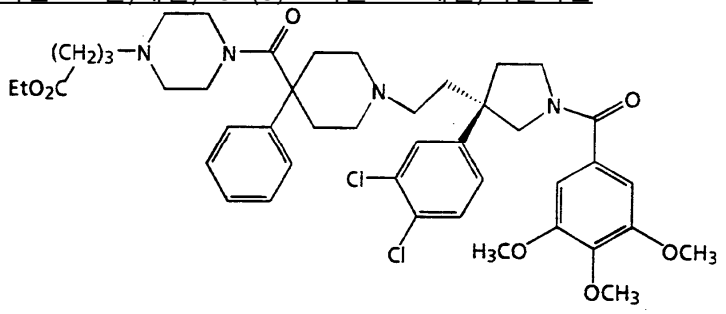
t-부틸 4-카르보에톡시프로필-1-피페라진카르복실레이트 (7.0 g, 23.3 mmol)과 디클로로메탄 100 ㎖를 합하였다. 교반하고, 약 0℃로 냉각시키고 염산 가스를 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 디에틸 에테르 50 ㎖를 2회 가하고, 진공에서 증발시켜 고체를 생성하였다. 고체를 디에틸 에테르로 연마하고 여과로 수집하여 4-카르보에톡시프로필-1-피페라진 염산염을 생성하였다.

4-카르보에톡시프로필-1-피페라진 염산염 (5.6 g, 20.5 mmol), 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 (8.13 g, 26.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (7.9 g) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (3.3 g, 24.6 mmol)을 디클로로메탄 250 ㎖ 중에서 합하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (4.72 g, 24.6 mmol)을 가하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 100 ㎖로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액과 이어서 1M 염산 수용액으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 헥산, 20% 에틸 아세테이트/헥산, 40% 에틸 아세테이트/헥산, 60% 에틸 아세테이트/헥산, 80% 에틸 아세테이트/헥산, 에틸 아세테이트 및 이어서 6% 메탄올/에틸 아세테이트로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 (6.7 g, 12.5 mmol)과 에탄올 90 ㎖를 합하였다. 요오드화수소산 수용액 (6.2 g, 57%)을 가하였다. 환류에서 가열하였다. 15분 후, 실온으로 냉각시키고 디에틸 에테르 300 ㎖를 가하여 고체를 생성하였다. 여과하고, 고체를 디에틸 에테르로 헹구고 건조시켜 4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염을 생성하였다.

<실시예 29>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



29.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘 4.0 g과 4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 요오드화수소산염을 사용하여 실시예 28.1의 방법에 따라 제조하였다. 에틸 아세테이트, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄 및 이어서 4% 메탄올/디클로로메탄을 차례로 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다. R_f = 0.31 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).

29.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

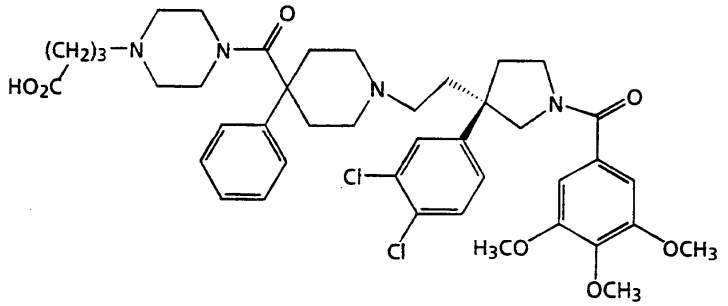
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.7 g, 0.86 mmol)과 에탄올 15 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 푸마르산 202 ㎎를 가하고 계속 환류로 가열하였다. 30분 후, 냉각시키고, 진공에서 농축시키고 디에틸 에테르 50 ㎖로 연마하였다. 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

29.3 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.5 g과 에틸 아세테이트 8 ㎖를 합하였다. 디에틸 에테르 중의 염산 용액 (1.4 ㎖, 1M)을 가하였다. 30분 후, 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 30>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



30.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 28.1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

30.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.63 g을 사용하여 실시예 28.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<제조예 11>

4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스 아 미도)피페리딘 염산염

4-카르보에톡시메틸피페라진 (100 g, 580 mmol)과 디클로로메탄 750 ㎖를 합 하였다. 얼음-메탄올조에서 냉각시켰다. 디클로로메탄 250 ㎖ 중의 디-t-부틸 디카르보네이트 (131 g, 600 mmol)로 된 용액을 가하였다. 18시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 3부분으로 나누고 1/1 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 일차 용리 물질을 생성하였다. 분획물을 함유하는 이 생성물을 증발시키고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 고체 상태의 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보에톡시메티피페라진을 생성하였다. 융점 67 내지 69℃. IR (KBr) nmax 2980, 1748, 1679, 1461, 1423, 1366, 1296, 1251, 1214, 1188, 1170, 1131, 1035 cm $^{-1}$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) ppm 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.49 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 3.23 (s, 2H), 2.53 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) ppm 170.06, 154.64, 79.68, 60.68, 59.39, 52.65, 28.39, 14.20; MS (CI/NH_3) m/z 273 $(M+1)^+$.

1-t-부톡시카르보닐-4-카르보에톡시메틸피페라진 (20.8 g, 76.5 mmol)과 수산화리튬 (6.71 g, 160 mmol)을 테트라히드로푸란 100 ㎖과 물 100 ㎖에서 합하였다. 60분 후, 진공에서 농축시켜 고체를 생성하였다. 고체를 물과 합하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 수성층을 1M 황산수소칼륨 수용액 160 ㎖와 합하였다. 클로로포름으로 3회 추출하였다. 수성층을 증발시켜 고체를 생성하였다. 고체를 따뜻한 에틸 아세테이트와 이소프로판올로 반복 연마하고 여과하였다. 각 연마물 을 증발시켜 고체를 생성하였다. 연마물을 증발시켜 얻은 고체들을 합하고 클로로포름에 용해시키고 증발시켜 용매를 제거하였다. 50℃ 진공에서 건조시켜 고체 상태인 1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진을 생성하였다. 융점 195 - 197℃. IR (KBr) nmax 3007, 2934, 1691, 1631, 1479, 1453, 1427, 1415, 1393, 1366, 1301, 1283, 1232, 1209, 1177, 1139, 1084 cm $^{-1}$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) ppm 3.71 (br s, 4H), 3.56 (br s, 2H), 3.12 (br s, 4H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) ppm 169.10, 154.13, 80.70, 58.49, 52.38, 28.25; MS (CI/NH_3) m/z 245 $(M+1)^+$.

클로로메틸 클로로포르메이트 19 ㎖와 디클로로메탄 300 ㎖를 합하고 얼음조에서 냉각시켰다. 약 1시간 동안 에탄올 11.7 ㎖와 디클로로메탄 100 ㎖ 중의 트리에틸아민 30.7 ㎖로 된 용액을 적가하였다. 3.5시간 후, 여과하고 여액을 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르와 물로 나누었다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 증발시켜 에틸 클로로메틸 카르보네이트를 생성하였다.

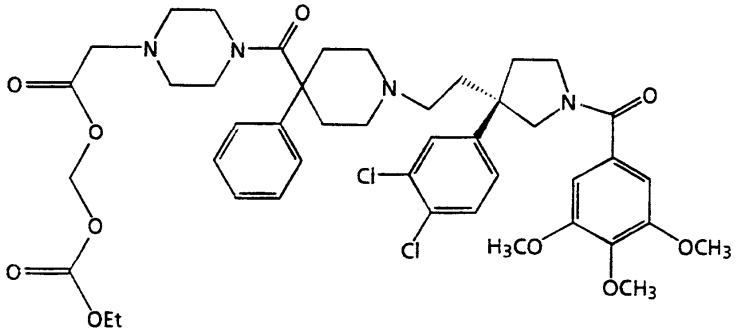
1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진 (10 g, 40.9 mmol), 요오드화나트륨 6.15 g, 탄산세슘 13.3 g, 에틸 클로로메틸 카르보네이트 9.6 g을 디메틸포름아미드 250 ㎖에서 합하였다. 65℃로 가열하였다. 3시간 후, 실온으로 냉각시키고 계속 교반하였다. 18시간 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 5% 에틸 아세테이트/헥산, 10% 에틸 아세테이트/헥산, 15% 에틸 아세테이트/헥산 및 이어서 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진을 수득하였다. 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸 피페라진 9.5 g과 디클로로메탄 500 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시키고, 염산 가스를 가하였다. 1 시간 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르와 합하고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 56℃ 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<제조예 12>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘

1997년 7월 3일에 허여된 미국 특허 제5,635,510호의 방법에 따라 제조된 (+)-1-(2-(3-(3,4-디클로로페닐)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-피롤리딘-3-일)에틸)-4-페닐피페리딘-4-카르복실산 아미드 (200 g, 300 mmol), 다이옥산 400 ㎖, 진한 염산 수용액 400 ㎖ 및 물 400 ㎖를 합하였다. 환류로 가열하였다. 26시간 후, 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 약 60℃ 진공에서 약 700 ㎖ 부피로 농축시켰다. 물 400 ㎖를 가하고 9/1 에틸 아세테이트/헥산으로 추출하였다. 층들을 분리하고 수성층을 1/1 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 2회 추출하였다. 수산화나트륨을 사용하여 수성층의 pH를 약 7로 조정하여 고체를 형성시켰다. 여과하고 건조시켜 (S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리

딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 생성하였다.
(S)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (50 g, 112 mmol)과 중탄산나트륨 30 g을 테트라히드로푸란 1300 ㎖와 물 300 ㎖에서 합하였다. 테트라히드로푸란 130 ㎖ 중의 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드 (26 g, 112 mmol)로 된 용액을 약 45분간 조금씩 가하였다. 2시간 후, 물 1000 ㎖로 희석하였다. 진한 수성 염산을 사용하여 pH를 약 4로 조정하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고 물로 헹구었다. 메탄올 1300 ㎖와 물 1300 ㎖로 고체를 연마하였다. 여과하고, 물로 헹구고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.
별법으로, (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-메탄술포닐옥시에틸)피롤리딘과 4-페닐피페리딘-4-카르복실산을 사용하여 실시예 5.4.1과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
<실시예 31>
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘

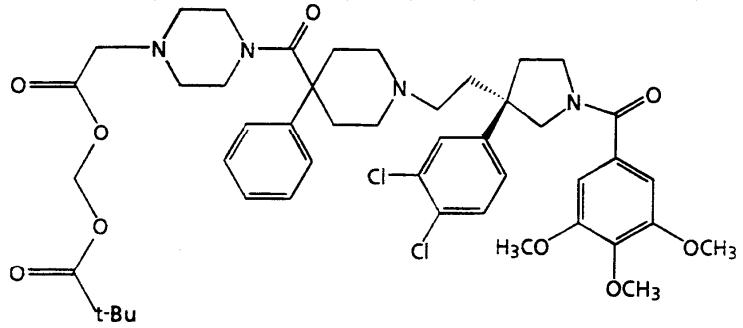


31.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클 로로페닐)피롤리딘의 합성
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (10 g, 15.52 mmol)과 4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (6 g, 18.8 mmol), 및 디클로로메탄 400 ㎖ 중의 N,N-디이소프로필에틸아민 13 ㎖를 합하였다. 디클로로메탄 중의 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (2.1 g, 15.5 mmol)과 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (3 g, 15.5 mmol)을 가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 0.3% 메탄올/디클로로메탄, 0.6% 메탄올/디클로로메탄, 1.0% 메탄올/디클로로메탄, 1.5% 메탄올/디클로로메탄, 및 이어서 2.5% 메탄올/디클로로메탄을 차례로 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 잔류물을 생성하였다. 1.0% 메탄올/디클로로메탄, 2.0% 메탄올/디클로로메탄, 및 이어서 3.0% 메탄올/디클로로메탄을 차례로 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 다시 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.
31.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (0.51 g, 0.59 mmol)과 푸마르산 (0.14 g, 1.17 mmol)을 2-부탄온 40 ㎖ 중에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 20분 후, 실온으로 냉각시켰다. 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.
<제조예 13>
4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스 아 미도)피페리딘 염산염
1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진 (1.22 g, 5 mmol)과 탄산세슘 (1.63 g, 5 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 20 ㎖에서 합하였다. 1.5시간 후, 피클로로메틸 피발레이트 (828 ㎎, 5.5 mmol)와 요오드화나트륨 (750 ㎎, 5 mmol)을 가하였다. 60 ℃로 가열하였다. 3시간 후, 실온으로 냉각시켰다. 18시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 분배시켰다. 층들을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층들을 합하고 물로 수회, 이어서 염수로 추출하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 75% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진을 생성하였다. IR (KBr) nmax 2977, 1756, 1698, 1458, 1421, 1279, 1247, 1173, 1107, 1019, 1009, 986 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) ppm 5.79 (s, 2H), 3.48 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 3.23 (s, 2H), 2.53 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.21 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) ppm 177.07, 168.84, 154.61, 79.75, 79.45, 77.20, 58.92, 52.49, 38.76, 28.41, 26.84; MS (CI/CH_4) m/z 359 ($M+1)^+$. $C_{17}H_{30}N_2O_6$에 대한 원소 분석: 이론치: C 56.96; H 8.44; N 7.82; 실측치: C 56.93; H 8.43; N 7.77.
1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진 (960 ㎎, 2.7 mmol)을 무수 다이옥산 20 ㎖에서 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 다이옥산 중의 염산 (6 ㎖, 4M) 용액을 가하였다. 3시간 후, 냉각조를 제거하고 실온으로 승온하게 두었다. 진공에서 증발시켜 고체를 생성하였다. 융점 156 - 159℃. IR (KBr) nmax 2981, 2937, 2923, 2719, 1763, 1459, 1417, 1396, 1209, 1156, 1123, 1006 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ppm 9.53

(br s, 2H), 5.77 (s, 2H), 3.99 (br s, 2H), 3.26 (br s, 4H), 3.19 (br s, 4H), 1.15 (s, 9H); ^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) ppm 176.10, 166.31, 79.78, 55.14, 51.21, 48.26, 26.48; MS (CI/NH$_3$) m/z 259 (M+1)$^+$. $C_{12}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$에 대한 원소 분석: 이론치: C 43.51; H 7.30; N 8.46; 실측치: C 43.90; H 7.55; N 7.94.

<실시예 32>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐 옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



32.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (11.7 g, 18.24 mmol)과 4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (6 g, 18.1 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 9.5 g, HATU (O-7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (7 g, 18.4 mmol) 및 무수 디메틸포름아미드 100 ㎖를 오븐에서 건조된 플라스크에서 합하였다. 48시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 500 ㎖와 0.1M 염산 수용액으로 나누었다. 층들을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층들을 합하고 물과 이어서 염수로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 1% 메탄올/디 클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄 및 이어서 3% 메탄올/디클로로메탄으로 연속해서 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.14 (실리카 겔, 6% 메탄올/에틸 아세테이트).

32.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

2-부탄온 5 ㎖ 중의 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘으로 된 용액을 거의 환류 온도로 가열하였다. 이 용액을 거의 환류 온도로 가열된 2-부탄온 30 ㎖ 중의 푸마르산 (221 ㎎, 1.90 mmol)으로 된 용액과 합하였다. 30분 후, 실온으로 냉각시키고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하고 교반하였다. 약 1시간 후, 고체를 가라 앉히고, 용매를 조심스럽게 따뤄내고 디에틸 에테르를 더 가하였다. 반복해서 따뤄내고 디에틸 에테르를 더 가하였다. 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. 융점 135 - 140℃.

<제조예 14>

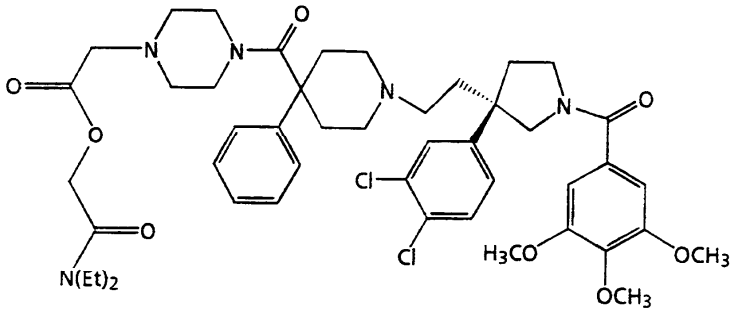
4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염

1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진 (1.0 g, 4.1 mmol)과 탄산세슘 1.33 g을 디메틸포름아미드 20 ㎖에서 합하였다. 2.5시간 후, 2-클로로-N,N-디에틸아세트아미드 0.67 g과 요오드화나트륨 0.6 g을 합하였다. 65℃로 가열하였다. 3시간 후, 실온으로 냉각되게 두었다. 18시간 후, 잔류물을 디에틸 에테르와 중탄산나트륨 포화 수용액으로 나누었다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층들을 합하고 물로 수회, 이어서 염수로 추출하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 1% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 및 이어서 3% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진 0.3 g과 디클로로메탄 10 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 염산 가스를 가하였다. 2시간 후, 진공에서 증발시키고, 디클로로메탄을 가하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 33>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



33.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.0 g, 1.5 mmol)과 4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 (0.49 g, 1.49 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 0.58 g, 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.28 g, 2.1 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.4 g, 2.1 mmol)을 디메틸포름아미드 20 ㎖ 중에서 합하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액 200 ㎖와 합하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층들을 합하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 1% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄, 4% 메탄올/디클로로메탄 및 5% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

33.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에 틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.47 g과 푸마르산 0.125 g을 2-부탄온 10 ㎖ 중에서 합하였다. 약 45℃로 가열하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하여 고체를 생성하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 디에틸 에테르로 헹구고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. $C_{50}H_{60}Cl_2N_5O_{13}$에 대한 원소 분석: 이론치: C 57.34; H 6.15; N 6.19; 실측치: C 57.71; H 6.36; N 6.09.

<제조예 15>

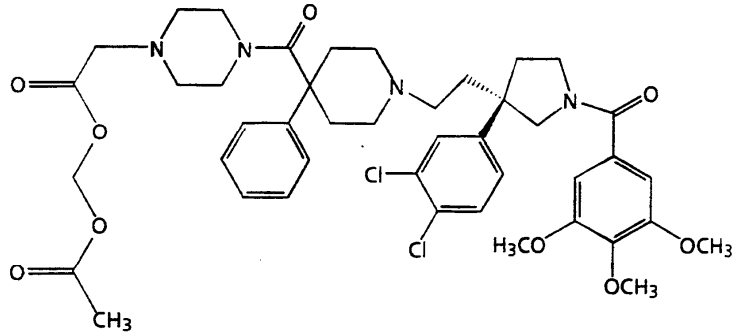
4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염

1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진 2.44 g과 탄산세슘 3.3 g을 디메틸포름아미드 60 ㎖에서 합하였다. 1시간 후, 브로모메틸 아세테이트 2 g과 요오드화나트륨 1.5 g을 가하였다. 65℃로 가열하였다. 3시간 후, 실온으로 냉각되게 두었다. 18시간 후, 여과하고 여액을 디에틸 에테르로 희석시켜 침전물을 형성하였다. 여과하여 침전물을 제거하고 디에틸 에테르로 헹구고 여액을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 5% 에틸 아세테이트/헥산, 10% 에틸 아세테이트/헥 산, 15% 에틸 아세테이트/헥산, 20% 에틸 아세테이트/헥산, 및 이어서 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진 2.5 g과 디클로로메탄 50 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 염산 가스를 가하였다. 2시간 후, 진공에서 증발시키고, 디에틸 에테르를 반복적으로 가하고 증발시켰다. 디에틸 에테르를 가하고, 여과하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 34>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



34.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 3.5 g과 4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 1.4 g을 사용하여 실시예 31.1의 방법에 따라 제조하고, 1% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 및 이어서 3% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였

다.

34.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.97 g과 푸마르산 0.27 g을 사용하여 실시예 33.2의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<제조예 16>

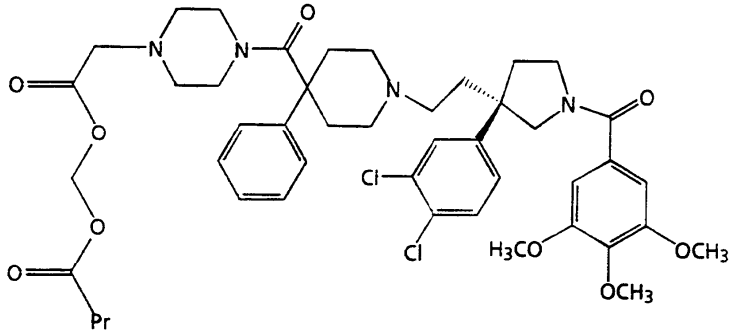
4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염

클로로메틸 부티레이트를 사용하여 제조예 15의 방법에 따라 제조하고, 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진을 생성하였다. IR (KBr) nmax 2973, 1763, 1696, 1457, 1422, 1366, 1291, 1276, 1262, 1247, 1173, 1127, 1101, 1008, 988 cm $^{-1}$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) ppm 5.79 (s, 2H), 3.48 (t, 4H, J = 4.9 Hz), 3.29 (s, 2H), 2.54 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 2.35 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진 (1.15 g, 3.30 mmol)과 무수 다이옥산 20 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 다이옥산 중의 염산 용액 (7 ㎖, 4M)을 가하였다. 18시간 후, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 생성하였다. 융점 137 - 140℃.

<실시예 35>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



35.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 1.3 g 및 4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘 염산염 635 ㎎을 사용하여 실시예 32.1의 방법에 따라서 제조하고, 이를 1% 메탄올/디클로로메탄, 2% 메탄올/디클로로메탄, 및 이어서 3% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

35.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘과 푸마르산을 사용하여 실시예 32.2의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다. IR (neat) nmax 1761, 1632, 1583, 1459, 1418, 1237, 1128, 1102, 1005, 845 cm $^{-1}$; MS (CI/NH_3) m/z 906 $(M+1)^+$.

<제조예 17>

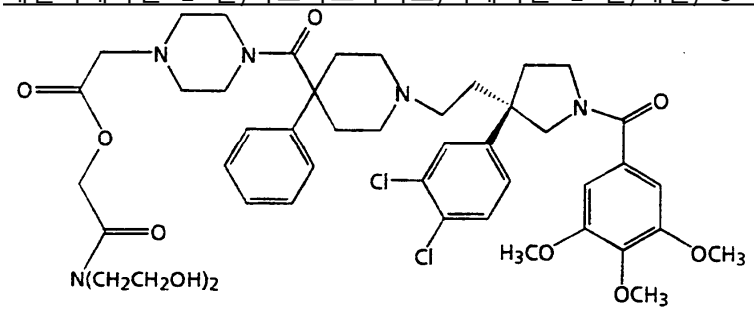
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(카르복시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘

2-(트리메틸실릴)에탄올 7.3 ㎖와 트리에틸아민 25 ㎖을 디클로로메탄 80 ㎖ 에서 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 클로로아세틸 클로라이드 6.9 g을 적가하였다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 5시간 후, 클로로아세틸 클로라이드 2.8 g을 가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 여과하고 중탄산나트륨 포화 수용액 및 이어서 물로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 증발시켜 2-(트리메틸실릴)에틸 클로로아세테이트를 생성하였다. 28 mmHg에서 비점 150℃.

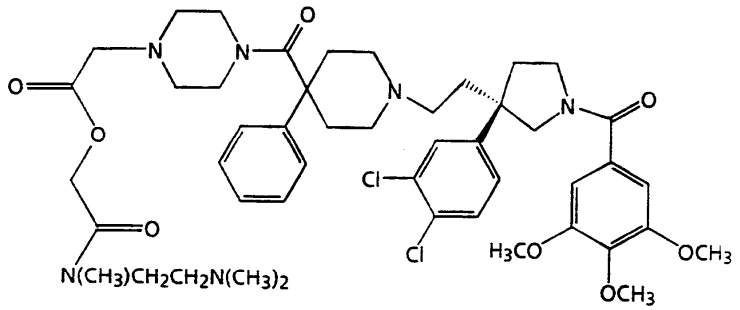
1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진 (1.25 g, 5.1 mmol) 및 탄산세슘 (1.66 g, 5.1 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 15 ㎖에서 합하였다. 디메틸포름아미드 5 ㎖ 중의 2-(트리메틸실릴)에틸 클로로아세테이트로 된 용액 (1.1 g, 5.6 mmol) 및 요오드화나트륨 0.77 g을 가하였다. 70℃로 가열하였다. 1.5시간 후, 실온으로 냉각시켰다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 0.5% 메탄올/디클로로메탄, 1% 메탄올/디클로로메탄, 및 이어서 2% 메탄올/디클로로메탄을 차례로 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(카르보-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸피페라진을 생성하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-카르보(카르보-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸피페라진 2.1 g과 디클로로메탄 20 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 염산 가스를 가하였다. 2.5시간 후, 진공에서 증발시켜 잔류물을 생서하였다.

잔류물 을 디클로로메탄과 합하고 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하고, 여과하고 건조시켜 4-카르보-(카르보-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸피페라진 염산염을 생성하였다.
4-카르보-(카르보-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸피페라진 염산염 (0.92 g, 2.45 mmol), (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (5.1 g, 7.9 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 5 ㎖를 디클로로메탄 100 ㎖에서 합하였다. 10분간 교반한 후, 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 1.1 g 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 1.53 g을 가하였다. 18시간 후, 0.5% 메탄올/디클로로메탄, 1% 메탄올/디클로로메탄 및 1.5% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 반응 혼합물을 크로마토그래피하여 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((카르보-(카르보-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 생성하였다. R_f = 0.38 (실리카 겔, 6% 메탄올/디클로로메탄).
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((카르보-(카르보-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (3.78 g, 4.15 mmol)과 테트라히드로푸란 50 ㎖를 합하였다. 테트라히드로푸란 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 된 용액 (6.6 ㎖, 1M, 6.6 mmol)을 가하였다. 1시간 후, 테트라히드로푸란 중의 테트라부틸암모 늄 플루오라이드로 된 용액 (3.0 ㎖, 1M)을 가하였다. 4.5시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 잔류물을 생성하였다. 디클로로메탄과 물을 나누었다. 층들을 분리하고, 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다.
<실시예 36>
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디-(2-히드록시에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



36.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디-(2-히드록시에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(카르복시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (2.1 g, 2.54 mmol), 디에탄올아민 (0.27 g, 2.54 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.3 g, 2.8 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이 미드 히드로클로라이드 (0.54 g, 2.8 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.75 ㎖를 디클로로메탄 30 ㎖에서 합하였다. 18시간 후, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄, 4% 메탄올/디클로로메탄, 5% 메탄올/디클로로메탄, 6% 메탄올/디클로로메탄, 2 ㎖/ℓ의 진한 수산화암모늄을 함유하는 6% 메탄올/디클로로메탄, 4 ㎖/ℓ의 진한 수산화암모늄을 함유하는 6% 메탄올/디클로로메탄 및 6 ㎖/ℓ의 진한 수산화암모늄을 함유하는 6% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 반응 혼합물을 크로마토그래피하여 잔류물을 생성하였다. 2% 메탄올/디클로로메탄, 4% 메탄올/디클로로메탄, 6% 메탄올/디클로로메탄 및 6 ㎖/ℓ의 진한 수산화암모늄을 함유하는 6% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 다시 크로마토그래피하여 잔류물을 생성하였다. 디클로로메탄/메탄올/진한 수산화암모늄 95/5/0/5를 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 다시 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.
36.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디-(2-히드록시에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(디-(2-히드록시에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 0.75 g과 푸마르산 0.190 g을 2-부탄온 40 ㎖에서 합하였다. 환류로 가열하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연마하고, 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.
<실시예 37>
(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N-메틸-N-(2-디메틸아미노에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



37.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N-메틸-N-(2-디메틸아미노에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(카르복시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (2.2 g, 2.7 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 (0.3 g, 2.9 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.8 ㎖를 디클로로메탄 30 ㎖에서 합하였다. 10분 후, 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (0.39 g, 2.9 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.56 g, 2.9 mmol)을 가하였다. 18시간 후, 2% 메탄올/디클로로메탄, 3% 메탄올/디클로로메탄, 4% 메탄올/디클로로메탄, 5% 메탄올/디클로로메탄, 5 ㎖/ℓ의 진한 수산화암모늄을 함유하는 6% 메탄올/디클로로메탄으로 차례로 용리하는 실리카 겔 상에서 반응 혼합물을 크로마토그래피하여 잔류물을 생성하였다. 잔류물과 디클로로메탄 200 ㎖를 합하고, 염수로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. R_f = 0.5 (실리카 겔, 90/10/0 디클로로메탄/메탄올/진한 수산화암모늄).

37.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N-메틸-N-(2-디메틸아미노에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N-메틸-N-(2-디메틸아미노에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘을 사용하여 실시예 36.2의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다.

<제조예 18>

4-카르보-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진 염산염

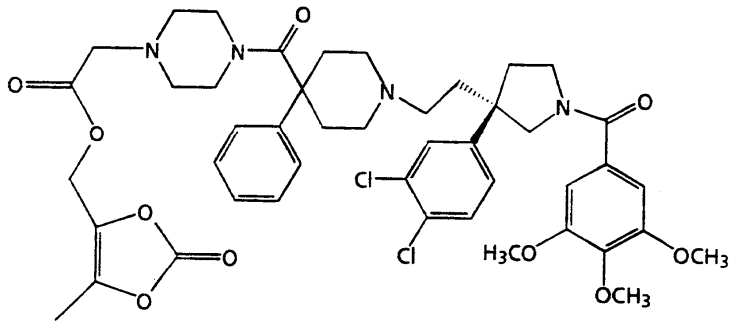
4,5-디메틸-1,3-디옥솔-2-온 (3.42 g, 30 mmol), N-브로모숙신아미드 (5.34 g, 30 mmol) 및 AIBN (500 ㎎, 3 mmol)을 무수 사염화탄소 100 ㎖에서 합하였다. 환류에서 가열하였다. 2시간 후, 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일 상태의 4-브로모메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (6.5 g, 조생성물)을 생성하였고, 이 를 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

1-t-부톡시카르보닐-4-카르복시메틸피페라진 (980 ㎎, 4.01 mmol), 조생성 4-브로모메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (1.21 g, 약 70% 순도, 4.4 mmol) 및 탄산세슘 (1.30 g, 3.99 mmol)을 디메틸포름아미드 16 ㎖에서 합하였다. 약 60℃로 가열하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 물로 추출하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 에틸 아세테이트를 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 1-t-부톡시카르보닐-4-카르보-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진을 생성하였다. IR (KBr) nmax 2976, 1825, 1750, 1693, 1423, 1247, 1231, 1169, 1130, 1012 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) ppm 4.87 (s, 2H), 3.47 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 3.28 (s, 2H), 2.53 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 2.18 (s, 3H), 1.71 (b, 1H, H_2O), 1.45 (s, 9H); MS (CI, CH_4) m/z 357 $(M+1)^+$. $C_{16}H_{24}N_2O_7$에 대한 원소 분석: 이론치: C 53.93; H 6.79; N 7.86; 실측치: C 54.11; H 6.71; N 7.52.

1-t-부톡시카르보닐-4-카르보-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진 (832 ㎎, 2.3 mmol)과 무수 다이옥산 20 ㎖를 합하였다. 얼음조에서 냉각시켰다. 다이옥산 중의 염산 용액 (6 ㎖, 4M HCl)을 가하였다. 1시간 후, 실온으로 승온시켰다. 18시간 후, 약 50℃ 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 생성하였다. 융점 79 - 82℃. $C_{11}H_{16}N_2O_5 \cdot 2HCl$에 대한 원소 분석: 이론치: C 40.14; H 5.51; N 8.51; 실측치: C 39.89; H 5.88; N 7.35.

<실시예 38>

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘



38.1 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-카르복시피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1.28 g, 2.00 mmol), HATU (O-7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (760 ㎎, 2 mmol), 4-카르보-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진 염산염 (658 ㎎, 2 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.0 ㎖를 무수 디메틸포름아미드 10 ㎖에서 합하였다. 72시간 후, 60℃ 진공에서 증발시켜 용매 대부분을 제거하였다. 증발된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 수용액으로 나누었다. 층들 을 분리하고 다른 일부의 에틸 아세테이트를 사용하여 수성층을 추출하였다. 유기층들을 합하고 물 및 이어서 염수로 추출하였다. 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 3.75% 메탄올/디클로로메탄, 5% 메탄올/디클로로메탄 및 7.5% 메탄올/디클로로메탄을 차례로 사용하여 용리하는 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 생성하였다.

38.2 (R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염의 합성

(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (955 ㎎, 1.085 mmol) 및 푸마르산 (252 ㎎, 2.17 mmol)을 사용하여 실시예 36.2의 방법에 따라 표제 화합물을 생성하였다. IR (KBr) nmax 3438, 2939, 1821, 1711, 1633, 1601, 1582, 1458, 1420, 1236, 1177, 1152, 1127 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ppm 4.87 (s, 2H), 3.47 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 3.28 (s, 2H), 2.53 (t, 4H, J = 5.0 Hz), 2.18 (s, 3H), 1.71 (b, 1H, H_2O), 1.45 (s, 9H); MS (CI, CH_4) m/z 883, 881, 879 $(M+1)^+$. $C_{45}H_{52}Cl_2N_4O_{10} \cdot 1.75C_4H_4O_4 \cdot 0.6(C_2H_5)_2O \cdot H_2O$에 대한 원소 분석: 이론치: C 57.04; H 5.90; N 4.89; 실측치: C 57.09; H 5.81; N 4.52.

타키키닌은 통상의 C-말단 서열인 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH_2를 공유하는 신경펩티드의 일종이다. 타키키닌은 적어도 3가지 형태의 수용체에 결합하는 말초 및 중추 신경계에 널리 분포된다. NK_1, NK_2 및 NK_3 수용체들은 각각 물질 P, 뉴로키닌 A (NKA) 및 뉴로키닌 B (NKB)의 바람직한 결합 친화도로 정의된다.

타키키닌 길항제는 방광염; 기관지협착; 과민성 반응; 통증의 치료; 말초신경병; 후-포진성 신경통; 역전 면역 반응; 천식, 기관지염, 기침, 비염 및 알러지와 같은 호흡기 질병; 결막염 및 춘계결막염과 같은 안 질환; 접촉성 피부염, 아토피성 피부염 및 담마진과 같은 피부 질환; 튜머티스성 관절염 및 골 관절염 등의 염증성 질환; 크론병, 구토 및 궤양성대장염과 같은 위장 질환; 앙기나 및 편두통과 같은 혈관 확장에 기인한 질환; 및 흥분, 울증, 정신병, 정신분열병, 치매와 같은 중추신경계 질병 및 질환을 포함하는 각종 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환의 치료에 적응증을 가진다. 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환이란 이들의 임상적 발현에 타키키닌이 전적으로 또는 부분적으로 연루된 질병 및 질환이란 것이 이해된다. 더욱이, 타키키닌의 연루가 특정 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환의 필수적인 원인은 아니다. 타키키닌 길항제는 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환의 억제 또는 치료적 완화를 제공하는데 유용하다.

본 발명은 신규하고 유용한 화학식 1의 타키키닌 길항제 및 그의 입체 이성질체, 및 이들의 제약적으로 허용되는 염을 제공한다. 특히 본 발명은 NK_1 및 NK_2 수용체 길항제인 화학식 1의 화합물을 제공한다.

추가 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환의 치료 방법을 제공한다. 본 발명에서 치료하고자 하는 각종 질병 및 질환은 당업계의 숙련자들이 잘 알고 있다. 또한, 당업자들은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물로 현재 질병 또는 질환에 걸린 환자를 치료하거나 또는 질병 및 질환에 걸린 환자를 예방학적으로 치료함으로써 관련된 질병 및 질환을 치료할 수 있다.

본 명세서에 사용된 용어 '환자'는 특정 타키키닌 매개된 질병 또는 질환 상태로 고생하는 포유 동물과 같은 온혈 동물을 말한다. 기니아 피그, 개, 고양이, 쥐, 생쥐, 말, 소, 양 및 사람은 상기 용어의 의미에 속하는 동물의 예들이다. 본 명세서에 기재된 1종 이상의 질병 또는 질환에 걸린 환자는 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환의 치료를 필요로 한다. 타키키닌으로 매개된 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자의 확인은 당업계의 숙련자의 능력과 지식에 속한다. 당업계의 숙련된 임상의는 임상 시험, 물리적 시험 및 의학적/가계 히스토리를 통해 상기 치료를 필요로 하는 환자를 쉽게 확인할 수 있다.

본 명세서에 사용된, 화학식 1의 화합물의 '치료적 유효량'이란 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환을 억제하는데 효과적인 양을 말한다. 용어 '억제'는 본 명세서에 기재된 질병 및 질환의 진행을 완화, 방해, 저지 또는 중지시킬 수 있는 모든 과정을 말하나, 반드시 모든 질병 및 질환 증상의 전체적인 제거를 의미하지 는 않으며, 타키키닌으로 매개된 질환 및 질환의 예방학적 치료를 포함하는 의미이다.

치료적 유효량은 통상의 기술을 사용하거나 또는 유사한 환경하에 얻은 결과를 관찰함으로써 당업자들과 같은 주치의에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 치료적 유효량인 투약량의 결정에 있어서, 주치의들은 포유 동물의 종; 그의 크기, 연령 및 일반적 건강 상태; 관련된 특정 질환; 질병의 관련성 또는 심각성; 개개의 환자의 반응; 투여되는 특정 화합물; 투여 방식; 투여되는 제형의 생물학적 효능 특성; 선택된 투약 요법; 부수적 약제의 사용; 및 다른 관련 환경을 포함하는 (이에 제한되는 것은 아님) 다수의 인자들을 고려한다.

화학식 1의 화합물의 치료적 유효량은 1일 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 100 ㎎일 것이다. 바람직한 양은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

상술한 타키키닌으로 매개된 질병 및 질환에 걸린 환자의 치료에 있어서, 화학식 1의 화합물은 경구, 흡입, 비경구 및 국부 경로를 포함하는, 유효량의 화합물을 생물학적 효능을 갖도록 하는 모든 형태 또는 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화학식 1의 화합물은 경구, 에어로졸제 또는 건조 분제의 흡입, 피하, 근육내, 정맥내, 비강, 직장, 경피, 국부 등으로 투여될 수 있다. 경구 또는 흡입 투여는 일반적으로 호흡기 질병 및 질환, 예컨대 천식, 기관지염 및 기침의 치료에 바람직하다. 제제 제조업자는 선택된 화합물의 구체적인 특성, 치료하고자 하는 질병 또는 질환, 질병 또는 질환

의 단계, 및 다른 관련 상황에 따라 적당한 투여 형태 및 투여 방식을 쉽게 선택할 수 있다 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 제18판, Mack Publishing Co. (1990)]을 참조).

본 발명의 화합물들은 단독으로 또는 제약적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 배합된 제약 조성물 형태로 투여될 수 있으며, 상기 담체 또는 부형제의 비율 및 성질은 선택된 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로, 및 표준 제약 관행에 의해 결정된다. 본 발명의 화합물들은 그 자체로도 효과적이지만, 안정성, 결정화의 편리성, 용해도 증가 등의 목적을 위해서, 산 부가염 또는 염기 부가염과 같은 이들의 제약적으로 허용되는 염의 형태로 제제화되어 투여될 수 있다.

또 다른 실시 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물을 제약적으로 허용되는 담체 또는 부형제 1종 이상과 혼합 또는 달리 결합시킨 제약 조성물을 제공한다.

제약 조성물은 제약 업계에 공지된 방법으로 제조된다. 담체 또는 부형제는 활성 성분을 위한 비히클 또는 매질로서 작용할 수 있는 고상, 반고상 또는 액상 재료일 수 있다. 적당한 담체 또는 부형제는 당업계에 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구, 흡입, 비경구 또는 국부 투여에 적용될 수 있고, 정제, 캡슐제, 에어로졸제, 흡입제, 좌약, 액제, 현탁액제 등의 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 예를 들면 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐속에 담기거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 치료적 경구 투여를 위해서, 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있고 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭시르, 현탁액제, 시럽, 와퍼, 츄잉검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제형은 활성 성분인 화학식 1의 화합물을 4 % 이상으로 함유해야 하나, 이는 구체적인 형태에 따라 달라질 수 있고, 편리하게는 단위 중량의 4 % 내지 약 70 %일 수 있다. 조성물 중에 존재하는 활성 성분의 양은 투여에 적당한 단위 투약량이 얻어지게 하는 양이다.

또한, 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 보조제 중 1종 이상을 함유할 수도 있다. 즉, 미정질 셀룰로오즈, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토오즈와 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔 (Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘 또는 스테로텍스 (Sterotex)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 및 수크로즈 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 살리실산메틸 또는 오렌지 향료와 같은 풍미제를 첨가할 수 있다. 단위 투약 형태가 캡슐제인 경우, 상기 형태의 재료 이외에 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방유와 같은 액상 담체를 함유할 수 있다. 다른 단위 투약 형태는 예를 들면 코팅과 같이 투약 단위의 물리적 형태를 개질시킬 수 있는 다른 여러가지 재료들을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당, 셸락, 또는 다른 장용 코팅제로 코팅될 수 있다. 시럽은 본 발명의 화합물 외에 감미제로서 수크로즈 및 특정 방부제, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이들 각종 조성물을 제조하는데 사용되는 재료들은 제약적으로 순수하고 사용된 양이 비독성이어야 한다.

치료용 비경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 용액제 또는 현탁액제로 혼입될 수 있다. 이 제형들은 본 발명의 화합물을 0.1 % 이상 함유해야 하나, 0.1 내지 50 중량%로 다양할 수 있다. 이러한 조성물에 존재하는 활성 성분의 양은 적 당한 투약량이 얻어지게 하는 양이다. 바람직한 조성물 및 제형은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

또한, 용액제 또는 현탁액제는 아래의 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 이의 예로는 주사용수, 염수, 비휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 그외의 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨과 같은 산화방지제; 에틸렌 디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염과 같은 완충용액 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 독성 조절제가 있다. 비경구용 제제는 유리나 플라스틱으로 제조된 앰풀, 일회용 주사기 또는 수회 투여용 바이알에 담을 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 에어로졸제 또는 건조 분제 등에 의해 흡입 투여될 수 있다. 전달은 액화 가스 또는 압축 가스에 의해, 또는 본 발명의 화합물 또는 그의 제제를 분배하는 적당한 펌프 시스템에 의해 이루어질 수 있다. 화학식 1의 화합물의 흡입 투여를 위한 제제는 단일 상, 이중 상 또는 삼중 상 시스템으로 전달될 수 있다. 각종 시스템들이 화학식 1의 화합물의 에어로졸제에 의한 투여에 사용될 수 있다. 건조 분말 제제는 화학식 1의 화합물을 적당한 입경으로 펠릿화하거나 또는 분쇄하거나, 또는 펠릿화 또는 분쇄된 화학식 1의 화합물을 락토오즈 등과 같은 적당한 담체 재료와 혼합함으로써 제조된다. 흡입에 의한 전달은 필수 용기, 활성화기, 밸브, 보조 용기 (subcontainer) 등을 포함한다. 흡입 투여를 위해 바람직한 에어로졸제 및 분말 제제는 당업자에 의해 결정될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 국부 투여될 수 있으며, 이 경우 담체는 적당하게는 용액제, 연고 또는 겔 베이스를 함유할 수 있다. 베이스는 예를 들면 광유, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광물유, 희석제 (예, 물 및 알코올), 및 유화제 및 안정화제 중 1종 이상을 함유할 수 있다. 국부 투여용 제제는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염을 약 0.1 내지 약 10 % w/v (단위 부피당 중량)의 농도로 함유할 수 있다.

본 발명의 타키키닌 수용체 길항제는 아래의 방법으로 평가될 수 있다.

<실시예 A>

NK$_1$ 및 NK$_2$ 수용체에 결합하는 요오드화 타키키닌의 추정 길항제에 의한 길항 작용

당업계의 숙련자는 아래와 같이 시험관내 NK$_1$ 수용체 및 NK$_2$ 수용체 친화도를 측정할 수 있다. 타키키닌 길항제의 NK$_1$ 수용체에 대한 친화도는 기니아 피그 폐 (키스톤 바이오라지칼스 (Keystone Biologicals), 오하이오주 클리블랜드 소재)에서 평가하였고, NK$_2$ 수용체에 대한 친화도는 HSKR-1 세포 (이것은 사람 미성숙 NK$_2$ 수용체를 발현시키는 생쥐 3T3 섬유 아세포임)에서 평가하였다. 조직 또는 세포를 15 배의 50 mM 트리스-HCl 완충용액 (pH 7.4, 4 ℃)에서 폴리트론 (Polytron)을 사용하여 균질화시키고 원심 분리하였다. 펠릿을 트리스-HCl 완충용액에 재현탁시키고 원심분리하고, 펠릿을 재현탁액으로 2회 세척하였다. 최종 펠릿을 조직의 경우 40 mg/㎖, 그리고 세포의 경우 20 mg/㎖의 농도로 배양 완충용액에 재현탁시키고, 사용하기 전에 15분 이상 실온에 두었다. 수용체 결합은 50 mM 트리스-HCl (실온에서 pH 7.4), 0.1 % 소 혈청 알부민, 2 mM MnCl, 40 μg/㎖ 바시트라신, 4 μg/㎖ 로이펩틴 및

키모스타틴, 10 μM 티오르판 및 각종 투약량의 추정 타키키닌 길항제를 함유하는 완충용액의 최종 부피가 500 μℓ가 되도록, 250 μℓ의 막 제제를 0.1 nM의 하기 방사능 리간드에 두배로 첨가함으로써 개시하였다: ^{125}I-볼튼 헌터 (Bolton Hunter) Lys-3 표지된 물질 P 및 ^{125}요오도히스티딜-1-뉴로키닌 A. 배양은 실온에서 90 분 (NK_1 수용체 분석) 또는 2 시간 (NK_2 수용체 분석) 동안 행하고; 50 mM 트리스-HCl 완충용액 (pH 7.4, 4 ℃)을 첨가하여 결합을 종료하고, 0.1 % 폴리에틸렌이민 (NK_1 수용체 분석) 또는 0.5 % 소 혈청 알부민 (NK_2 수용체 분석)으로 미리 적신 GF/B 필터를 통해 진공하에 여과시켰다. 필터 결합된 방사능을 감마 계수기로 정량 분석하였다. 비특이적 결합은 1 μM 물질 P 또는 뉴로키닌 A의 존재하에서의 결합으로 정의된다. 특이적 결합은 총 결합에서 비특이적 결합을 감하여 산출하였다. 시험 화합물 또는 표준물에 의한 요오드화 SP 또는 NKA 결합의 경쟁은 이러한 최대 결합의 백분율로 나타내었다. IC_{50} 값 (수용체 결합을 50 %로 억제하는데 필요한 농도)를 반복 곡선 설정 프로그램 (그래프패드 인플로트 (GraphPAD Inplot), 캘리포니아주 샌디애고 소재)을 사용하여 비선형 회귀에 따라 각 시험 화합물에 대해 얻었다.

<실시예 B>

시험관내에서 타키키닌으로 유도된 포스파티딜이노시톨 전환의 추정 길항제의 의한 길항 작용

또한 당업계의 숙련자들은 아래와 같이 시험관내에서 NK_1 수용체 및 NK_2 수용체 길항 작용의 효능을 측정할 수 있다. 타키키닌으로 매개된 포스파티딜이노시톨 (PI, 이노시톨 인산염) 축적은 각각 NK_1 또는 NK_2 수용체 길항제의 존재 및 부재하의 UC11 또는 SKLKB82#3 세포에서 측정하였다. 조직들을 37 ℃에서 95% O_2 - 5% CO_2 로 가스 처리하면서 크렙스-헨셀리트 (Krebs-Henseleit) 완충용액에서 배양하였다. 이어서, 조직들을 100 μCi의 미오-[2-^{3}H(N)] 이노시톨을 함유하는 새로운 완충용액으로 37℃에서 60분간 온화하게 가스 처리하면서 배양하였다. 실온에서 10 mM LiCl을 함유하는 완충용액 5 ㎖로 2회 세척한 후, 조직들을 실온에서 15분째에 완충용액을 바꾸면서 30분간 배양하였다. 완충용액을 제거하고, 시험 화합물을 함유하는 크렙스-헨셀라이트 완충용액 (바시트라신 40 μg/㎖, 로이펩틴 및 키모스타틴 각각 4 μg/㎖, 0.1 % 소 혈청 알부민 및 티오르판 10 μM 및 LiCl 10 mM을 함유)을 가하였다. 15분 후, SP를 UC11 세포에, 또는 NKA를 SKLKB82#3 세포에 여러 농도로 가하여 반응을 개시하였다. 실온에서 60 분간 배양한 후, 930 μℓ 클로로포름:메탄올 (1:2, 부피비)를 각 튜브에 가하고, 이어서 클로로포름 310 μℓ 및 이차 증류수 310 μℓ를 가하여 반응을 종결시켰다. 시료들을 와동시키고, 원심 분리시키고, 수성상 (상부) 0.9 ㎖를 제거하고 2 ㎖의 이차 증류수에 첨가하였다. 혼합물을 와동시키고 50% 바이오-라드 (Bio-Rad) AG 1-X8 (포름산염 형태, 100 내지 200 메쉬) 교환 컬럼 (바이오-라드 레보라토리스 (Bio-Rad Laboratories), 캘리포니아주 허큘레스 소재) 상에 로딩하였다. 컬럼을 1) 이차 증류수 10 ㎖, 2) 5 mM 사붕산이나트륨/60 mM 포름산나트륨 5 ㎖, 그리고 3) 1 M 포름산암모늄/0.1 M 포름산 5 ㎖를 차례로 사용하여 세척하였다. 세번째 용리액을 모으고, 1 ㎖를 신틸레이션 유체 7 ㎖ 중에서 계수하였다. 유기상 (하부)의 분취액 50 μℓ를 제거하고, 신틸레이션 바이알에서 건조시키고 신틸레이션 유체 7 ㎖ 중에서 계수하였다.

수성상 분취액 (총 인산이노시톨) 중의 DPM 대 유기상 분취액 (혼입된 총 [^{3}H] 이노시톨) 50 μℓ 중의 DPM의 비율을 각 시료에 대해 산출하였다. 데이타는 기준 수준에 대해 [^{3}H]-인산이노시톨이 작용제로 유도된 축적을 백분율로서 나타낸 것이다. 시험 화합물 및/또는 표준물의 존재에 따른 비를 대조 시료 (즉, 자극 작용제가 존재하지 않는 시료)에 대한 비와 비교하였다.

투약량-반응 그래프를 작성하고, 시험 화합물의 타키키닌-유도 포스파티딜이노시톨 전환의 억제 능력을 컴퓨터 프로그램을 이용하여 측정하였다. 데이타는 기준 수준에 대한 총 인산이노시톨 축적의 자극%로 나타내었고, 타키키닌에 의해 생성된 최대 반응으로 정상화하였다. 경쟁 길항제의 세기를 나타내는 값을 얻기 위해서 투약량 반응 곡선을 사용하여 쉴드 (Schild) 분석을 하였고 pA_2 로 표시하였으며, 이는 작용제 투약량의 효과를 작용제 투약량에서 기대치의 반으로 감소시키는 길항제 몰농도의 음의 대수값이다. 쉴드 분석으로 얻은 직선의 기울기가 1에서 크 게 벗어나지 않는 경우, 이 화합물은 경쟁 길항제로서 작용하는 것이다.

<실시예 C>

생체 내에서 NK_1 길항작용의 평가

또한, 당업자는 기니아 피그의 기관에서 물질 P-유도성 혈장 단백질에 대한 화합물의 일혈 억제능을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체 내에서 NK_1 수용체 길항제라는 것을 측정할 수 있었다. 후모세관을 통한 물질 P-유도성 단백질 일혈은 기니아 피그 기관에서 에반스 블루 염료의 축적을 측정함으로써 평가하였다. 동물을 펜토바르비탈로 마취시킨 후, 에반스 블루 염료 20 ㎎/㎏ (0.9% 염화나트륨 용액에서 제조됨)을 정맥내 주사하였다. 염료 투여한지 1분 후, 길항제와 그에 이어 물질 P 1.0 nm/kg을 정맥내 투여하고, 5분 후 0.9% 염화나트륨 용액 50 ㎖를 사용하여 심장관통 관류에 의한 순환으로부터 과잉한 염료를 제거하였다. 기관 및 1차 기관지를 제거하고, 건조시키고 칭량하였다. 염료 정량화는 50℃에서 24시간 동안 포름아미드에서 조직을 추출한 후 분광학적으로 620 nm에서 수행하였다. 백그라운드 (염료만 사용시, 길항제 없음)를 제한 것을 값으로 한다. ED_{50} (물질 P-유도성 혈장 단백질 일혈을 50% 정도 억제하는 화합물의 투여량)을 선형 회귀 분석법으로부터 계산하였다.

<실시예 D>

생체 내에서 NK_2 길항작용의 평가

당업자는 기니아 피그에서 선택적 NK_2 수용체 길항제인 [β-Ala^8]NKA 4-10에 의해 생성되는 기관지협착을 억제하는 화합물의 능력을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체 내에서 NK_2 수용체의 길항제라는 것을 측정할 수 있다. 동물을 우레탄으로 마취시키고, 경정맥, 경동맥 및 기관을 통해 캐뉼러 관을 설치하였다. 경동맥의 캐뉼러를 스타탐 압력 변환기에 연결하여 혈압을 측정하고, 경정맥에 삽입된 카테터를 사용하여 시험 화합물을 투여하였다. 기관 캐뉼러를 T-커넥터로 삽입하였다. T-커넥터의 한쪽 암 (arm)을 순환 펌프에 연결하고, 다른쪽 암을 다른 압력 변환기에 연결하였다. 순환 펌프는 분 당 64 스트록을 전달하도록 조정하였고, 전달되는 공기 부피는 팽창압이 10 ㎝H_2

O였다. 동물을 약 15분 동안 호흡 및 혈압이 안정해질 때까지 적응하도록 방치하였다. 추정 타키키닌 길항제 또는 비히클을 정맥내 투여하고 물로 라인을 플러쉬하였다. 투여량 반응 곡선을 1-30 nmol/kg의 투여량에서 NK_2 수용체의 선택적 길항제, 즉 [β-Ala ^{8}]NKA 4-10에 대해 작성하였다. 기관지협착은 길항제에 대한 반응이 일어나는 폐 팽창압이 투여량에 따라 증가하는 것에 기인한다. 시험 화합물의 길항 작용은 작용제 투여량-반응 곡선에서의 우측으로의 이동 및 [β-Ala ^{8}]NKA 4-10으로 생성된 최대 팽창압의 억제로부터 기인한다.

<실시예 E>

생체 내에서 NK_1 및 NK_2 길항 작용의 평가

당업자는 기도 감지 신경으로부터 SP 및 NKA 모두를 방출하는 것으로 공지된 캡사이신 유도성 순환 효과를 억제하는 화합물의 능력을 평가함으로써 본 발명의 화합물이 생체 내에서 NK_2 수용체 길항제라는 것을 평가할 수 있다. 생체내 실험은 숫컷 던킨 하틀리 기니아 피그 (체중 250-350 g)을 사용하여 수행하였다. 의식적인 호흡 패턴 변화를 발리딘 DP 45-16 시차 압력 변환기를 통해 기준 상자로 각각 연결된 4개의 작은 수지유리 상자로 구성되는 변형된 전신 혈압측정법을 사용하여 4마리 동물에서 동시에 모니터하였다. 4개의 상자는 공기 공급 라인 (또한 에어로졸 전달용으로도 사용) 및 배출 공기 라인을 구비하고 있다. 공급 및 배출 라인은 동일한 길이 및 폭을 지니며, 공급 챔버로부터 공급되어 배출 챔버로 배출된다. 이러한 시스템은 상에 존재하는 공기 공급 및 기압 변화를 확인하는데 사용되고, 시차 압력 변환기에 의한 최종 신호로부터 제거된다. 아날로그 압력 신호는 데이터 트랜스레이션 DT2821 A 내지 D 보드를 통해 디지털화된다. 데이터는 100 시료/초/동물의 속도로 수거된다. 각 사이클의 압력 변화를 최소 압력과 최대 압력 간에 측정된 기울기의 고저, 하강 기울기에 대한 상승비 및 초기압과 피크 사이클 압력 간의 변화 크기 등의 파라메터를 사용하여 분석한다. 이러한 값들 (동물 관찰)을 사용하여, 압력 사이클이 시스템 V UNIX 작동계를 작동시키는 PCAT 286을 사용하여 정상 호흡, 거친 호흡(복식 호흡), 상당한 호흡 장애 (SRE; 통상의 기침, 다소 재채기 또는 숨참, 소음으로 구별될 수 있는 일시적, 압력의 극단적 증가로 나뉨) 및 움직임/소음으로 나눠진다. 호흡곤란은 동물이 거친 호흡으로 관찰가능하 게 변해가는 것과 관련되는 압력측정법에서의 압력이 상당히 지속적으로 증가하는 것으로 정의된다.

각종 기관지수축제에 대한 기도 반응에 관한 통상의 실험 동안, 에어로졸을 데빌비스 울트라네브 (DeVilbiss Ultraneb) 99 초음파 분무기를 사용하여 19분 동안 (0.33 ㎖/분) 전달하고, 이때 동물을 모니터한다. 분무화하기 전에 기저 압력을 얻기 위하여 1분간 잠숨을 확인하였다. 예비 실험에서, 다양한 농도의 캡사이신을 측정하고, 호흡곤란을 보이는 동물의 수가 최대이나 반응의 정도는 최소화되는 0.001% 농도를 선택하였다. 추정되는 타키키닌 길항제를 에어로졸 노출을 시작하기 20분 전에 정맥내 투여하거나 에어로졸 노출을 시작하기 1시간 전에 경구 투여하였다.

본 발명의 대표적인 화합물에 대한 타키키닌 수용체 결합 (IC_{50} 값)을 표 1에 나타내었다. 표 1의 값들은 본 발명의 실시예 A의 방법으로 측정한 것이고, 표기하지는 않았으나 수차례 실험한 평균값이다. 본 발명의 몇몇 화합물들은 NK_1 및 NK_2 수용체 모두에 대해 높은 친화도를 나타낸다.

[표 1]

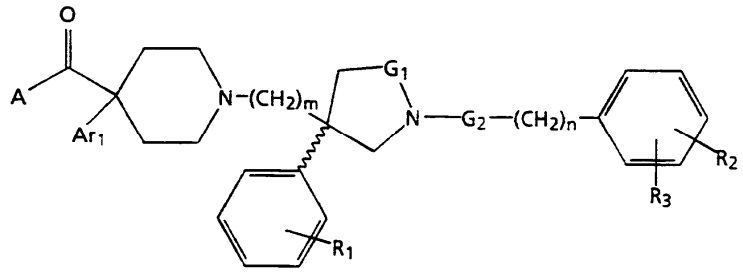
실시예 번호	타키키닌 수용체 결합	
	NK_1 IC_{50} (nM)	NK_2 IC_{50} (nM)
5.5	6.38	2.50
6.1	16.1	14.7
8.3.1	7.70	2.41
9.2	5.63	3.13
10.4	8.42	51.8
11.1	10.5	70.7
13.3	5.63	3.13
14.1	4.32	4.51
15.2	14.0	17.4
21.1	10.4	2.28
22.1	4.05	6.29
23.8	8.41	11.88
25.2	14.4	6.5
26.1	9.9	5.7
27.3	9.1	2.34
28.2	19.6	3.73
29.2	11.9	3.21
30.2	3.4	3.6
31.2	11.7	9.1
32.2	21.25	13.93
33.2	3.95	2.43
35.2	14.7	11.7
36.1	2.68	2.32
37.2	2.09	0.90
38.2	7.82	4.3

(57) 청구의 범위

청구항 1.

아래 화학식 1의 화합물 및 그의 입체 이성질체, 및 이들의 제약적으로 허용되는 염.

<화학식 1>



상기 식에서,

G_1 은 CH_2 또는 C(O)이고,

G_2 는 CH_2 또는 C(O)이고,

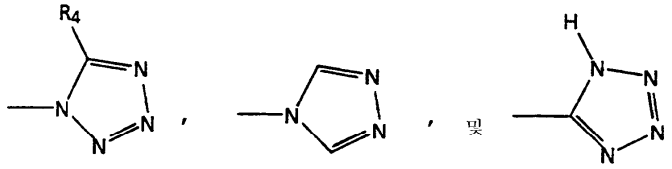
m은 2 또는 3이고,

n은 0 또는 1이고,

R_1 은 수소, 할로겐, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,

R_2 는 수소, 할로겐, 시아노, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,

R_3 은 수소이거나, 또는

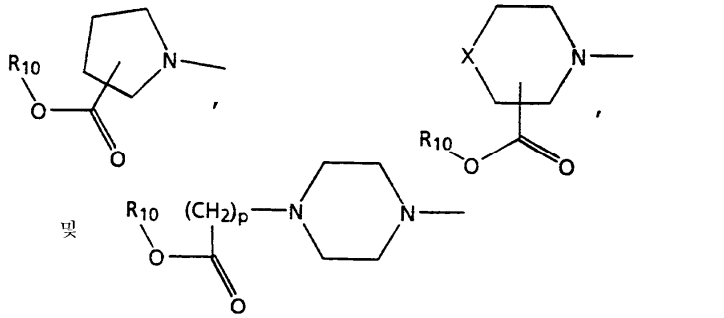


(여기서, R_4 는 수소, C_1-C_4 알킬 및 $-CF_3$ 로 구성되는 군으로부터 선택된 것임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이고,

Ar_1 은

(여기서, R_8 은 수소, 할로겐, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고, R_9 는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이고,

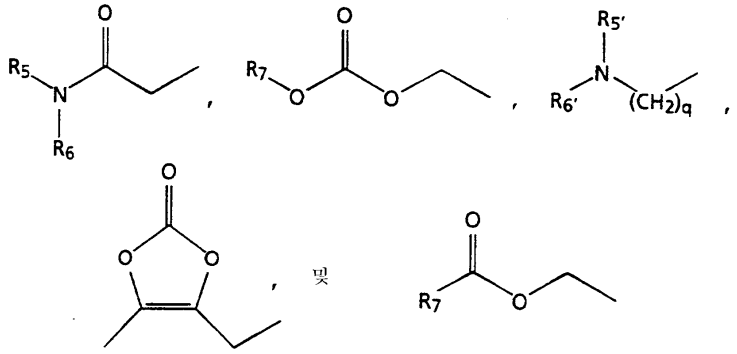
A는



[여기서, p는 1, 2, 3 또는 4이고,

X는 -O-, $-S(O)_k-$ (k는 0, 1 또는 2임) 또는 $-CH_2-$ 이고,

R_{10} 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는



(여기서, q는 2 또는 3이고, R_5 는 C_1-C_4 알킬 또는 $-(CH_2)_2OH$이고, R_6 은 C_1-C_4 알킬, $-(CH_2)_2OH$ 또는 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 이고, $R_{5'}$ 는 C_1-C_4 알킬이고, $R_{6'}$ 은 C_1-C_4 알킬이고, R_7 은 C_1-C_6 알킬임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼임]로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이되,

G_1 이 -C(O)-인 경우, G_2 는 $-CH_2-$ 이고,

G_2 가 -C(O)-인 경우, G_1 은 $-CH_2-$ 이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 3.

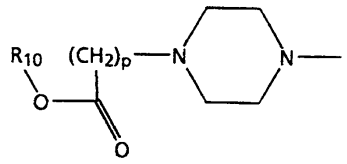
제2항에 있어서, m이 2인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, G_1 이 $-CH_2-$ 이고 G_2 가 -C(O)-인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, A가 아래의 기인 화합물.



상기 식에서,
p는 1이고,
R_{10}은 수소 및 C_1-C_6 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된 것이다.

청구항 6.
제5항에 있어서, R_{10}이 수소인 화합물.

청구항 7.
제5항에 있어서, R_{10}이 에틸인 화합물.

청구항 8.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((R)- 또는 (S)-2-카르복시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 9.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-(((R)- 또는 (S)-2-카르보메톡시피롤리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 10.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 11.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-(피리드-3-일)-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 12.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 13.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 14.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 15.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(2-메톡시-5-(1H-테트라졸-1-일)벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 16.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 17.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시피페리딘-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 18.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 옥살산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 19.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 20.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 말레산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 21.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 22.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-

일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 시트르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 23.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 메탄술폰산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 24.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 2-히드록시에탄술폰산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 25.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 브롬화수소산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 26.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 타르타르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 27.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 에탄술폰산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 28.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 (1R)-(-)-10-캄파술폰산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 29.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 30.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘 염산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 31.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디플루오로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 32.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-(R)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 33.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르보에톡시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 34.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((2-카르복시모르폴린-4-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 35.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 36.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 37.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 38.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 39.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시에틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 40.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 41.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 42.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보에톡시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 43.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 44.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르복시프로필피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 염산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 45.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 46.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(에톡시카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 47.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리 딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 48.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(t-부틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 49.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 50.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디에틸카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 51.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 52.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐- 4-((4-카르보(메틸카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 53.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 54.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(프로필카르보닐옥시메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 55.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디-(2-히드록시에틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 56.
제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N,N-디-(2-히드록시에

틸)카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 57.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N-메틸-N-(2-디메틸아미노에틸))카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 58.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(N-메틸-N-(2-디메틸아미노에틸))카르복스아미도메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 59.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 60.

제1항에 있어서, (R)- 또는 (S)-1-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-3-(2-(4-페닐-4-((4-카르보(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시)메틸피페라진-1-일)카르복스아미도)피페리딘-1-일)에틸)-3-(3,4-디클로로페닐)피롤리딘 푸마르산염 또는 그의 혼합물인 화합물.

청구항 61.

삭제

청구항 62.

삭제

청구항 63.

삭제

청구항 64.

삭제

청구항 65.

제약적으로 허용되는 담체와 혼합된 제1항에 따른 화합물을 포함하는 천식 치료용 제약 조성물.

청구항 66.

제약적으로 허용되는 담체와 혼합된 제1항에 따른 화합물을 포함하는 기침 치료용 제약 조성물.

청구항 67.

제약적으로 허용되는 담체와 혼합된 제1항에 따른 화합물을 포함하는 기관지염 치료용 제약 조성물.

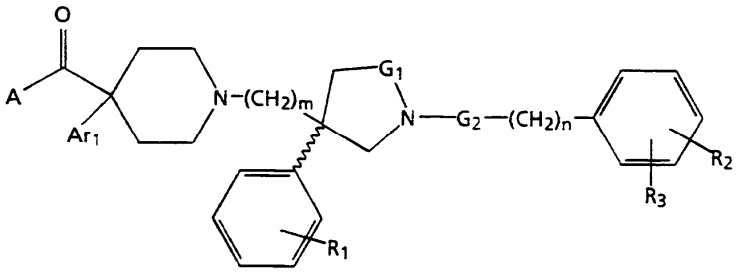
청구항 68.

삭제

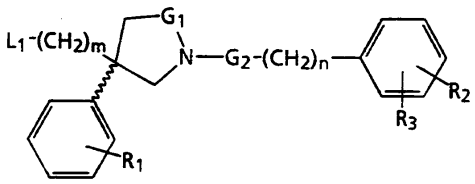
청구항 69.

하기 화학식 2a의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키고, 경우에 따라 보호기 제거 또는 아미드화시키고, 또한 경우에 따라 제약적으로 허용되는 염을 형성시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 입체 이성질체, 및 이들의 제약적으로 허용되는 염의 제조 방법.

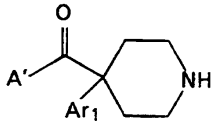
<화학식 1>



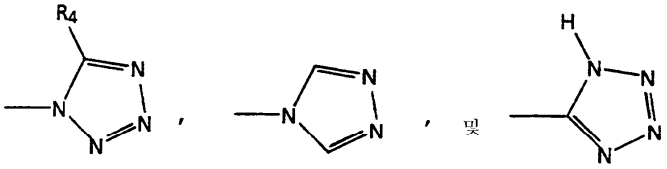
화학식 2a



화학식 3

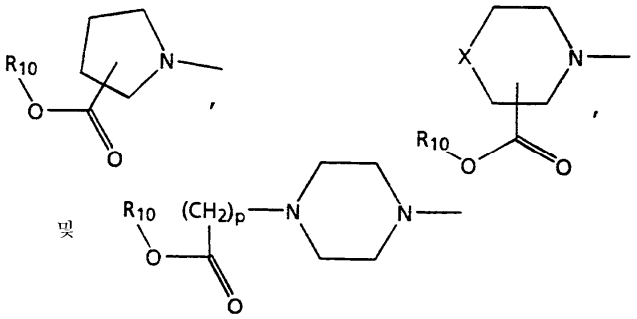


상기 식에서,
G_1은 CH_2 또는 C(O)이고,
G_2는 CH_2 또는 C(O)이고,
m은 2 또는 3이고,
n은 0 또는 1이고,
R_1은 수소, 할로겐, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,
R_2는 수소, 할로겐, 시아노, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,
R_3은 수소이거나, 또는

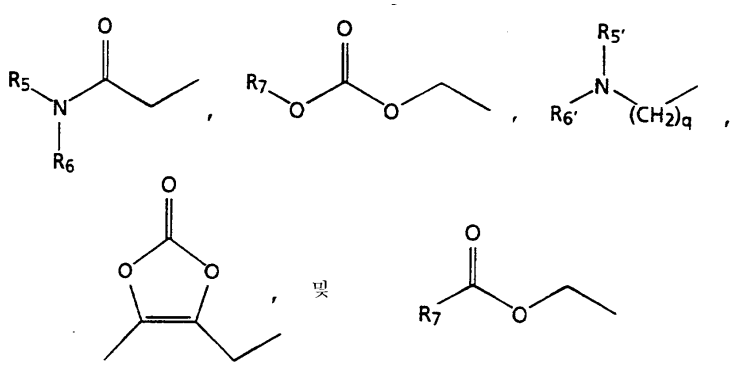


(여기서, R_4는 수소, C_1-C_4 알킬 및 $-CF_3$으로 구성되는 군으로부터 선택된 것임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이고,
Ar_1은

(여기서, R_8은 수소, 할로겐, $-CF_3$, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기이고,
R_9는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성되는 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이고,
A는



[여기서, p는 1, 2, 3 또는 4이고,
X는 -O-, $-S(O)_k$- (k는 0, 1 또는 2임) 또는 $-CH_2$-이고,
R_{10}은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는



(여기서, q는 2 또는 3이고, R_5는 C_1-C_4 알킬 또는 -$(CH_2)_2OH$이고, R_6은 C_1-C_4 알킬, -$(CH_2)_2OH$ 또는 -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$이고, R_5'는 C_1-C_4 알킬이고, R_6'은 C_1-C_4 알킬이고, R_7은 C_1-C_6 알킬임)로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼임]로 구성되는 군으로부터 선택된 라디칼이되,
G_1이 -C(O)-인 경우, G_2는 -CH_2-이고,
G_2가 -C(O)-인 경우, G_1은 -CH_2-이고,
L_1은 클로로, 브로모, 요오도, 메실레이트 및 토실레이트로 구성되는 군으로부터 선택된 이탈기이고,
A'은 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 A이거나, 보호기를 제거하면 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 A를 생성하거나, 아미드화시키면 화학식 1의 최종 생성물에서 원하는 A를 생성하는 기이다.