

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

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

C07D 211/10

A61K 31/445

**C07D 401/06**

(45) 공고일자 1999년 12월 01일

(11) 등록번호 10-0233209

(24) 등록일자 1999년 09월 10일

(21) 출원번호 10-1992-0014635

(22) 출원일자 1992년 08월 14일

(65) 공개번호 특 1993-0004234

(43) 공개일자 1993년 03월 22일

(30) 우선권주장 9117644.6 1991년 08월 15일 영국(GB)

9207539.9 1992년 04월 07일 영국(GB)

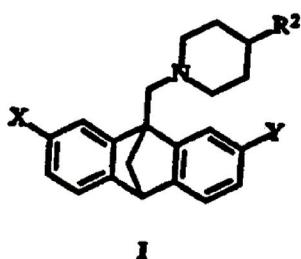
(73) 특허권자 임페리얼 케미칼 인더스트리즈 피엘씨 앤эм 쉐이크 바쉬어

영국 런던 에스띠블유 1피 3제이에프 밀뱅크 임페리얼 케미칼 하우스 임페리  
알 케미칼 인더스트리즈 피엘씨 마틴 험프리스(72) 발명자 영국 런던 에스띠블유 1피 3제이에프 밀뱅크 임페리얼 케미칼 하우스  
로버트 톰즈 제이컵스미합중국 델라웨어 19897 월밍턴 콩코드 파이크 앤드 뉴 머어피 로드 아이  
씨아이 아메리카즈  
사이러스 존 온마크트미합중국 델라웨어 19897 월밍턴 콩코드 파이크 앤드 뉴 머어피 로드 아이  
씨아이 아메리카즈  
다이안 에이미 트레이너미합중국 델라웨어 19897 월밍턴 콩코드 파이크 앤드 뉴 머어피 로드 아이  
씨아이 아메리카즈

(74) 대리인 나영환, 도두형

**심사관 : 허수준****(54) 메타노안트라센 화합물****요약**

본 발명은 정신병과 같은 신경정신병의 치료에 유용한 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 약학적 허용 가능한 염; 하기 일반식(I)의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 화석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물; 및 유효량의 하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 치료를 요하는 포유 동물에(사람을 포함해서) 투여하는 것을 포함하는 신경정신병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

**명세서**

[발명의 명칭]

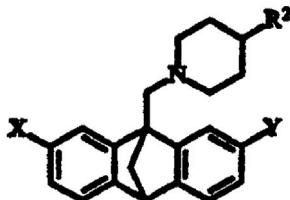
메타노안트라센 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 D<sub>2</sub> 수용체에서 도파민에 대한 길항제로서 유용한 것으로 밝혀진 메타노안트라센 화합물류에 관한 것이다. 이들 화합물류는 항도파민성 활성을 나타내며, 정신병과 같은 신경정신적 장애를 완화시키는 항정신병제, 및 신경이완제로서 유용하게 사용된다. 또한 D<sub>2</sub> 길항제로서, 본 발명에 의한 화합물은 도파민 활성과 관련된 기타의 장애, 예를 들면 위장 장애, 구토증 및 지발성 운동 이상증을 치료하는데도 유용하게 사용된다.

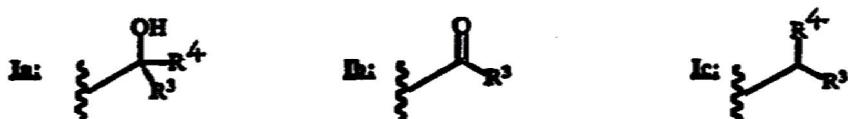
본 발명에 의하면,

하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



I

상기 식에서, X 및 Y는 수소 및 할로로부터 독립적으로 선택되고; R<sup>2</sup>는 하기 일반식(Ia)-(Ic)로 나타낸 구조로부터 선택되며;



식에서, R<sup>3</sup>은 (3-6C)시클로알킬; (1-6C)알킬; (1-6C)알콕시, 히드록시, 할로, 시아노, 니트로, 벤조일, 일반식 SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>의 디(1-6C)알킬아미노(1-6C)알킬 아미노설포닐 및 일반식 CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>의 아미노카르보닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 치환체를 각각 함유하는 페닐 및 나프틸(이 때, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 수소 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup> 각각이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 5-원 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 이때 상기 질소는 유일한 이중 원자임); 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 이중 원자를 함유하고, 히드록시, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, (1-6C)히드록시알킬, 페닐, 클로로 및 플루오로로부터 선택된 0-2개의 치환체를 함유할 수 있는 5-원 및 6-원 헤테로아릴 고리 및 이의 벤즈 유도체로부터 선택되고;

R<sup>4</sup>는 수소 및 (1-6C)알킬로부터 선택된다.

본 발명은 일반식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 신경정신적 장애의 치료에 적합한 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 신경정신적 장애의 치료를 요하는 포유동물에게 유효량의 전술한 바와 같은 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 신경정신적 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

본 명세서에 사용한 “알킬” 및 “알콕시”라는 용어는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 모두 포함하지만, “프로필” 또는 “프로포시”와 같은 개개의 라디칼에 대한 언급은 단지 직쇄(“n-”) 라디칼, 분지쇄 이성체, 구체적으로 “이소프로필” 또는 “이소프로포시”를 포함하는 것으로 이해한다.

본 명세서에 사용한 “할로”라는 용어는 특별한 언급이 없는 한 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

상기 일반식(I)의 화합물은 비대칭적으로 치환된 탄소 및/또는 황 원자를 함유할 수 있으므로, 광학적 활성이 있는 형태 및 라세미 형태로 존재할 수 있고, 분리시킬 수 있다는 것은 당분야 전문가에 의해 숙지되어 있다. 일부의 화합물은 다형태성을 나타낸다. 본 발명은 정신병 치료에 유용한 성질을 가진 임의의 라세미 형태, 광학 활성 형태, 동질 다형의 형태 또는 구조 이성체 형태, 또는 이들의 혼합물도 포함하는 것으로 이해하여야 하며, 광학적 활성 형태의 화합물을 제조하는 방법(예, 재결정화 기법에 의한 라세미 형태의 분해에 의해, 광학-활성형 출발 물질로부터에 합성에 의해, 카이랄 합성에 의해, 또는 카이랄 정지 상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의해) 및 후술되는 표준 테스트에 의해 정신병의 치료에 대한 효능을 측정하는 방법은 당분야에 공지되어 있다.

(3-6C)시클로알킬의 구체적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 등이 있다.

(1-6C)알킬의 구체적인 예로는 메틸, 에, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 및 이소헥실 등이 있다.

(1-6C)알콕시의 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥스옥시 및 이소헥스옥시 등이 있다.

질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 이중 원자를 함유하는 5-원 및 6-원 헤테로아릴 고리의 구체적인 예로는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피라지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 4-옥사디아졸릴, 5-옥시디아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 2-티에닐 및 3-티에닐 등이 있다. 상기 고리들은 전술한 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

5-원 및 6-원 헤테로아릴 고리의 벤즈 유도체의 구체적인 예로는 전술한 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 다양한 퀴놀릴 및 이소퀴놀릴등이 있다.

(1-6C) 히드록시알킬의 구체적인 예로는 히드록시메틸, 1-히드록시에, 2-히드록시에, 1-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 1-히드록시프로프-2-일, 1-히드록시부틸, 2-히드록시부틸 및 3-히드록시부틸 등이 있다.

$R^3$ 의 구체적인 예로는 (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 할로, 일반식  $SO_2NR^aR^b$ 의 아미노설포닐 및 일반식  $CONR^cR^d$ 의 아미노카르보닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0-2개의 치환체를 각각 함유할 수 있는 페닐 및 나프틸(이때,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  및  $R^d$ 는 수소 및 (1-6C)알킬로부터 독립적으로 선택됨) 및 5-원 또는 6-원 헤�테로아릴 고리(이는 전술한 바와 같이 임의로 치환될 수 있음)에 대해서 상기 제시된 구체적인 예 등이 있다.

$R^4$ 의 구체적인 예로는 수소 및, 메틸, 에, 프로필 및 이소프로필을 비롯한 (1-3C) 알킬 등이 있다.

(1-6C)알킬의 더욱 구체적인 예로는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 비롯한 (1-3C)알킬 등이 있다.

(1-6C)알콕시의 더욱 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시를 비롯한 (1-3C)알콕시 등이 있다.

질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1-3개의 이종 원자를 함유하는 5-원 및 6-원 헤�테로아릴 고리의 더욱 구체적인 예로는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-이미다졸릴 및 4-이미다졸릴등이 있다.

5-원 및 6-원 헤�테로아릴 고리의 벤즈 유도체의 더욱 구체적인 예로는 3-퀴놀릴 및 4-이소퀴놀릴 등이 있다.

(그래피 분리에 의해) 및 후술되는 표준 테스트에 의해 정신병의 치료에 대한 효능을 측정하는 방법은 당분야에 공지되어 있다.

(3-6C)시클로알킬의 구체적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실등이 있다.

(1-6C)알킬의 구체적인 예로는 메틸, 에, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소렌틸, 네오렌틸, 헥실, 및 이소헥실등이 있다.

(1-6C)알콕시의 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥스옥시 및 이소헥스옥시 등이 있다.

질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 이종 원자를 함유하는 5-원 및 6-원 헤�테로아릴 고리의 구체적인 예로는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피라지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 3-이소티아졸릴, 4-이소티아졸릴, 5-이소티아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 4-옥사디아졸릴, 5-옥시디아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 2-티에닐 및 3-티에닐등이 있다. 상기 고리들은 전술한 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

5-원 및 6-원 헤�테로아릴 고리의 벤즈 유도체의 구체적인 예로는 전술한 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 다양한 퀴놀릴 및 이소퀴놀릴등이 있다.

(1-6C)히드록시알킬의 더욱 구체적인 예로는 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시프로필, 2-히드록시프로필 및 3-히드록시프로필을 비롯한 (1-3C)히드록시알킬 등이 있다.

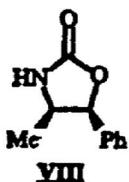
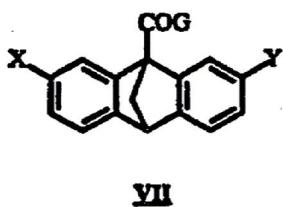
$R^3$ 의 보다 구체적인 예로는 3-(1-3C)알킬페닐, 2-(1-3C)알콕시페닐, 3-(1-3C)알콕시페닐, 3-(1-3C)알킬나프틸, 2-(1-3C)알콕시나프틸, 3-(1-3C)알콕시나프틸, 2-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 5-티아졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜 및 2-히드록시-3-피리딜 등이 있다.

일반식(I)의 바람직한 화합물은 X 및 Y가 수소 및 클로로로부터 독립적으로 선택되고, 이때, (a)  $R^2$ 가 일반식(Ia)일때,  $R^3$ 는 2-피리딜 및 3-피리딜로부터 선택되고,  $R^4$ 는 수소 및 메틸로부터 선택되며: (b)  $R^2$ 가 일반식(Ib)일때,  $R^3$ 는 3-피리딜이고: (c)  $R^2$ 가 일반식(Ic)일때,  $R^3$ 는 2-히드록시-3-피리딜이며,  $R^4$ 가 수소인 화합물이다.

바람직한 화합물의 예로는 R-1-[1-((9S, 10S)-2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센-9-일메틸)-4-피페리딜]-1-(3-피리딜)메탄올: S-1-[1-((9S, 10S)-2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센-9-일메틸)-4-피페리딜]-1-(3-피리딜)메탄올; (R, S)-1-[1-(9RS, 10RS)-(2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센-9-일메틸)-4-피페리딜]-1-(3-피리딜)메탄올; 1-((9S, 10S)-2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센-9-일메틸)-4-(2-히드록시-3-피리딜메틸)피페리딘; 1-((9RS, 10RS)-2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센-9-일메틸)-4-(2-히드록시-3-피리딜메틸)피페리딘 등이 있다.

일반적으로 X가 클로로이고 Y가 수소인 경우, 9S, 10S 입체 구조를 갖는 것이 바람직하다. 이 경우에 입체 구조는 하기 일반식(VII)(G=클로로)의 산 클로라이드를 하기 일반식(VIII)의 옥사졸리디논과 같은

카이랄 화합물과 커플링시켜 두개의 부분 입체 이성체를 형성시킴으로써 결정될 수 있다.



부분 입체 이성체들을 분리 및 재결정시킨 후, X-선으로 구조를 측정하여 9 및 10 위치에서의 절대적인 입체 구조를 제공한다.

상기 일반식(I)의 화합물은 구조적으로 유사한 화합물의 제조에 대해 화학 분야에 공지된 방법을 포함한 방법에 의해 제조할 수 있다. 전술한 바와 같은 일반식(I)의 아미드를 제조하기 위한 방법은 이에 포함된 화학적 중간체와 함께 본 발명의 또 다른 특징을 제공하며, 후술되는 절차로 설명된다. 이때 특별한 언급이 없는 한 충칭적인 라디칼의 예는 전술한 바와 같다. 이러한 제조 방법은 일반적으로, 하기와 같이 실시될 수 있다.

(a)  $R^2$ 가 일반식(Ia)일 때, 하기 일반식(II)의 상응하는 아미드를 환원시킨다. 적절한 환원제의 예로는 수소화 리튬 알루미늄 및 보란-디메틸설피드 착물 등이 있다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서 실온 내지  $65^\circ\text{C}$ 의 온도에서 반응을 실시할 수 있다.

(b)  $R^2$ 가 일반식(Ia)이고,  $R^4$ 가 수소일 때, 하기 일반식(III)의 상응하는 알데히드를 일반식  $R^3\text{Li}$ 의 상응하는 알킬리튬 화합물로 처리한다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서, 약  $-78^\circ\text{C}$  내지 약 실온의 온도에서 상기 반응을 실시할 수 있다.

(c)  $R^2$ 가 일반식(Ia)이고,  $R^4$ 가 수소일 때, 하기 일반식(IV)의 상응하는 알데히드를 일반식  $R^3\text{MgZ}$ (이 때, Z는 할로기, 예컨대, 클로로 또는 브로모임)의 할로겐화 마그네슘(즉, 그리나드 시약)으로 처리한다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서, 약  $-78^\circ\text{C}$  내지 약 실온의 온도에서 상기 반응을 실시할 수 있다.

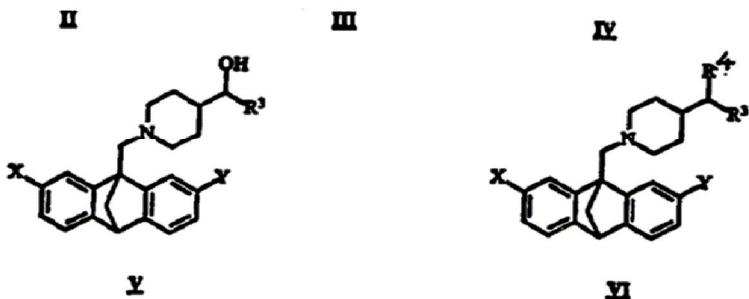
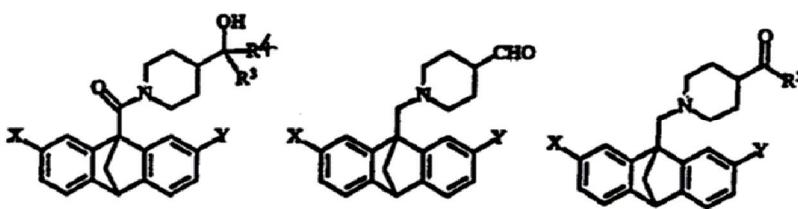
(d)  $R^2$ 가 일반식(Ia)이고,  $R^4$ 가 (1-6C)알킬일 때, 하기 일반식(IV)의 캐톤을 일반식  $R^4\text{MgZ}$ (이 때, Z는 할로기, 예컨대 클로로 또는 브로모임)의 할로겐화 알킬마그네슘으로 처리한다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서, 약  $-78^\circ\text{C}$  내지 약 실온의 온도에서 상기 반응을 실시할 수 있다.

(e)  $R^2$ 가 일반식(Ia)이고,  $R^4$ 가 (1-6C)알킬일 때, 하기 일반식(IV)의 캐톤을 일반식  $R^4\text{Li}$ 의 상응하는 알킬리튬 화합물로 처리한다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서, 약  $-78^\circ\text{C}$  내지 약 실온의 온도에서 상기 반응을 실시할 수 있다.

(f)  $R^2$ 가 일반식(Ib)일 때, 하기 일반식(V)의 상응하는 알콜을 산화시킨다.

생성물은 하기 일반식(IV)의 캐톤에 해당한다. 적절한 산화제의 예로는 트리알킬아민(예, 트리에틸아민,  $\text{Et}_3\text{N}$ )과 같은 염기 존재하의 염화옥살릴 및 디메틸설포시드(DMSO)의 조합물 등이 있다. 염화메틸렌과 같은 적절한 용매내에서, 약  $-78^\circ\text{C}$  내지 실온의 온도에서 상기 반응을 실시할 수 있다.

(g)  $R^2$ 가 일반식(Ic)일 때, 하기 일반식(VI)의 상응하는 아미드를 수소화 리튬 알루미늄, 삼불화붕소-디에틸 에테르 착물 또는 보란-디메틸설피드 착물과 같은 적절한 환원제로 환원시킨다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서, 실온 내지  $65^\circ\text{C}$ 의 온도에서 상기 반응을 실시할 수 있다.

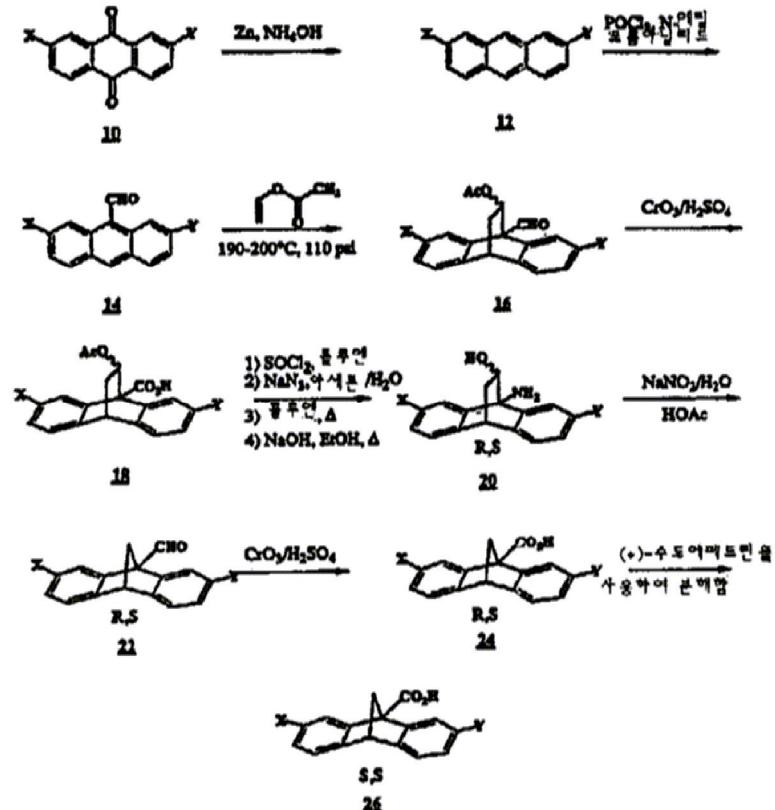


상기 화합물이 시판되지 않는 경우, 전술한 바와 같은 절차에 필요한 출발 물질을 표준 유기 화학 기법, 구조적으로 유사한 공지 화합물의 합성 기법과 유사한 기법, 또는 전술한 절차와 유사한 기법 또는 후술되는 실시예에 기재한 절차중에서 선택된 방법에 의해 제조할 수 있다. 하기의 기재 사항 및 이에 관한 반응식에서, 하기와 같은 표준 화학 약어 및 머릿 글자를 사용하였다.

“Ac”는 아세틸; “Et”는 에틸; “THF”는 테트라하이드로푸란; “tBu”는 t-부틸; “RT”는 실온; “DMSO”는 디메틸설포사이드; “Me”는 메틸; 및 “Ph”는 폐닐을 나타낸다. “Z”는 그리나드 시약에서 클로로와 같은 할로 치환체를 나타내는데 사용한다.

본 발명에 의한 화합물을 제조하는데 있어서 공통적인 중간체는 상기 일반식(VII)의 산(G는 히드록실임) 또는 산 할라이드(G는 클로로와 같은 할로기 임)이다. 이 중간체는 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다.

[반응식 1]



일반식 10의 안트라퀴논은 아연과 암모니아를 사용하여 일반식 12의 상응하는 안트라센으로 환원시킬 수 있다. 그후에 안트라센 12는 인 옥시트리클로라이드 및 N-메틸포름아닐리드를 사용하여 상응하는 9-알데히드 14로 전환시킬 수 있다.

알데히드 14와 비닐 아세테이트의 반응(디엘스-알더 반응)으로 브리지를 형성한 화합물 16을 생성시킨 후, 삼산화 크롬을 사용하여(황산 존재하에) 상응하는 산 18로 산화시킬 수 있다. 그후에 산 18을 연속하여 티오닐 클로라이드(예를 들면 톨루엔 중에서)로 처리하여 상응하는 9-산 클로라이드로 만든 후에, 나트륨 아지드(예를 들면 물 및 아세톤 혼합물중에서)로 처리하여 상응하는 9-아실 아지드를 형성시키고, 이어서 가열에 의해(예를 들면, 톨루엔 중에서 가열) 자리옮김을 수행하여 상응하는 이소시아네이트로 만든 후에 알칼리 금속 수산화물(예를 들면, 에탄올과 같은 알코올중에서)로 처리하여 아세틸기를 분열시킴으로써 히드록시기로 만들고 이소시 아네이트를 가수 분해시켜 아미노기를 형성시킴으로써 9-아민 20을 얻을 수 있다.

이어서 아민 20을 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨) 아질산염(예를 들면, 아세트산 중에서)으로 처리하여 고리를 축소시킴으로써 일반식 22의 9-알데히드를 얻을 수 있다. 알데히드 22를 황산 존재하에 삼산화 크롬을 사용하여 산화시킴으로써 일반식 24의 상응하는 9-산[일반식(VII)의 산에 상응하는 9-산, G=히드록실]을 얻을 수 있다. 이어서 산 24를 티오닐 클로라이드로 처리함으로써 상응하는 9-산 클로라이드를 얻을 수 있다.

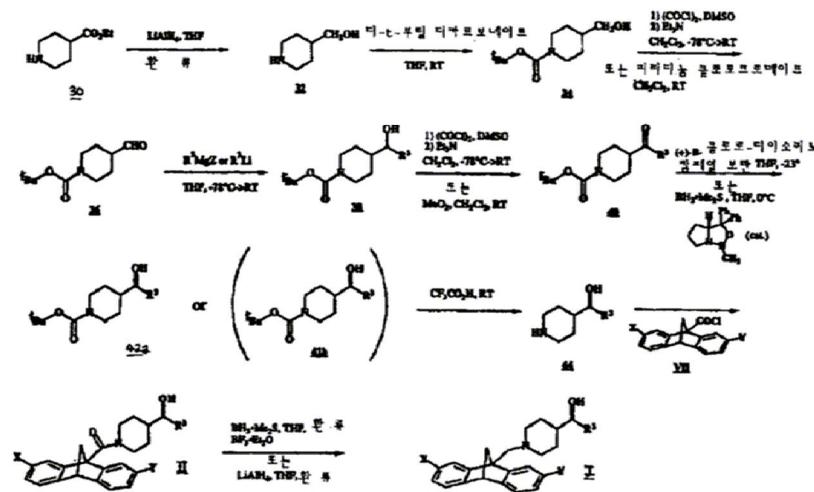
2, 7-디할로 치환된 메타노안트라센을 제조하고자 하는 경우에는 후술되는 내용중에서 광학적으로 다수인 디할로 치환된 생성물을 제조하고자 하는 경우 광학적으로 다수인 이성체(26 등)를 사용할 수 있는 것으로 이해하지만, 참고로 인용한 본 출원과 동일자로 출원된 동시 계류증인 출원 D36501에서 예시된 바와 같이, 2-위치에서 목적하는 할로(예: 클로로) 치환체로 단일-치환시킨(미분해) 산 24를 출발 물질로 하여 제조할 수 있다. 산 24를 티오닐 클로라이드와 함께 반응시켜 상응하는 9-산 클로라이드로 만든 후, 저급 알콜(예를 들면 메탄올 또는 에탄올)을 첨가하여 저급 9-알킬 에스테르를 제조할 수 있다. 이어서 2-할로 에스테르를 불활성 기체(예: 질소) 대기하에 트리플루오로아세트산 무수물과 질산암모늄의 조합물과 같은 적절한 니트로화제와 반응시킴으로써 7-위치를 니트로화시킬 수 있다.

이러한 반응은 일반적으로 2-할로-6-니트로 및 2-할로-7-니트로 위치 이성체의 충합물을 생성하며, 이 충합물은 재결정화 또는 실리카 겔상의 플래쉬 크로마토그래피와 같은 통상적인 분리 기술에 의해 분리 할 수 있다. 2-할로-7-니트로 이성체는 염화 제1주석과 같은 적절한 환원제에 의해 상용하는 7-아미노-2-할로 화합물로 환원시킬 수 있으며, 얻은 7-아미노-2-할라이드는 t-부틸 아질산염과 같은 탈아조화제와 반응시킨 후, 염화 제2 구리 또는 브롬화 제2 구리와 같은 할로겐화 구리(II)로 처리함으로써 상용하는 2, 7-디할로 알킬 에스테르로 전환시킬 수 있다. 이어서 에스테르를 적절한 염기(예: 알칼리 금속 수산화물)를 사용하여 분열시킴으로써 상용하는 2, 7-디할로 치환된 산을 얻을 수 있다.

상기 반응식 I에 R, S로 표기한 바와 같이, 산 24는 라세미체이다. 라세미 산 24는 (+)-슈도에페드린과 같은 카이랄 아민을 첨가하여 형성시킨, 부분 입체 이성체 염을 에탄올과 같은 적합한 용매로부터 분별 결정화하여 광학적으로 다수의 산 26을 생성시킴으로써 분해할 수 있다. 산 26을 디오닐 클로라이드로 처리하여 상용하는 광학적으로 다수의 산 클로라이드를 생성시킨다. 광학적으로 다수의 중간체는 카이랄 합성에 사용하여 본 발명에 의한 광학적으로 다수의 화합물을 제조할 수 있다.

하기 반응식 IIa에서 예시한 바와 같이, 일반식 44의 화합물을 일반식(VII)의 산 할라이드(즉, G가 클로로와 같은 할로기임)로 처리하여 R<sup>2</sup>가 일반식(Ia)이고, R<sup>4</sup>가 수소인 일반식(II)의 아미드를 제조할 수 있다.

#### [반응식 IIa]

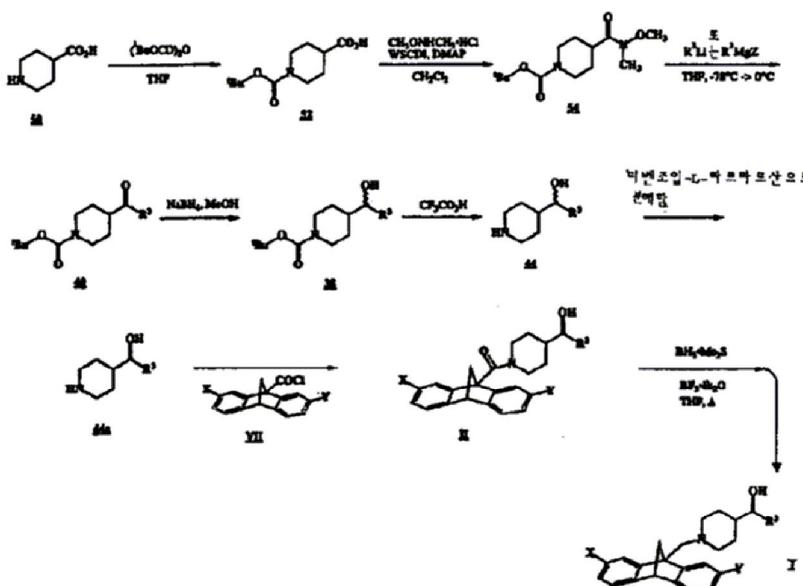


일반식 44의 화합물을 반응식(IIa)에서 예시된 바와 같이 제조할 수 있다. 일반식 30의 알킬 에스테르(이 예시를 위한 것임)를 THF와 같은 용매내에서 수소화 리튬 알루미늄과 함께 환류시켜 상용하는 알콜 32로 환원시킬 수 있다. 그후 알콜 32를 디-t-부틸 디카르보네이트와 같은 산 무수물과 반응시켜 일반식 34의 상용하는 보호된 알콜을 제조함으로써 피페리디노 질소상에서 보호기(예, t-부틸 카르바모일기, <sup>1</sup>BuOCO)를 반응시킬 수 있다. 트리알킬아민(예, 트리 에틸아민)과 같은 염기의 존재하에, 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매에서 -78°C 내지 실온의 온도 범위에서 보호된 알콜 34를 옥살릴 클로라이드 및 DMSO로 산화/탈수소화시켜 상용하는 알데히드 36를 얻을 수 있다. (또는, 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매내에서 0°C 내지 실온의 온도 범위에서 피리디늄 클로로 크로메이트와 같은 산화제로 보호된 알콜 34를 처리하여 알데히드 36를 얻을 수 있다). THF와 같은 적절한 용매내에서, -78°C 내지 실온의 온도 범위에서 일반식 R<sup>3</sup>MgZ의 그리나드 시약 또는 일반식 R<sup>3</sup>Li의 알킬리튬 화합물로 알데히드 36를 반응시켜 일반식 38의(라세미) 알콜을 제조한다. 상기 설명된 바와 같이 라세미 알콜 38을 옥살릴 클로라이드와 DMSO로 산화시ки거나, 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매내에서 실온에서 이 산화망간을 사용하여 산화시킴으로써 케톤 40을 얻을 수 있다. 테트라히드로푸란과 같은 용매내에서 -23°C 내지 실온의 온도에서, 문현[브라운 일동, J. Org. Chem., 50, 5446-5448 (1985)]에 기재된 (+)-β-클로로디이소피노캄페일보란으로 케톤 40을 비대칭적으로 환원시키거나, 문현 [코리 일동, J. Am. Chem. Soc., 109, 7925-7926 (1987)]에 기재된 카이랄 옥사자보로리딘 촉매의 존재하에 보란-디메틸설피드 착물로 케톤 40을 비대칭적으로 환원시켜 일반식 42a (또는 이의 광학 이성체 42b)의 (광학적으로 다수인) 알콜을 얻은 후, 산(예컨대, 트리플루오로아세트산)으로 t-부틸카르바모일기를 분해하여 탈보호함으로써 목적하는 일반식 44의 상용하는 다수의 화합물을 얻었다.

일반식 44의 광학적으로 다수의 화합물을 사용하여 일반식(II)의 상용하는 다수의 아미드 중간체 및 일반식(I)의 최종 다수의 화합물을 얻었다.

일반식 44의 화합물의 다른 제조예는 하기의 반응식(IIb)에서 예시된다.

## [반응식 IIb]

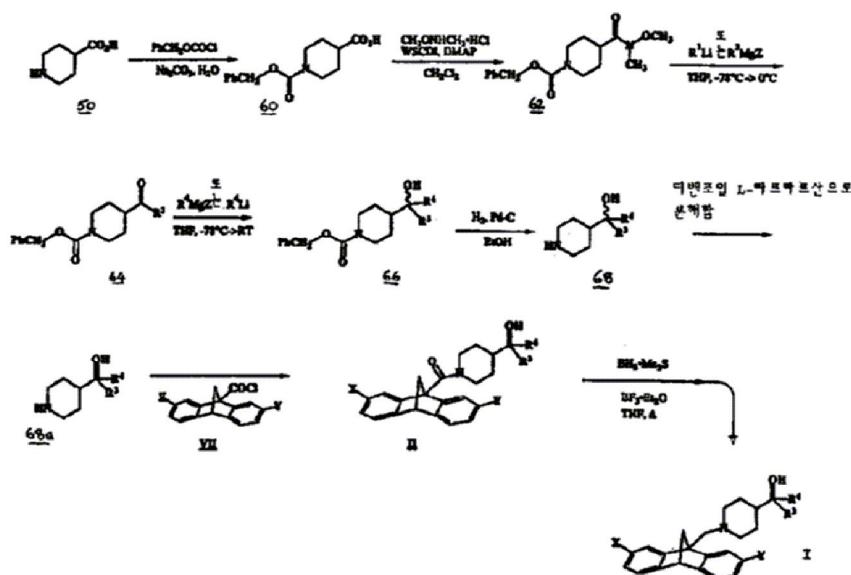


t-부틸카르바모일과 같은 보호기로 산 50의 피페리디노 질소를 보호하여 일반식 52의 보호된 산을 제조할 수 있다. 그후, 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매내에서, 0°C 내지 실온의 온도 범위에서, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(WSCDI)와 같은 활성화제의 존재하에 N, O-디메틸히드록실아민 염산염으로 보호된 산 52를 축합시켜 상응하는 N-메톡시아미드 54를 얻을 수 있다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서, -78°C 내지 실온의 온도 범위에서, 일반식  $R^3MgZ$ 의 그리나드 시약 또는 일반식  $R^3Li$ 의 알킬리튬 화합물로 N-메톡시아미드 54를 반응시켜 일반식 40의 케톤을 제조할 수 있다. 메탄올과 같은 적절한 용매내에서 수소화붕소나트륨과 같은 환원제로 케톤 40을 환원시켜(라세믹) 알콜 38을 얻을 수 있다. 그후, 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 알콜 38을 처리하여 보호된 t-부틸카르바모일기를 분해하여 목적하는 생성물(라세메이트인) 44를 얻을 수 있다.

반응식 IIb에서와 같이, 디벤조일-L-타르타르산과 같은 카이랄 카르복실산을 첨가하여 형성된 부분 입체 이성체 염을 에탄올과 같은 적절한 용매에서 분별화 결정하여 광학적으로 다수인 화합물 44a를 얻음으로써 라세미크 알콜 44의 분해를 실시하였다. 광학적으로 다수인 화합물 44a를 일반식(VII)의 산 클로라이드와 반응시켜 일반식(I)의 상응하는 다수의 화합물을 얻었다.

하기 반응식(IIc)에서와 같이, 일반식 68의 화합물을 일반식(VII)의 산 할 라이드(즉, G가 클로로와 같은 할로기임)로 처리함으로써, R<sup>2</sup>가 일반식(Ia)이고, R<sup>4</sup>가(1-6C)알킬인 일반식(II)의 아미드를 제조할 수 있다.

## [반응식 IIc]



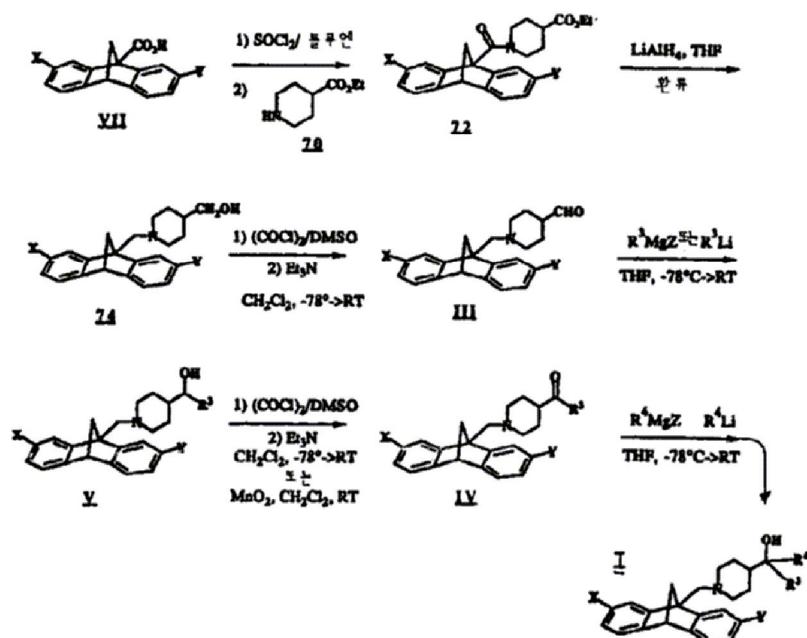
일반식 68의 화합물을 반응식(IIc)에서 예시된 바와 같이 제조할 수 있다. 산 50의 피페리디노 질소를 벤질옥시카르보닐과 같은 보호기로 보호하여 일반식 60의 보호된 산을 제조할 수 있다. 그후, 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매내에서, 0°C 내지 실온의 온도 범위에서, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(WSCDI)와 같은 활성화제의 존재하에 N, O-디메틸히드록

실아민 염화물로 상기 보호된 산 60을 축합시켜 상응하는 N-메톡시아미드 62를 얻을 수 있다. 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매내에서,  $-78^{\circ}\text{C}$  내지 실온의 온도 범위에서, 일반식  $\text{R}^3\text{MgZ}$ 의 그리나드 시약 또는 일반식  $\text{R}^3\text{Li}$ 의 알킬리튬 화합물로 N-메톡시아미드 62를 반응시켜 일반식 64의 캐톤을 제조할 수 있다. THF와 같은 적절한 용매내에서,  $-78^{\circ}\text{C}$  내지 실온의 온도에서 일반식  $\text{R}^4\text{MgZ}$ 의 그리나드 시약 또는 일반식  $\text{R}^4\text{Li}$ 의 알킬리튬 화합물로 캐톤 64를 반응시켜 일반식 66의 (라세믹) 알콜을 얻은 후, 탄소상 팔라듐(Pd-C)과 같은 수소화 촉매의 존재하에, 50 Psi의 수소 압력에서, 에탄올과 같은 적절한 용매내에서, 실온 내지  $50^{\circ}\text{C}$ 의 온도 범위에서 이를 수소화하여 탈보호시킴으로써, 일반식 68의 라세믹 알콜을 제조할 수 있다.

반응식(IIc)에서 나타낸 바와 같이, 디벤조일-L-타르타르산과 같은 카이랄 카르복실산을 첨가하여 형성된 부분 입체 이성체 염을 에탄올과 같은 적절한 용매에서 분별 결정화시켜 광학적으로 다수인 화합물 68a를 얻음으로써 라세믹 알콜의 분해를 실시하였다. 광학적으로 다수인 화합물 68a를 일반식(VII)의 산 할라이드와 반응시켜 일반식(II)의 상응하는 다수의 아미드 및 (이를 환원시켜) 일반식(I)의 상응하는 다수의 화합물을 얻었다.

일반식(III)의 알데히드를 하기 반응식 III에서 예시한 바와 같이, 제조할 수 있다.

[반응식 III]



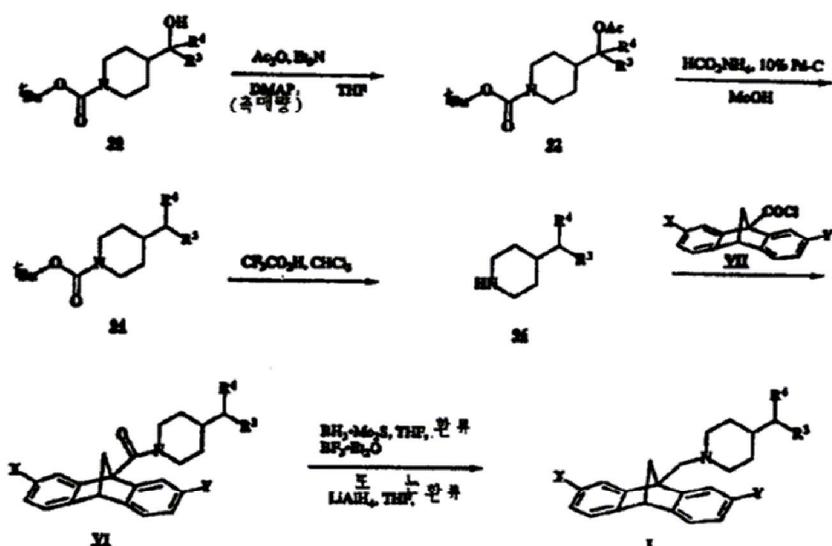
일반식(VII)의 산( $\text{G}=\text{하이드록실}$ )을 티오닐 클로라이드로 처리하여 일반식(VII)의 상응하는 산 클로라이드( $\text{G=Cl}$ )로 전환시키고, 이를 알킬 에스테르 70(이때, 에틸 에스테르는 예시하고자 나타낸 것임)로 처리하여 일반식 72의 상응하는 아미드를 제조하였다. THF와 같은 적절한 용매내에서, 아미드 72를 수소화 리튬 알루미늄 환류 처리하여, 이의 아미드 카르보닐을 메틸렌기로, 이의 에스테르 잔기를 상응하는 알콜로 환원시켜 일반식 74의 화합물을 얻는다. 화합물 74를 옥살릴 클로라이드와 DMSO로 처리하고, 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매내에서,  $-78^{\circ}\text{C}$  내지 실온의 온도에서 트리알킬아민(예컨대, 트리에틸아민)과 같은 염기로 처리하여 목적하는 알데히드(III)를 얻는다.

반응식 III에 나타낸 바와 같이,  $\text{R}^2$ 가 일반식(Ib)인 화합물[일반식(IV)의 캐톤에 상응하는 화합물]을 제조하기 위해서, 전술한 바와 같이, 일반식  $\text{R}^3\text{Li}$ 의 알킬리튬 화합물 또는 일반식  $\text{R}^3\text{MgZ}$ 의 그리나드 시약으로 일반식(III)의 알데히드를 우선 반응시켜 일반식(V)의 화합물[ $\text{R}^2$ 가 일반식(Ia)이고,  $\text{R}^4$ 가 본 발명의 수소인 일반식(I)의 화합물에 상응함]을 얻는다. 전술한 바와 같이, 트리알킬아민의 존재하에 옥살릴 클로라이드 및 디메틸설록시드의 혼합물로 일반식(V)의 화합물을 산화시키고, 이로써 알콜 잔기를 옥소로 산화시킴으로써 일반식(IV)의 목적하는 캐トン을 얻는다.

상기 반응식(III)에서 나타낸 바와 같이, 일반식(IV)의 캐تون을 일반식(1-6C) 알킬 Li의 상응하는 알킬리튬 화합물 또는 일반식(1-6C)알킬 MgZ(Z는 전술한 바와 같은)의 상응하는 알킬마그네슘 화합물로 반응시켜,  $\text{R}^2$ 가 일반식(Ia)이고,  $\text{R}^4$ 가 (1-6C)알킬인 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다.

전술한 바와 같이, 하기 반응식(IV)에서처럼 일반식(VI)의 아미드를 환원시켜  $\text{R}^2$ 가 일반식(Ic)인 일반식(I)의 상응하는 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 반응식(IV) 및 하기 설명으로 아미드(VI)를 얻을 수 있다.

## [반응식 VI]



트리에틸아민과 같은 염기, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)과 같은 촉매량의 촉진제의 존재하에, THF와 같은 적절한 용매내에서, 0°C 내지 실온의 범위내에서 아세트산 무수물과 같은 산 무수물로 일반식 90의 알콜을 처리하여 일반식 92의 상응하는 아세테이트를 얻을 수 있다. 탄소상의 팔라듐(Pd-C)과 같은 수소화 촉매의 존재하에, 메탄올과 같은 적절한 용매내에서, 실온 내지 65°C의 온도 범위에서 포름산 또는 포름산 암모늄과 같은 수소 전달제의 작용으로 아세테이트 92를 환원시켜 보호된 피페리딘 유도체 94를 얻을 수 있다. 클로로포름과 같은 적절한 용매내에서, 0°C 내지 실온의 온도 범위에서, 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리하여 보호된 피페리딘 94를 탈보호시켜 4-치환된 피페리딘 96을 제조할 수 있다.

일반식(VII)의 산 클로라이드를 피페리딘 96로 처리하여 일반식(VI)의 상응하는 아미드를 얻는다.

전술한 합성 방법에 있어서의 다수의 출발 물질은 시판되고 있으며 및/또는 과학 문헌상에 널리 보고되어 있다.

적절한 약학적 허용 염의 예를 들면 생리학적으로 허용 가능한 음이온, 예를들면 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트,  $\alpha$ -케토글루타레이트, 및  $\alpha$ -글리세로포스페이트를 형성하는 산으로 형성된 유기 산 부가염이다. 또한 황산염, 질산염 및 염산염과 같은 적절한 무기 염도 형성될 수 있다. 약학적 허용 염은 당분야에 공지된 표준 방법을 사용하여, 예를 들면 상기 일반식(I)의 화합물을 생리학적으로 허용 가능한 음이온을 제공하는 적절한 산과 함께 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

정신병을 치료하는데 사용할 경우, 상기 일반식(I)의 화합물을 통상적으로 전술한 상기 정의한 일반식(I)의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 소정의 특정 투여 경로에 적합한 제형으로 투여한다.

이러한 조성물은 본 발명의 또 다른 특징을 구성한다. 이러한 약학 조성물은 통상적인 방법과 부형제 및 결합제를 사용하여 제조할 수 있으며 다양한 투여 제형을 갖는다. 예를들면 조성물은 경구 투여용 정제, 캡슐, 용액 또는 혼탁액: 직장 투여용 좌약; 정맥내, 혈관내, 피하 또는 근육내 주사 또는 주입용 살균 용액 또는 혼탁액: 또는 경피 투여용 패치의 제형을 가질 수 있다. 경구 투여가 바람직하다.

투여하고자 하는 일반식(I)의 화합물의 용량은 투여 경로, 정신병의 경증도, 및 환자의 체격과 연령을 고려하여 당분야에 공지된 원리에 따라 변화시킬 필요가 있다. 통상적으로, 상기 일반식(I)의 화합물은 온혈 동물(예: 사람)에게 유효량, 일반적으로 매일 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 40mg의 용량으로 투여 한다. 예를 들어 상기 화합물을 근육내로 투여할 경우, 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 10mg의 용량으로 투여한다. 상기 화합물을 경구 투여할 경우, 체중 1kg당 약 0.1 내지 약 40mg의 용량으로 투여한다.

일반식(I)의 화합물을 기타의 치료제 또는 예방제 및/또는 일반식(I)의 화합물과 의학적으로 상용할 수 있는 약제와 함께 동시-투여할 수 있음은 당분야에 공지된 바이다. 일반적으로, 본 발명의 범위내에 있는 화합물류는 최저 유효 용량의 수배의 용량으로 사용했을 때 실험 테스트 동물에 있어서 뚜렷한 독성의 징후를 전혀 나타내지 않았다.

일반식(I)의 화합물류는 도파민 D-2 수용체의 길항제이며, 항정신병 약물로서 유용한 것으로 추정된다.

D-2 길항 작용은 [<sup>3</sup>H]-스피페론 결합에 대한 길항작용(테스트 A), 및/또는 아포모르핀-유도 등반(climbing) 및 아포모르핀-유도 수영(swimming) 혼란에 대한 길항 작용(테스트 B)과 같은 표준 테스트에 의해 입증할 수 있다.

## [테스트 A]

도파민(DA) D-2 수용체 아형에 대한 다양한 화합물들의 친화도를 측정하는데 사용한 수용체 결합 분석은 문헌 [샐러 앤드 살라마, J. Pharmacol Exp. Ther. 236, P714, 1986]에 기술되어 있다.

구체적으로 쥐의 선조체 막을 사용하였다. 박막을 준비하여 적절한 트리스HCl 완충 용액 50 부피로 1회 세척하였다. D-2 수용체 결합 분석을 위해, 선조체 막을 pH 7.7, 40nM 캐탄세린을 함유한 50mm 트리스 HCl 중의 최종 농도가 8mg/ml가 될때까지 혼탁시켰다. 1, 0μm의 (+)-부타클라몰의 존재하에 D-2 수용체에 대한 비특이적인 결합을 측정하였다. 적어도 5가지 농도의 각 약물을 3 회 사용하여 0, 5 nM [ $H^3$ ] 스피페론의 치환에 대한 IC<sub>50</sub>(50% 치환을 산출하는 약물 농도)을 측정하였다. 막 혼탁액 1/2ml 를 대상 화합물 또는 부형제 또는 비특이적인 약물, 리간드 및 적절한 트리스 HCl 완충 용액과 함께 항온 배양하였다.

각 튜브에 대한 합산된 최종 반응물 부피를 1ml 로 하여 37°C에서 15분 동안 항온 배양시켜서 결합을 측진시키고 평형을 이루도록 하였다. GF/B 필터를 구비한 브란델 여과 시스템을 사용하여 유리 약물로부터 결합된 약물을 분리시켰다. 막에 결합된 약물의 양은 액체 신틸레이션 계수 기법을 사용하여 분석하였다. 데이터 로지트-로그 변환의 최소 자승 회귀법을 통해 IC<sub>50</sub> 값을 얻었다. 상기 테스트에서 대표적인 값은 실시예 6의 화합물의 경우 103 nM(나노몰), 실시예 15의 화합물의 경우 84 nM 및 실시예 21의 화합물의 경우 15nM이다.

#### [테스트 B]

체중이 약 20g인 스위스-웹스터 쥐 암컷을 대략 24시간 동안 굶긴 후에 다양한 투여량의 부형제 또는 다양한 용량의 테스트 제제를 경구 투여하였다(N=20마리의 쥐/치료군). 30분 후에 쥐들에게 1.25mg/kg의 아포모르핀 HCl을 피하 투여하고 등반용 우리에 넣었다. 등반 우리는 나비 9cm, 깊이 15cm, 그리고 높이 30cm 이다. 한쪽 벽에는 1cm 씩 떨어져 있는 27개의 수평 가로대가 있다. 아포모르핀을 투여한지 30분이 경과된 후, 1 분 동안 각 쥐를 관찰하여 쥐의 앞발이 도달한

가로대의 최고 및 최저 위치를 기록하였다. 상기 두 기록치의 평균값을 각 쥐에 대한 기록치로 사용하였다(최고 및 최저 기록치는 각각 27 과 0이었다). 1분간의 등반 관찰 기간 직후에 각 쥐를 원형 수영 탱크에 2분 동안 넣고, 수영 횟수를 세었다. 상기 탱크의 높이는 15cm이고, 직경은 28cm이다. 직경이 10.5cm이고 높이가 17cm인 원형 장애물을 탱크의 중앙에 위치시켜 8.75cm 나비의 원형 수영 통로를 만들었다. 물 높이는 5.5cm이며, 물의 온도를 실온으로 유지시켰다. 바닥 위 및 180°로 이격된 탱크의 측면에 표시를 하였다. 쥐가 한 표시점으로부터 다른 표시점까지 수영했을때의 “수영” 횟수를 기록하였다. 쥐를 천장의 거울을 통해 관찰하여 각 쥐에 대한 180° 수영의 횟수를 기록하였다. 본 테스트에서의 활성은 주어진 투여량의 테스트 화합물에서 등반 기록치의 저하에 이어서 수영 기록치의 증가를 수반하는 것으로 나타났다. 본 테스트에서 최소 유효량의 대표적인 값은 실시예 6의 화합물의 경우 10mg/kg 및 실시예 15 및 21의 화합물의 경우 20mg/kg이었다.

일반적으로 화합물이 테스트 A에서 500 nM 또는 그 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 제공하고 및/또는 테스트 B에서 40mg/kg 또는 그 이하 용량을 경구 투여한 후 활성을 나타냈을때, 활성이 있는 것으로 간주하였다.

이하에서는 실시예에 의거하여 본 발명을 상세히 설명하고자 하며 후술되는 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 특별한 언급이 없는 한,

(i) 온도는 섭씨 온도(°C)로 나타내었고, 처리 조작은 실온 또는 주위 온도, 18-25°C의 온도에서 수행하였다.

(ii) 용매는 감압(600-4000 파스칼; 4.5-30mmHg) 하에 60°C 이하의 배치 온도에서 회전 증발기를 사용하여 증발시켰다.

(iii) 플래쉬 크로마토그래피는 머크 카이셀겔(Art 9385) 또는 베이커 플래쉬 실리카 걸상에서 수행하였고; 박막 크로마토그래피(TLC)는 미국 델라웨어주 뉴워크에 소재하는 아날테크에서 시판하는 아날테크 0.25mm 실리카 젤 GHLF 플레이트(Art 21521)상에서 수행하였다.

(iv) 카이랄 화합물의 거울상 이성체의 순도 분석을 위한 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)는 JT 베이커, 인코오포레이티드에서 시판하는 25cm x 4.6mm 카이랄셀 OD 또는 15cm x 4.6mm 울트론 오보뮤코이드 컬럼 중의 어느 하나를 사용하여 수행했으며; 대부분의 반응 및 최종 생성물에 있어서의 HPLC 분석은 미국 펜실베니아주 스테이트 컬리지에 소재하는 수펠코에서 시판하는 25cm x 4.6mm 수펠코실 LC-18-DB, 25cm x 4.6mm 수펠코실 LC-18-DB 컬럼, 또는 25cm x 4.6mm 조르박스 RX 컬럼상에서 수행하였다.

(v) 일반적으로, 반응 경로에 이어서 TLC 및/또는 HPLC를 수행하였고, 반응 시간은 단지 예시로서 제시하였다.

(vi) 융점은 보정하지 않고 측정하였으며, (dec)는 분해를 나타내며; 주어진 융점은 기재된 바와같이 제조한 물질에서 얻은 융점이며; 디향태성으로 말미암아 일부의 제조 방법에 있어서 상이한 융점을 가진 물질들이 분리되었다.

(vii) 모든 최종 생성물은 TLC 및/또는 HPLC에 의해 거의 순수한 것으로 밝혀졌고 만족할만한 핵자기공명(NMR) 스펙트럼과 미량 원소 분석 데이터를 가진다.

(viii) 수율은 단지 예시로서 제시하였다.

(ix) 감압은 파스칼(P<sub>a</sub>)단위의 절대 압력으로 주어졌으며; 기타의 압력은 바(bar)단위의 표준 압력으로 주어졌다.

(x) 화학적 표기는 그들의 통상적인 의미를 가지며; 다음과 같은 약어를 사용했다 : v(부피), w(중량), mp(융점), L(리터), ml(밀리리터), g(그램), mmol(밀리몰), mg(밀리그램), min(분), h(시간); 및

(xi) 용매 비율은 부피로 나타낸 것이다 : 부피(v/v).

## [실시예 1]

R-1-[1-((9S, 10S)-2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센-9-일메틸)-4-피페리딜]-1-(3-피리딜) 메탄올

테트라하이드로푸란(30mL)에 용해된 출발 물질인 미가공 아미드(970mg, 2.25mmol)의 용액을 삼불화붕소 에테레이트(640mg, 4.51mmol) 및 보란-메틸 스플리드(10.0M 용액의 1.13mL, 11.25mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류 가열시키고, 메탄올(10mL) 및 1N 염산(1mL)를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류 가열시키고, 실온에서 냉각하여 20%의 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH ~11로 염기화하였다. 혼합물을 증발시켜 반고형 잔류물을 얻었고, 이를 10% 수산화나트륨 수용액(30mL)과 클로로포름(40mL)에 분배시켰다. 유기 추출물을 1N 수산화나트륨 수용액(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하였다. 각각의 수성 세척물을 클로로포름(3 × 30mL)으로 주출하였다. 유기 주출물을 합하고, 탄산칼륨에서 건조, 여과, 증발시켜 회백색 포말(810mg)을 얻었다. 실리카 젤상의 플래쉬 크로마토그래피(용리제 : 95:5 클로로포름/메탄올)로 정제하여 백색 고체(600mg)를 얻었다. 메탄올/에테르(1:20, 100mL)내의 상기 고체의 용액을 염화수소(g)로 처리하여 이염산염을 얻고, 이를 메탄올/디에틸에테르(1:20)로 침전시켰다. 물(75mL)에 상기 염을 용해시키고, 동결 건조시켜 백색 분말인 표제화합물(510mg, 1.02mmol, 45%)을 얻었다.

mp 220–225°C,  $\alpha_D +44.0^\circ$  (c=0.5, MeOH).

$C_{27}H_{27}ClN_2O \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$ 에 대한 원소분석

이론치 : C, 61.92; H, 6.00; N, 5.34

실측치 : C, 61.77; H, 5.80; N, 5.26

**1H NMR ( $d_6$ -DMSO):** δ 8.76 (m, 2H, H-C(2''), H-C(6'')), 8.32 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-C(4'')), 7.89 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H, H-C(5'')), 7.49 (d, J=1.7 Hz, H-C(1)), 7.33 (m, 3H), 7.00 (m, 3H), 4.63 (d, J=5.1 Hz, CHOH), 4.46 (s, 1H, H-C(10)), 4.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.45 (m, 2H, ax-H-C(2'')), 3.19 (m, 2H, eq-H-C(2'')), 2.74 (m, 2H, H-C(11)), 1.91–1.07 (m, 5H, H-C(3), H-C(4)). CIMS: m/z 434 ((M+H)<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 11%), 433 ((M+H)<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 46%), 432 ((M+H)<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 29%), 431 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100%), 413 (19%).

출발 물질인 미가공 아미드를 하기와 같이 제조하였다.

a. R-1-[1-((9S, 10S)-2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노안트라센 9-일 카르보닐)-4-피페리딜]-1-(3-피리딜)메탄올

디클로로메탄(20mL)에 용해된(5, S) 클로로메타노안트라센 산(567 mg, 2.09mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드(1.28g, 10.04mmol) 및 N, N-디메틸 포름아미드(10mg, 0.14mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 30분 동안 환류 온도로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 과량의 시약을 진공 증발시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄(20mL)에 용해시키고, 상기 용액을 디클로로메탄(20mL)내의 피페리딘-4-일-피리딘-3-일메탄올(390 mg, 2.02mmol) 및 트리에틸아민(937mg, 9.25mmol)의 교반된 0°C 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분동안 교반시킨 후, 1N 수산화나트륨 수용액(20mL)에 부었다. 유기 상을 분리시키고, 1N 수산화나트륨 수용액(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 수성 세척물을 디클로로메탄(40mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 탄산칼륨상에서 건조, 여과, 증발시켜 회백색 포말(970 mg)을 제거하였다. 아미드 샘플을 정제하지 않고 직접 사용하였다.

2-클로로-9, 10-디히드로-9, 10-메타노곤-안트라센카르복실산을 하기와 같이 제조하였다.

b. 2-클로로안트라센

진한 수산화 암모늄(7, 5L) 및 물(25L)에 용해된 2-클로로안트라퀴논(1260g, 5.19mol)의 교반된 혼탁액을 40°C로 가열하였다. 아연 가루(845g, 12.93mol)의 일부분을 첨가하여 색상을 짙은 붉은 색으로 변화시켰다. 45분 동안 50°C에서 혼합물을 교반시킨 후, 아연 가루(845g)의 일부로 조심스럽게 처리한다. 첨가후, 교반된 혼합물을 3시간에 걸쳐서 90°C로 점차로 가열한 후, 2시간 동안 90–95°C로 유지하였다(붉은 색이 없어짐). TLC 분석 [실리카 젤/헥산 : 메틸렌 클로라이드(3:1)]으로 안트라퀴논(Rf = 0.35)이 목적하는 안트라센(Rf = 0, 80)으로 완전 전환되었음을 알았다.

반응 혼합물을 밤새 교반시키면서 실온으로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 메틸렌 클로라이드(4L)으로 처리하고, 2시간 동안 교반시킨 후, 셀라이트로 여과하여 과량의 아연을 제거하였다. 필터 케이크를 메틸렌 클로라이드(6 × 1L)로 세척하였다. 메틸렌 클로라이드 총을 수성총으로부터 분리한 후, 6N 염산(3L)로 처리하고, 2시간 동안 교반시켰다. 2-클로로안트라센의 첫번째 수득물을 여과하고, 물(4 × 1L)로 세척하여 수집하였다. 진공 건조하여 804.6g (mp 220–221°C)의 담황색 결정성 생성물을 얻었다. 여과액의 메틸렌 클로라이드 부분을 진공 농축시켜 최초 부피의 10%로 만들었다. 이는 총 수율 963.1g(87.2%)에 대한 추가의 158.5g의 목적 화합물을 생성한다.

**1H NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 4H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 1H).

c. 2-클로로-9-안트르알데히드 N-메틸포름아닐리드(2.45 kg, 18.12mol)를 40분에 걸쳐서 주위 온도에서 옥시염화인(2, 66 kg, 17.35mol)으로 처리하였다. 중간체인 빌마이어 착물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 2-클로로안트라센(963g, 4.53mol) 및 o-디클로로 벤젠(1.0 L)으로 처리한다. 생성된 선황색 혼