(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07C 35/52
C07C 255/53
A61K 31/045
A61P 5/26

(11) 공개번호 10-2005-0044902
(43) 공개일자 2005년05월13일

(21) 출원번호 10-2005-7002416
(22) 출원일자 2005년02월12일
번역문 제출일자 2005년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/010228
국제출원출원일자 2003년08월11일
(87) 국제공개번호 WO 2004/016576
국제공개일자 2004년02월26일

(30) 우선권주장 JP-P-2002-00235275 2002년08월12일 일본(JP)

(71) 출원인 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자 시라이시 미츠루
일본 효고켕 아마가사키시 츠카구치쵸 4쵸메 33-26
하라 다카히토
일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 기카와니시 1쵸메 12-4
구사카 마사미
일본 효고켕 고베시 니시쿠 가쿠엔히가시마치 1쵸메 4-102-301
간자키 나오유키
일본 오사카후 이바라키시 다이쇼쵸 2방 15-203
야마모토 사토시
일본 오사카후 이바라키시 덴노우 1쵸메 8방 23-309
미야와키 도시오
일본 효고켕 니시노미야시 히노이케쵸 17-23
(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) 축합 벤젠 유도체 및 용도

명세서

기술분야

본 발명은 안드로겐 수용체 조절자 (androgen receptor modulator) 로서 유용한 축합 벤젠 유도체 및 이를 제조하는 방법 등에 관한 것이다.

배경기술

고환 및 부신 피질에서 합성되는 안드로겐은 표적 장기에서 안드로겐 수용체에 결합하여, 다양한 생리적 활성을 발휘한다. 천연의 안드로겐은 화학적으로는 모두 C19 스테로이드에 속한다. 이들 중에서 주요한 안드로겐은, 주로 고환에서 합성되고, 표적 세포 내로 혼입되며, 생리적 활성이 강한 테스토스테론이다. 여성으로서는, 부신 피질이 안드로겐의 주요 원천이다.

안드로겐은 생식 기관 (전립선, 정낭 (seminal vesicle), 부고환 (epididymis), 정관 (vas deferens) 등) 의 발육 및 기능 유지, 태아기의 성분화, 정자 형성, 2차 성징 발현 (근육/골격, 음성, 지방 분포 등의 남성화 유도 등), 근육 등에서의 단백질 동화작용 촉진 등의 작용, 골 대사 (bone metabolism) 에의 작용 등을 한다. 따라서, 고환 기능 장해나 거세 등에 의한 안드로겐 결핍 등의 안드로겐의 부족은 여러 가지의 질병 및 QOL (quality of life, 삶의 질) 의 저하로 이어진다. 이에 대하여, 통상, 안드로겐을 보충하는 치료법이 행해진다. 테스토스테론 이외에도, 안드로겐 작용의 균형이 다른 합성 안드로겐도 연구되어, 임상 실습에 적용되어 왔다.

한편, 안드로겐이 질병의 진행에 관련되어 있는 경우에는, 안드로겐을 저하시키는 요법이 행해진다. 예를 들어, 안드로겐 의존성 전립선 암에 있어서, 거세 시술 또는 GnRH 작용제 (agonist) 투여로 테스토스테론를 저하시켜, 치료 효과를 증가시킨다.

안드로겐 보충의 경우, 통상, 테스토스테론이나 합성 안드로겐이 사용되고 있다. 그러나, 이 물질들은 스테로이드 골격을 갖고 있고, 간혹 간에 큰 부담을 주거나, 다른 스테로이드 호르몬 작용을 나타내기도 한다. 따라서, 비-스테로이드 골격을 갖는 안드로겐 수용체 조절자 (특히, 작용제) 는, 안드로겐 작용 부족으로 인한 질병 (성선기능부전 (hypogonadism), 남성 갱년기 장애 등) 을 개선시키거나 안드로겐의 작용으로 개선이 기대되는 질병 (골다공증 (osteoporosis) 등) 에 유용한 것으로 고려된다.

또한, 본 발명자들이 연구한 결과, 거세 시술이나 GnRH 작용제 투여로 테스토스테론를 저하시킬 경우, 그러한 저하된 테스토스테론 하에서도 증식 능력을 획득하는 암이 존재할 수 있으며, 이러한 암에 있어서, 역으로, 안드로겐 작용제가 항종양 작용을 나타낸다는 것을 발견하였다.

따라서, 본 발명의 목적은, 비-스테로이드 골격을 갖는 안드로겐 수용체 조절자 (특히 작용제) 를 제공하여, 이러한 과제를 해결하는 것이다.

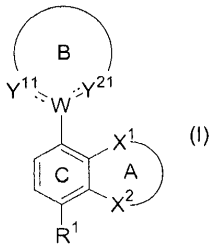
발명의 상세한 설명

발명의 개시

본 발명자들은, 상기 언급한 상황을 고려하여, 예의 검토한 결과, 일반식 (I) 으로 표시되는 화합물이 상기 목적을 달성할 수 있는 안드로겐 수용체 조절자로서의 우수한 작용을 가진 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

즉, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[1] 하기 일반식으로 표시되는 화합물 또는 그의 염:



(I)

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내며, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 은 임의 치환된 탄소 원자를 나타내며, X^2 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(0)_k$ (식 중, k 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 로 표시되는 기를 각각 나타낸다. W 는 질소 원자를 나타내거나, 또는 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리인 경우, 식 CR^a (식 중, R^a 는 결합, 수소 원자, 히드록시기 또는 임의 치환된 알콕시기를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타낸다. Y^{11}은 식 $CR^2R^{3'}$ (식 중, R^2 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기□임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{3'}$ 은 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{21} 은 1) W 가 질소 원자인 경우, 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, R^4는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{5'}$ 은 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, m 은 O, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내며, 2) W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의한 바와 같음) 으로 표시되는 기의 경우, 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같음) 으로 표시되는 기 또는 질소 원자를 각각 나타내고 (다만, Y^{21} 이 질소 원자이고, W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의한 바와 같음) 로 표시되는 기의 경우, CR^a 와 Y^{21} 간의 결합은 이중결합을 나타냄), 고리 B 가 추가적으로 임의 치환된 2 환식의 (bicyclic) 고리인 경우, Y^{11} 중의 CR^2 또는 Y^{21} 중의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B의 일부를 구성할 수 있다. R^1 은 전자 유인성 (electron-withdrawing) 기를 나타낸다. 하기 식

은 단일결합 또는 이중결합을 나타낸다] 으로서, 다만,

1) W 가 질소 원자이고, 고리 B 가 임의 치환된 피페라진 고리인 경우,

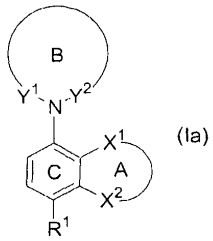
2) 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리이고, R^1 이 니트로기 또는 임의 치환된 술파모일기이고, W 가 질소 원자이고, 고리 B 가 옥타히드로[1,2-a]피라진 고리, 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 호모피페라진 고리 또는 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 2,5-디아자비시클로[2,2,1]헵탄 고리인 경우,

3) 고리 A 가 임의 치환되고 임의 포화된 푸란 고리 또는 피란 고리이고, R^1 이 할로겐 원자이고, W 가 질소 원자이고, 고리 B 가 그 3 위치에서 임의 치환된 아미노기로 치환된 피롤리딘 고리인 경우,

4) W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의한 바와 같음) 로 표시되는 기이고, 고리 B 가 그 4 위치에서 고리 C 에 결합한 임의 치환된 피페리딘 고리 또는 그 4위치에서 고리 C 와 결합한 임의 치환된 1,2,5,6-테트라히드로피리딘 고리인 경우, 및

5) 1-[4-(1-피페리디닐)-1-나프틸]에탄온, 4-(1-피페리디닐)-1-니트로나프탈렌, 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 및 4-(1-피롤리디닐)-1-니트로나프탈렌을 제외한다;

[2] 상기 언급한 [1] 에 기재된 화합물로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(Ia)

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내며, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 은 임의 치환된 탄소 원자를 나타내며, X^2 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k$ (식 중, k 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타낸다. Y^1 은 식 CR^2R^3 (식 중, R^2 및 R^3 는 동일 또는 상이하며, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^2 는 식 CR^4R^5 (식 중, R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, m 은 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내며, 고리 B 가 추가적으로 임의 치환된 2 환식의 고리인 경우, Y^1 에 있어서의 CR^2 또는 Y^2 에 있어서의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B의 일부를 구성할 수 있다. R^1 는 전자 유인성기를 나타낸다] 이며, 다만,

1) 고리 B 가 임의 치환된 피페라진 고리인 경우,

2) 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리이고, R^1 이 니트로기 또는 임의 치환된 술파모일기이고, 고리 B 가 옥타히드로[1,2-a]피라진 고리, 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 호모피페라진 고리 또는 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 2,5-디아자비시클로[2,2,1]헵탄 고리인 경우,

3) 고리 A 가 임의 치환되고 임의 포화된 푸란 고리 또는 피란 고리이고, R^1 이 할로겐 원자이고, 고리 B 가 그의 위치 3 에서 임의 치환된 아미노기로 치환된 피롤리딘 고리인 경우, 및

4) 1-[4-(1-피페리디닐)-1-나프틸]에탄온, 4-(1-피페리디닐)-1-니트로나프탈렌, 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 및 4-(1-피롤리디닐)-1-니트로나프탈렌을 제외한다;

[3] 상기 언급한 [1] 에 기재된 화합물로서, 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리, 임의 치환된 티오펜 고리 또는 임의 치환된 푸란 고리인 화합물;

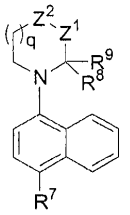
[4] 상기 언급한 [1] 에 기재된 화합물로서, 고리 B 가 임의 치환된 피롤리딘 고리, 임의 치환된 피페리딘 고리, 임의 치환된 모르폴린 고리, 임의 치환된 티오모르폴린 고리, 임의 치환된 피라졸린 고리, 임의 치환된 피라졸리딘 고리, 임의 치환된 이속사졸린 고리, 임의 치환된 시클로펜탄 고리, 임의 치환된 시클로펜텐 고리 또는 임의 치환된 퍼히드로아제핀 고리인 화합물;

[5] 상기 언급한 [1] 에 기재된 화합물로서, R^1 이 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기인 화합물;

[6] 상기 언급한 [1] 에 기재된 화합물로서, 고리 A 또는 고리 B 상의 R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 치환기가 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 임의 치환된 아미노기, (7) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기, (8) 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (9) 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (10) 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기,

(11) 식 $R^6S(O)_p$ (식 중, R^6 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, p 는 O, 1 또는 2 를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, (12) 옥소기, (13) 히드록시이미노기, (14) 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기 및 (15) 임의 치환된 C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 기인 화합물;

[7] 하기 일반식으로 표시되는 화합물:

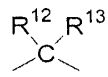


(IIa)

[식 중, R^7 은 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, R^8 및 R^9 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 시아노기, (3) 니트로기, (4) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (5) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기 또는 (7) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 나타내고, q 는 0, 1 또는 2 를 나타내며, Z^1 은 카르보닐기, 또는 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:

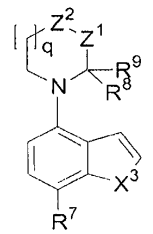


(식 중, R^{10} 및 R^{11} 은 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2)할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C1-6 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타낸다) 로 표시되는 기를 나타내고, Z^2 는 산소 원자, 황 원자, S0, SO_2, 카르보닐기, 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



(식 중, R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기를 각각 나타낸다] 로 표시되는 화합물 또는 그의 염으로서, 다만, 상기 화합물은 1-[4-(1-피페리디닐)-1-나프틸]에탄온, 4-(1-피페리디닐)-1-니트로나프탈렌, 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 및 4-(1-피롤리디닐)-1-니트로나프탈렌인 경우를 제외한다;

[8] 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(IIb)

[식 중, X^3 는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고, R^7 는 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, R^8 및 R^9 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 시아노기, (3) 니트로기, (4) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (5) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기

또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기 또는 (7) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 나타내고, q 는 0, 1 또는 2 를 나타내고, Z^1 은 카르보닐기, 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



(식 중, R^{10} 및 R^{11} 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기를 나타내고, Z^2 는 산소 원자, 황 원자, SO, SO_2, 카르보닐기, 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



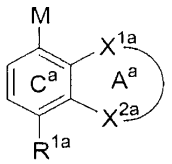
(식 중, R^{12} 및 R^{13} 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기를 각각 나타낸다] 또는 그의 염으로서, 다만, X^3 가 산소 원자이고, R^7 이 할로겐 원자이고, q 가 O 이고, R^8 및 R^9 가 수소 원자이고, Z^1 가 하기 식:



(식 중, R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 수소 원자를 나타내고, 다른 하나가 C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기를 나타냄) 으로 표시되는 기이고, Z^2 가 메틸렌기인 경우를 제외한다;

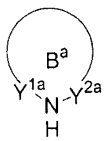
[9] 4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(히드록시메틸)-3-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-에틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-비닐-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-이소프로필-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(3-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(4-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴, 1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드, 1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르보니트릴, 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴, 4-(3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴, 4-(4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 또는 이들의 광학 활성 물질 또는 염;

[10] 상기 언급한 [2] 에 기재된 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법으로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(III)

[식 중, 고리 A^a 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 C^a 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^{1a} 는 임의 치환된 탄소 원자를 나타내고, X^{2a} 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k{}^a$(식 중, k^a 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 로 표시되는 기를 나타내고, R^{1a} 는 전자 유인성기를 나타내고, M 은 이탈기를 각각 나타낸다] 또는 그의 염과, 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(IV)

[식 중, 고리 B^a 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내고, Y^{1a} 는 식 $CR^{2a}R^{3a}$ (식 중, R^{2a} 및 R^{3a} 는 동일 또는 상이하고, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{2a} 는 식 $CR^{4a}R^{5a}$ (식중, R^{4a} 및 R^{5a} 는 동일 또는 다르고, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m{}^a$ (식 중, m^a 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타내거나, 또는 고리 B^a 가 추가적으로 임의 치환된 2환식의 고리인 경우, Y^{1a} 에서의 CR^{2a} 또는 Y^{2a} 에서의 CR^{4a} 또는 질소 원자는 고리 B의 일부를 구성할 수 있다] 또는 그의 염을 반응시켜, 원하는 경우, 보호기를 제거하는 단계를 포함하는 방법;

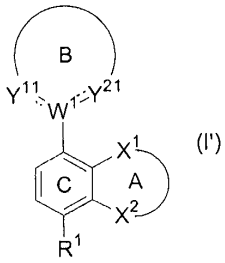
[11] 상기 언급한 [1], [7] 또는 [8] 에 기재된 화합물의 프로드러그 (prodrug);

[12] 상기 언급한 [1], [7] 또는 [8] 에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그를 함유하는 의약;

[13] 상기 언급한 [12] 에 기재된 의약으로서, 안드로겐 수용체 조절자인 의약;

[14] 상기 언급한 [12] 에 기재된 의약으로서, 안드로겐 수용체 작용제인 의약;

[15] 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(I')

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내고, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 는 임의 치환된 탄소 원자를 나타내고, X^2 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k$ (식 중, k 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타낸다. W^1 는 질소 원자 또는 식 CR^a (식 중, R^a 는 결합, 수소 원자, 히드록시기 또는 임의 치환된 알콕시기를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타낸다. Y^{11} 는 식 $CR^2R^{3'}$ (식 중, R^2 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{3'}$ 는 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{21} 는 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, R^4 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{5'}$ 은 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, m 은 O, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타내고, 고리 B 가 추가적으로 임의 치환된 2환식의 고리인 경우, Y^{11} 에 있어서의 CR^2 또는 Y^{21} 에 있어서의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B 의 일부를 구성할 수 있다. R^1 는 전자 유인성기를 나타낸다. 하기 식

은 단일결합 또는 이중결합을 나타낸다] 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그를 함유하는 안드로겐 수용체 조절자;

[16] 상기 언급한 [15]에 기재된 조절자로서, 안드로겐 수용체 작용제인 조절자;

[17] 상기 언급한 [15]에 기재된 조절자를 함유하는, 성선기능부전 또는 남성 갱년기 장애의 예방 및/또는 치료제;

[18] 상기 언급한 [15]에 기재된 조절자를 함유하는, 골다공증 예방 및/또는 치료제;

[19] 상기 언급한 [15]에 기재된 조절자를 함유하는, 호르몬 저항성 암의 예방 및/또는 치료제;

[20] 상기 언급한 [19]에 기재된 약제로서, 상기 호르몬 저항성 암이 LHRH 작용제-저항성 암인 약제;

[21] 상기 언급한 [19] 또는 [20]에 기재된 약제로서, 상기 암이 전립선 암인 약제;

[22] 포유 동물에 유효량의 안드로겐 수용체 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 저항성 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[23] 안드로겐 수용체 작용제를 함유하는, 호르몬 저항성 암의 예방 및/또는 치료제;

[24] 상기 언급한 [23]에 기재된 약제로서, 안드로겐 수용체 작용제가 비-스테로이드성 화합물인 약제;

[25] 안드로겐 수용체 작용제를 제조하기 위한, 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 용도; 및

[26] 암 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한, 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 용도; 등.

또한, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[27] 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그와 항암제의 조합을 함유하는 의약;

[28] 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그와 호르몬 요법제의 조합을 함유하는 의약;

[29] 상기 언급한 [28]에 기재된 의약으로서, 상기 호르몬 요법제가 LH-RH 조절자인 의약;

[30] 상기 언급한 [29]에 기재된 의약으로서, 상기 LH-RH 조절자가 LH-RH 작용제인 의약;

[31] 상기 언급한 [30]에 기재된 의약으로서, LH-RH 작용제가 류프로렐린 또는 그의 염인 의약;

[32] 포유 동물에 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[33] 포유 동물에 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 유효량과 다른 항암제의 유효량을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[34] 포유 동물에 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 유효량과 호르몬 요법제의 유효량을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[35] 상기 언급한 [34]에 기재된 방법에 있어서, 상기 호르몬 요법제가 LH-RH 조절자인 방법;

[36] 상기 언급한 [35]에 기재된 방법에 있어서, LH-RH 조절자가 LH-RH 작용제인 방법;

[37] 상기 언급한 [36]에 기재된 방법에 있어서, LH-RH 작용제가 류프로렐린 또는 그의 염인 방법;

[38] 포유 동물에 다른 항암제를 투여한 후에 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[39] 포유 동물에 대하여, 수술, 방사선요법, 유전자요법, 온열요법, 동결요법 및/또는 레이저 작열요법을 적용하기 전에, 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[4O] 포유 동물에 대하여, 수술, 방사선요법, 유전자요법, 온열요법, 동결요법 및/또는 레이저 작열요법을 적용한 후에, 상기 언급한 [1]에 기재된 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 특징으로 하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[41] 상기 언급한 [13]에 기재된 약제와 항암제의 조합을 함유하는 의약;

[42] 상기 언급한 [13]에 기재된 약제와 호르몬 요법제의 조합을 포함하는 의약;

[43] 상기 언급한 [42] 에 기재된 의약에 있어서, 상기 호르몬 요법제가 LH-RH 조절자인 의약;

[44] 상기 언급한 [43] 에 기재된 의약에 있어서, LH-RH 조절자가 LH-RH 작용제인 의약;

[45] 상기 언급한 [44] 에 기재된 의약에 있어서, 상기 LH-RH 작용제가 류프로렐린 또는 그의 염인 의약;

[46] 포유 동물에 상기 언급한 [13]에 기재된 약제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[47] 포유 동물에 상기 언급한 [13]에 기재된 약제의 유효량과 다른 항암제의 유효량을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[48] 포유 동물에, 상기 언급한 [13]에 기재된 약제의 유효량과 호르몬 요법제의 유효량을 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[49] 상기 언급한 [48]에 기재된 방법에 있어서, 상기 호르몬 요법제가 LH-RH 조절자인 방법;

[50] 상기 언급한 [49]에 기재된 방법에 있어서, LH-RH 조절자가 LH-RH 작용제인 방법;

[51] 상기 언급한 [50]에 기재된 방법에 있어서, 상기 LH-RH 작용제가 류프로렐린 또는 그의 염인 방법;

[52] 다른 항암제 투여 후에 상기 언급한 [13]에 기재된 약제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법;

[53] 포유 동물에 대하여, 수술, 방사선요법, 유전자요법, 온열요법, 동결요법 및/또는 레이저 작열요법을 적용하기 전에, 상기 언급한 [13]에 기재된 약제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법; 및

[54] 포유 동물에 대하여, 수술, 방사선요법, 유전자요법, 온열요법, 동결요법 및/또는 레이저 작열요법을 적용한 후에, 상기 언급한 [13]에 기재된 약제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 및/또는 치료 방법; 등.

더욱이, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[55] 상기 언급한 [2]에 기재된 화합물로서, 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리인 화합물;

[56] 상기 언급한 [2]에 기재된 화합물로서, 고리 B 가 임의 치환된 피롤리딘 고리, 임의 치환된 피페리딘 고리, 임의 치환된 피페라진 고리, 임의 치환된 모르폴린 고리, 임의 치환된 티오모르폴린 고리 또는 임의 치환된 퍼하드로아제핀 고리인 화합물;

[57] 상기 언급한 [12]에 기재된 의약으로서, 성선기능부전의 예방 및/또는 치료제인 의약;

[58] 상기 언급한 [12]에 기재된 의약으로서, 골다공증의 예방 및/또는 치료제인 의약; 및

[59] 상기 언급한 [12]에 기재된 의약으로서, 호르몬 저항성 암의 예방 및/또는 치료제인 의약; 등.

이하, 본 발명의 내용을 구체적으로 설명한다.

우선, 본 발명에 사용된 용어를 설명한다.

R^2, R^{2a}, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, $R^{5'}$ 및 R^{5a} 로 나타내는 "임의 치환된 탄화수소기" 에서의 "탄화수소기" 에는, 예를 들어, "지방족 선형 탄화수소기", "지환족 탄화수소기" 및 "방향족 탄화수소기" 가 포함된다.

탄화수소기의 예로서의 "지방족 선형 탄화수소기" 에는, 예를 들어, 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소기, 예컨대 알킬기, 알케닐기, 알키닐기가 포함된다.

"알킬기" 에는, 예를 들어, C_{1-10} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸프로필, 2-에틸부틸, n-헵틸, 1-메틸헵틸, 1-에틸헥실, n-옥틸, 1-메틸헵틸, 노닐 등, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸 등) 등이 포함된다.

"알케닐기" 에는, 예를 들어, C_{2-10} 알케닐기, 예컨대 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 2-메틸알릴, 1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐 등이 포함되며, 바람직하게는 C_{2-6} 알케닐기 등이다.

알키닐기에는, 예를 들어, C_{2-10} 알키닐기, 예컨대 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐 및 5-헥시닐 등이 포함되며, 바람직하게는, C_{2-6} 알키닐기 등이다.

탄화수소기의 예로서의 "지환족 탄화수소기" 에는, 예를 들어, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 시클로알칸디에닐기 및 치환 또는 비치환, 단환 또는 융합 다환식 지환족 탄화수소기, 예컨대 상기 기들의 2 환식 또는 3 환식 융합 고리 및 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 벤젠 등) 등이 포함된다.

"시클로알킬기" 에는, 예를 들어, C_{3-10} 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐 등이 포함된다.

"시클로알케닐기" 에는, 예를 들어, C_{3-10} 시클로알케닐기, 예컨대 2-시클로펜텐-1-일, 3-시클로펜텐-1-일, 2-시클로헥센-1-일, 3-시클로헥센-1-일, 1-시클로부텐-1-일, 1-시클로펜텐-1-일 등이 포함된다.

"시클로알칸디에닐기" 에는, 예를 들어, C_{4-6} 시클로알칸디에닐기, 예컨대 2,4-시클로펜타디엔-1-일, 2,4-시클로헥사디엔-1-일, 2,5-시클로헥산디엔-1-일 등이 포함된다.

탄화수소기의 예로서의 "방향족 탄화수소기" 에는 단환 또는 융합 다환식 방향족 탄화수소기가 포함되며, 이에 특별히 한정되는 것은 아니나, 바람직하게는, C_{6-22} 방향족 탄화수소기, 더욱 바람직하게는, C_{6-18} 방향족 탄화수소기, 더욱더 바람직하게는, C_{6-10} 방향족 탄화수소기 등이 포함된다. 구체적으로는, 예를 들어, 페닐, o-톨릴, m-톨릴, p-톨릴, 2,3-자일릴, 2,4-자일릴, 메시틸, o-쿠메닐, m-쿠메닐, p-쿠메닐, p-메틸벤질, 벤즈히드릴, o-비페닐, m-비페닐, p-비페닐렐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인데닐, 2-안트릴, 아줄레닐, 페난톨릴, 플루오레닐 등이 포함되며, 이들 중 특히, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-안트릴 등이 바람직하다.

R^1 및 R^{1a} 로 나타내는 "전자 유인기" 는, 일반적으로 분자 중의 수소를 기반으로 하여 전자를 유인하는 경향이 있고 유기화학에서 사용되는 한 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어, 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의로 에스테르화된 아민화 카르복실기 또는 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기 등이 사용될 수 있다.

R^6 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알킬기" 에서의 "C_{1-6} 알킬기" 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 에서는 상기 정의된 것이 포함된다.

"R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기" 에서의 "C_{1-6} 알콕시기" 에는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시 및 2-에틸부틸옥시 등이 포함되며, 바람직하게는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시 등이다.

R^a 로 나타내는 "임의 치환된 알콕시기" 에서의 "알콕시기" 에는 C_{1-6} 알콕시기, 바람직하게는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시 및 2-에틸부틸옥시 등이 포함되며, 바람직하게는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시 등이다.

R^1, R^{1a}, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로 나타내는 "할로겐 원자" 에는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자 등, 바람직하게는, 불소 원자 또는 염소 원자 등이 포함된다.

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, $R^{5'}$, R^{5a} 및 R^7 로 나타내는 "임의 치환된 아실기" 에서의 "아실기" 에는, 예를 들어, 저급 (C_{1-6}) 알카노일기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일 및 헥사노일; 저급 (C_{3-7}) 알케닐기, 예컨대 아크릴로일, 메타크릴로일, 크로토노일 및 이소크로토노일; C_{4-7} 시클로알칸카르보닐기, 예컨대 시클로프로판카르보닐기, 시클로부탄카르보닐기, 시클로펜탄카르보닐기 및 시클로헥산카르보닐기; 저급 (C_{1-4}) 알칸술포닐기, 예컨대 메실, 에탄술포닐 및 프로판술포닐; C_{7-14} 아로일기, 예컨대 벤조일, p-톨루일, 1-나프토일 및 2-나프토일; C_{6-10} 아릴 저급 (C_{2-4}) 알카노일기, 예컨대 페닐아세틸, 페닐프로피오닐, 하이드로아트로포일 및 페닐부티릴; C_{6-10} 아릴 저급 (C_{3-5}) 알케노일기, 예컨대 신남모일 및 아트로포일; C_{6-10} 아렌술포닐기, 예컨대 벤젠술포닐 및 p-톨루엔술포닐기 등이 포함된다.

"R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 아실기"에서의 "C_{1-6} 아실기" 에는, 저급 (C_{1-6}) 알카노일기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일 및 헥사노일; 저급 (C_{3-6}) 알케노일기, 예컨대 아크릴로일, 메타크릴로일, 크로토노일 및 이소크로토노일; C_{4-6} 시클로알칸카르보닐기, 예컨대 시클로프로판카르보닐기, 시클로부탄카르보닐기 및 시클로펜탄카르보닐기 등이 포함된다.

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, $R^{5'}$, R^{5a}, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상에서의 치환기" 로 나타내는 "임의 에스테르화된 또는 아민화된 카르복실기" 에는 카르복실기, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐, 카르바모일, N-단일치환 카르바모일 및 N,N-2 치환 카르바모일 등이 포함된다.

본원에 사용된 "알콕시카르보닐" 에는, 예를 들어, 저급 (C_{1-6}) 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 이소펜틸옥시카르보닐 및 네오펜틸옥시카르보닐 등이 포함되며, 이들 중에서 특히 바람직하게는, C_{1-3} 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 프로폭시카르보닐 등이다. "저급 알콕시카르보닐" 은 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 히드록시기, 임의 치환된 아미노기 [상기 아미노기는, 예를 들어, 1 또는 2 개의 치환기, 예컨대 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 아실기 (예를 들어, C_{1-6} 알카노

일, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일, 벤조일 등), 카르복실기 및 C_{1-6} 알콕시카르보닐로 임의 치환된 저급 알킬기 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등, 바람직하게는, 메틸, 에틸 등) 등과 같은 1 또는 2 개의 치환기를 가질 수 있다], 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 니트로기, 시아노기, 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등) 로 임의 치환된 저급 알콕시기 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시 등, 바람직하게는, 메톡시, 에톡시 등) 이 포함된다. 추가로, 상기 치환기는 상동이거나 또는 상이할 수 있고, 치환기의 갯수는 바람직하게는 1, 2 또는 3 개 (더욱 바람직하게는 1 또는 2 개) 이다.

본원에 사용된 "아릴옥시카르보닐" 은 바람직하게는, 예를 들어, C_{6-14} 아릴옥시카르보닐, 예컨대 페녹시카르보닐, 1-나프톡시카르보닐, 2-나프톡시카르보닐, 1-페난톡시카르보닐 등이다. "아릴옥시카르보닐" 는 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 치환기로서 "알콕시카르보닐" 에서 상기 언급된 것과 같은 것이 같은 갯수로 포함된다.

본원에 사용된 "아르알킬옥시카르보닐" 은 바람직하게는, 예를 들어, C_{7-14} 아르알킬옥시카르보닐, 예컨대 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐 등 (바람직하게는, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알콕시-카르보닐 등) 이다. 상기 "아르알킬옥시카르보닐" 은 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 치환기로서 "알콕시카르보닐" 에서 상기 언급된 것과 같은 것이 같은 갯수로 포함된다.

본원에서, "N-단일치환 카르바모일" 에는, 예를 들어, 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), 저급 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐, 예컨대 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등), 시클로알킬 (예를 들어, C_{3-6} 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 등), 아릴 (예를 들어, C_{6-10} 아릴, 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등), 아르알킬 (예를 들어, C_{7-10} 아르알킬, 예컨대 벤질 및 페네틸, 바람직하게는, 페닐-C_{1-4} 알킬 등), 아릴알케닐 (예를 들어, C_{8-10} 아릴알케닐, 예컨대 신남일, 바람직하게는, 페닐-C_{2-4} 알케닐 등), 복소환기 (예를 들어, "임의 치환된 복소환기" 에서 치환기로서 상기 언급된 "복소환기" 와 같은 것 등) 등이 포함된다. 상기 저급 알킬, 저급 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알케닐 및 복소환기는 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 "알콕시카르보닐" 에서 치환기로서 상기 언급된 치환기와 같은 것이 동일한 갯수로 포함된다.

본원에 사용된 "N,N-2 치환된 카르바모일" 은 질소 원자 상에 2 개의 치환기를 가진 카르바모일기를 의미한다. 상기 두 치환기 중 하나의 예에는 치환기로서 "N-단일치환 카르바모일" 에서 상기 언급된 치환기와 같은 것이 포함되며, 나머지 치환기의 예에는 예를 들어, 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), C_{3-7} 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등), C_{7-10} 아르알킬 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 등, 바람직하게는, 페닐-C_{1-4} 알킬 등) 등이 포함된다. 더욱이, 상기 두 치환기는 질소 원자와 함께 환형 아미노를 형성할 수 있으며, 상기의 경우, 환형 아미노카르바모일에는, 예를 들어, 3- 내지 8-원 (바람직하게는, 5- 또는 6-원) 환형 아미노카르보닐, 예컨대 1-아제티디닐카르보닐, 1-피롤리디닐카르보닐, 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 1-피페라지닐카르보닐, 및 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), 아르알킬 (예를 들어, C_{7-10} 아르알킬, 예컨대 벤질, 페네틸 등), 아릴 (예를 들어, C_{6-10} 아릴, 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등) 등을 위치 4 등에 임의로 가진 1-피페라지닐카르보닐이 포함된다.

R^1, R^{1a} 및 R^7 로 나타내는 상기 "1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기" 에는, 1 내지 5 개, 바람직하게는, 1 내지 3 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등) 등을 임의로 가진 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), 예를 들어, 플루오로메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 2-브로모에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 1,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 1-플루오로부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 1-플루오로펜틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 1-플루오로헥실, 3,3-디플루오로헥실, 6,6,6-트리플루오로헥실 등이 포함된다.

"R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 아미노기" 에서 상기 "치환기" 에는 상기 정의된 "임의 치환된 아미노기" 와 같은 기들이 포함된다.

Z^1 및 Z^2 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자" 에서의 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기" 의 "C_{1-6} 알콕시이미노기", 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 을 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기" 에서의 "C_{1-6} 알콕시이미노기" 에는, 예를 들어, 메톡시이미노, 에톡시이미노, n-프로폭시이미노, 이소프로필옥시이미노, n-부톡시이미노, 이소부틸옥시이미노, sec-부틸옥시이미노, tert-부틸옥시이미노, n-펜틸옥시이미노, 이소펜틸옥시이미노, 네오펜틸옥시이미노, n-헥실옥시이미노, 이소헥실옥시이미노, 1,1-디메틸부틸옥시이미노, 2,2-디메틸부틸옥시이미노, 3,3-디메틸부틸옥시이미노, 2-에틸부틸옥시이미노 등, 바람직하게는, 메톡시이미노, 에톡시이미노, n-프로폭시이미노, 이소프로필옥시이미노, n-부톡시이미노 등이 포함된다.

Z^1 및 Z^2 로 나타내는 "C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자" 에서의 "C_{1-4} 알킬렌디옥시기", 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상에서의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-4} 알킬렌디옥시기" 에서의 "C_{1-4} 알킬렌디옥시기" 에는, 예를 들어, 메틸렌디옥시기, 에틸렌디옥시기, 프로필렌디옥시기, 부틸렌디옥시기 등이 포함되며, 바람직하게는, 메틸렌디옥시기, 에틸렌디옥시기이다.

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 로 나타내는 "할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기" 에는, 0 내지 5 개, 바람직하게는 0 내지 3 개의 상기 정의된 "할로겐 원자", 히드록시기 및 상기 정의된 "C_{1-6} 알콕시기" 로 상기 정의된 "C_{1-6} 알킬기" 의 치환가능한 위치에서 치환된 것이 포함된다. 여기에는, 예를 들어, 0 내지 5 개, 바람직하게는, 0 내지 3 개의 불소 원자, 염소원자, 브롬 원자, 요오드 원자; 히드록시기; C_{1-6} 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시 및 2-에틸부틸옥시로, C_{1-6} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸프로필, 2-에틸부틸 및 n-헵틸의 치환가능한 위치에서 치환된 것이 포함된다. 여기에는, 구체적으로 메틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 펜틸옥시메틸, 에틸, 1-플루오로에틸, 2-브로모에틸, 1,2-디클로로에틸, 1,2-디클로로-1-히드록시에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 1-히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸, n-프로필, 이소프로필, 1-히드록시프로필, 에톡시프로필, 2-플루오로프로필, 1,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, n-부틸, 이소부틸, 1-클로로부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 플루오로메톡시부틸, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-히드록시-2-플루오로-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-플루오로펜틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, n-헥실, 이소헥실, 1-플루오로헥실, 3,3-디플루오로헥실, 6,6,6-트리플루오로헥실 등이 포함된다.

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 로 나타내는 "할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기" 에는, 0 내지 5 개, 바람직하게는 0 내지 3 개의 상기 정의된 "할로겐 원자", 히드록시기 및 상기 정의된 "C_{1-6} 알콕시기" 로 상기 정의된 "C_{1-6} 아실기" 의 치환가능한 위치에 치환된 것들이 포함된다. 여기에는, 예를 들어, 0 내지 5 개, 바람직하게는, 0 내지 3 개의 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자; 히드록시기; C_{1-6} 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시 및 2-에틸부틸옥시로, C_{1-6} 아실기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 아크릴로일, 메타크릴로일, 크로토노일, 이소크로토노일, 시클로프로판카르보닐기, 시클로부탄카르보닐기 및 시클로펜탄카르보닐기의 치환가능한 위치에 치환된 것이 포함된다.

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 로 나타내는 "할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기" 에는 0 내지 5 개, 바람직하게는 0 내지 3 개의 상기 정의된 "할로겐 원자", 히드록시기 및 상기 정의된 "C_{1-6} 알콕시기" 로 상기 정의된 "C_{1-6} 알콕시기" 의 치환가능한 위치에 치환된 것들이 포함된다. 여기에는, 예를 들어, 0 내지 5 개, 바람직하게는, 0 내지 3 개의, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자; 히드록시기; C_{1-6} 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시 및 2-에틸부틸옥시로 C_{1-6} 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로필옥시, n-부톡시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부틸옥시, 2,2-디메틸부틸옥시, 3,3-디메틸부틸옥시 및 2-에틸부틸옥시의 치환가능한 위치에 치환된 것들이 포함된다.

R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13} 로 나타내는 "C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기" 에는, C_{1-6} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실, 및 C_{1-6} 아실기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 아크릴로일, 메타크릴로일, 크로토노일, 이소크로토노일, 시클로프로판카르보닐기, 시클로부탄카르보닐기 및 시클로펜탄카르보닐기로부터 선택되는 0 내지 2 개의 기로 치환된 아미노기가 포함된다.

Z^2 로 나타내는 "C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기" 에는 C_{1-6} 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실, 및 C_{1-6} 아실기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 아크릴로일, 메타크릴로일, 크로토노일, 이소크로토노일, 시클로프로판카르보닐기, 시클로부탄카르보닐기 및 시클로펜탄카르보닐기로부터 선택되는 0 내지 2 개의 기로 치환된 아미노기가 포함된다.

k, m, p, q, k^a 및 m^a 는 0, 1 또는 2 를 나타낸다. 따라서, k, m, p, k^a 및 m^a 가 식 $S(O)_k$, $S(O)_m$, $S(O)_p$, $S(O)_k{}^a$ 및 $S(O)_m{}^a$ 에서 0 을 나타내는 경우, 상기 식은 S 를 의미하며; k, m, p, k^a 및 m^a 가 식 $S(O)_k$, $S(O)_m$, $S(O)_p$, $S(O)_k{}^a$ 및 $S(O)_m{}^a$ 에서 1 을 나타내는 경우, 상기 식은 S(O) 를 나타내며; k, m, p, k^a 및 m^a 가 식 S(O)k, S(O)m, S(O)p, S(O)k^a 및 S(O)m^a 에서 2 를 나타내는 경우, 상기 식은 $S(O)_2$ 를 각각 나타낸다. 더욱이, q 가 0 를 나타내는 경우, 상기 식은 화학 결합을 나타내며, q 가 1 을 나타내는 경우, 상기 식은 메틸렌기를 나타내며, q 가 2를 나타내는 경우, 상기 식은 에틸렌기를 각각 나타낸다.

"고리 A 및 고리 A^a 로 나타내는 "임의 치환된 5- 내지 8-원 고리" 에서의 "5- 내지 8-원 고리" 에는, 예를 들어, "지환족 탄화수소", "방향족 탄화수소", "복소환" 등이 포함된다.

고리 B 및 고리 B^a 로 나타내는 "추가로 임의 치환된 4- 내지 10-원 고리" 에서의 "4- 내지 10-원 고리" 에는, 예를 들어, "비방향족 복소환" 등이 포함된다.

"지환족 탄화수소" 에는, 예를 들어, 시클로알칸, 시클로알켄, 시클로알칸디엔 및 포화 또는 불포화 단환 또는 융합 다환식 C_{5-8} 또는 C_{4-10} 지환족 탄화수소, 예컨대 상기 기 및 벤젠의 2 환 융합 고리가 포함된다.

"시클로알칸" 에는, 예를 들어, C_{3-10} 시클로알칸, 예컨대 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄, 시클로노난 등이 포함된다.

"시클로알켄" 에는, 예를 들어, C_{3-10} 시클로알켄, 예컨대 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로부텐 등이 포함된다.

"시클로알칸디엔" 에는, 예를 들어, C_{4-6} 시클로알칸디엔, 예컨대 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔, 시클로헥산디엔 등이 포함된다.

"방향족 탄화수소" 에는 단환 또는 융합 다환식 방향족 탄화수소가 포함되며, 이는 특별히 한정되지 않지만 바람직하게는, C_{6-8} 방향족 탄화수소, 더욱 바람직하게는, C_6 방향족 탄화수소 등이며, 구체적으로, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 메시틸렌, 쿠멘, 스티렌, 1,2,3-트리메틸벤젠, 펜탈렌 등이며, 바람직하게는, 벤젠, 톨루엔 등이다.

"복소환" 에는, 예를 들어, 방향족 복소환, 포화 또는 불포화 비방향족 복소환 (지방족 복소환) 등이 포함되며, 이들은 하나 이상 (바람직하게는, 1 내지 4 개, 더욱더 바람직하게는, 1 내지 2 개) 의, 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자 등으로부터 선택되는 헤테로 원자 1 내지 3 종 (바람직하게는, 1 내지 2 종) 을 고리 구성 원자 (고리 원자) 로서 포함하며, 특별히 한정되지 않으나, 바람직하게는 4- 내지 10-원 또는 5- 내지 8-원 복소환 등이다.

"방향족 복소환" 의 구체적인 예에는, 5- 내지 10-원 방향족 복소환, 예를 들어, 5- 또는 6-원 방향족 단환 복소환 (예를 들어, 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 푸라잔, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진 등), 및 8- 내지 10-원 방향족 융합 복소환 (예를 들어, 1*H*-피롤로[1,2-c]이미다졸, 피롤로[1,2-a]이미다졸-4-륨, 피롤로[1,2-c]이미다졸-4-륨, 피롤로[2,3-c]피라졸, 피롤로[3,2-c]피라졸, 피롤로[3,4-c]피라졸, 1*H*-피롤로[3,2-c]피라졸, 피롤로[1,2-b]피라졸-7-륨, 1*H*-퓨로[2,3-d]이미다졸, 1*H*-퓨로[3,4-d]이미다졸, 1*H*-퓨로[2,3-c]피라졸, 1*H*-퓨로[2,3-d]이미다졸, 1*H*-퓨로[3,2-c]피라졸, 1*H*-퓨로[3,4-c]피라졸, 1*H*-티에노[2,3-d]이미다졸, 티에노[2,3-b]푸란, 4*H*-이미다조[4,5-d]티아졸, 이미다조[2,1-b]티아졸, 5*H*-피롤로[1,2-c]이미다졸, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 벤족사졸, 1,2-벤조이속사졸, 벤조티아졸, 벤조피란, 1,2-벤조이소티아졸, 1H-벤조트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 프탈라진, 나프티리딘, 퓨린, 프테리딘, 인돌리진, 피롤로[1,2-b]피리다진, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-b]피리다진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피리딘, 1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진 등 (바람직하게는, 복소환으로서, 상기 언급된 5- 또는 6-원 방향족 단환 복소환기가 벤젠 고리에 융합된 것, 또는 복소환으로서, 상기 언급된 5- 또는 6-원 방향족 단환 복소환기의 상동이거나 또는 상이한 2 개의 복소환이 서로 융합된 것) 이 포함된다) 이 포함된다.

"비방향족 복소환" 의 구체적인 예에는, 예를 들어, 옥세탄, 피롤린, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 퀴누클리딘, 아지리딘, 옥시란, 아제티딘, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 티올란, 피페리딘, 테트라히드로피란, 디옥솔란, 티아잔, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 아제판, 퍼히드로인돌, 퍼히드로피롤로[2,3-d]피리딘, 퍼히드로피롤로[3,2-d]피리딘 및 7-아자비시클로[2,2,1]헵탄이 포함되며, 이에 더하여, 4- 내지 10-원 또는 5- 내지 8-원 치환 또는 비치환 (바람직하게는, 포화) 비방향족 복소환 (지방족 복소환), 예컨대 상기 언급된 방향족 복소환이 부분적으로 또는 완전히 포화된 화합물 등이 포함된다.

본원에서, 고리 B 가 추가로 임의 치환된 2 환식 고리인 경우, Y^1 중의 CR^2 또는 Y^2 중의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B 의 일부를 구성할 수 있다.

더욱이, 고리 B^a 가 추가로 임의 치환된 2 환식 고리인 경우, Y^{1a} 중의 CR^{2a} 또는 Y^{2a} 중의 CR^{4a} 또는 질소 원자는 고리 B^a 의 일부를 구성할 수 있다.

더욱이, 고리 B 가 추가로 임의 치환된 2 환식 고리인 경우, Y^{11} 중의 CR^2 또는 Y^{21} 중의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B 의 일부를 구성할 수 있다.

본 발명에서의 치환기, 예컨대 R^2, R^{2a}, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, $R^{5'}$ 및 R^{5a} 로 나타내는 "임의 치환된 탄화수소기" 에서의 치환기; 고리 A 및 고리 A^a 로 나타내는 "임의 치환된 5- 내지 8-원 고리" 에서의 치환기; 고리 B 및 고리 B^a 로 나타내는 "추가로 임의 치환된 4- 내지 10-원 고리" 에서의 치환기; 고리 C 및 고리 C^a 로 나타내는 "추가로 임의 치환된 벤젠 고리" 에서의 치환기; 고리 A 의 "임의 치환된 벤젠 고리" 에서의 치환기; 고리 B 의 "임의 치환된 피롤리딘 고리", "임의 치환된 피페리딘 고리", "임의 치환된 피페라진 고리", "임의 치환된 모르폴린 고리", "임의 치환된 티오모르포린 고리" 또는 "임의 치환된 퍼히드로아제핀 고리" 에서의 치환기는 특별히 한정되지 않으나, 예를 들어, (i) 임의 치환된 알킬기, (ii) 임의 치환된 알케닐기, (iii) 임의 치환된 알키닐기, (iv) 임의 치환된 아릴기, (v) 임의 치환된 아르알킬기, (vi) 임의 치환된 시클로알킬기, (vii) 임의 치환된 시클로알케닐기, (viii) 임의 치환된 복소환기, (ix) 임의 치환된 아미노기, (x) 임의 치환된 이미도일기 (예를 들어, 화학식 -C(U')=N-U [식 중, U 및 U' 는 수소 원자 또는 치환기 (U 는 바람직하게는 수소 원자를 나타낸다) 등을 나타낸다] 로 나타내는 기), (xi) 임의 치환된 아미디노기 (예를 들어, 화학식 -C(NE'E")=N-E [식 중, E, E' 및 E" 는 수소 원자 또는 치환기를 각각 나타낸다 (E 는 바람직하게는 수소 원자를 나타낸다)] 로 나타내는 기 등), (xii) 임의 치환된 히드록시기, (xiii) 임의 치환된 티올기, (xiv) 임의 치환된 알킬술피닐기, (xv) 임의 에스테르화된 또는 아민화된 카르복실기, (xvi) 임의 치환된 티오카르바모일기, (xvii) 임의 치환된 술파모일기, (xviii) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등, 바람직하게는, 염소, 브롬 등), (xix) 시아노기, (xx) 이소시아노기, (xxi) 시아네이트기, (xxii) 이소시

아네이트기, (xxiii) 티오이소시아네이트기, (xxiv) 이소티오시아네이트기, (xxv) 니트로기, (xxvi) 니트로소기, (xxvii) 술폰산 유도 아실기, (xxviii) 탄산 유도 아실기, (xxix) 옥소기, (xxx) 티옥소기, (xxxi) C_{1-4} 알킬렌디옥시기 등이 사용된다. 상기 임의 치환기들은 1 내지 5 개 (바람직하게는, 1 내지 3 개) 로 치환가능한 위치에 존재할 수 있다.

상기 언급된 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서의 알킬기에는, 예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-메틸프로필, n-헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸프로필 등이 포함된다. 본원에서, 알킬기의 치환기에는 저급 알콕시기 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등), 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 저급 알킬기 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 등), 저급 알케닐기 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐, 예컨대 비닐, 알릴 등), 저급 알키닐기 (예를 들어, C_{2-6} 알키닐, 예컨대 에티닐, 프로파르길 등), 임의 치환된 아미노기, 임의 치환된 히드록시기, 시아노기, 임의 치환된 아미디노기, 카르복시기, 저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등), 5- 또는 6-원 단환 방향족 복소환기 (예를 들어, 피리딜 등) 으로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기 또는 아실기 (예를 들어, 포르밀, C_{2-6} 알카노일, 벤조일, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시카르보닐, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬술포닐, 벤젠술포닐 등) 로 임의 치환된 카르바모일기), 1-아제티디닐카르보닐, 1-피롤리디닐카르보닐, 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 1-피페라지닐카르보닐 등) 등이 포함된다. 상기 임의 치환기는 치환가능한 위치에 1 내지 3 개의 갯수로 존재할 수 있다.

상기 언급된 "임의 치환된 알킬기" 의 치환기로서의 "임의 치환된 아미노기", "임의 치환된 히드록시기" 및 "임의 치환된 아미디노기" 에는, 하기 기재된 "임의 치환된 방향족 고리" 등의 치환기로서의 "임의 치환된 아미노기", "임의 치환된 히드록시기" 및 "임의 치환된 아미디노기" 와 같은 것들이 포함된다.

상기 언급된 치환기로서의 "임의 치환된 알케닐기" 에서의 알케닐기에는, 예를 들어, C_{2-6} 알케닐, 예컨대 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 2-메틸알릴, 1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐 등이 포함된다. 본원에서, 알케닐의 치환기에는 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서의 동일한 갯수의 상기 언급된 치환기와 같은 것이 포함된다.

상기 언급된 치환기로서 "임의 치환된 알키닐기" 에서의 알킬닐기에는, 예를 들어, C_{2-6} 알키닐, 예컨대 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐 및 5-헥시닐이 포함된다. 본원에서, 알키닐기의 치환기에는 "임의 치환된 알킬기" 에서 치환기로서 상기 언급된 동일한 갯수의 치환기와 같은 것이 포함된다.

"임의 치환된 아릴기" 에서 치환기로서 상기 언급된 아릴기에는, 예를 들어, C_{6-14} 아릴, 예컨대 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난톨릴, 아세나프틸레닐 등이 포함된다. 본원에서, 아릴기의 치환기에는 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서 상기 언급된 치환기와 같은 것이 동일한 갯수 포함된다.

상기 언급된 치환기로서 "임의 치환된 아르알킬기" 에서의 아르알킬기에는, 예를 들어, C_{7-11} 아르알킬, 예컨대 벤질, 페네틸, 나프틸메틸 등이 포함된다. 본원에서, 상기 아르알킬기의 치환기에는 "임의 치환된 알킬기" 에서 치환기로서 상기 언급된 동일한 갯수의 것과 같은 것이 포함된다.

상기 언급된 치환기로서 "임의 치환된 시클로알킬기" 에서의 시클로알킬기에는, 예를 들어, C_{3-7} 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등이 포함된다. 본원에서, 시클로알킬기의 치환기에는, 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서 상기 언급된 치환기와 동일한 갯수로 포함된다.

"임의 치환된 시클로알케닐기" 에서 상기 언급된 치환기로서의 시클로알케닐기에는, 예를 들어, C_{3-7} 시클로알케닐, 예컨대 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등이 포함된다. 본원에서, 임의 치환된 시클로알케닐기의 치환기에는, 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서 상기 언급된 치환기와 같은 것이 동일한 갯수로 포함된다.

"임의 치환된 복소환기" 에서 상기 언급된 치환기로서의 복소환기에는, 예를 들어, 방향족 복소환기, 포화 또는 불포화 비방향족 복소환기 (지방족 복소환기) 등이 포함되며, 이들은 하나 이상 (바람직하게는, 1 내지 4 개, 더욱더 바람직하게는, 1 내지 2 개) 의, 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자 등으로부터 선택되는 1 내지 3 종 (바람직하게는, 1 내지 2 종) 의 헤테로 원자를 고리 구성 원자 (고리 원자) 로서 포함할 수 있다.

본원에서, "방향족 복소환기" 에는, 예를 들어, 5- 또는 6-원 단환 방향족 복소환기, 예컨대 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 푸라자닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐, 및 예를 들어, 8 내지 12-원의 융합 다환식 방향족 복소환기, 예컨대 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조[b]티에닐, 이돌릴, 이소인돌릴, 1H-인다졸릴, 벤즈인다졸릴, 벤족사졸릴, 1,2-벤조이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조피라닐, 1,2-벤조이소티아졸릴, 1H-벤조트리아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 푸라닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, -카르볼리닐, -카르볼리닐, -카르볼리닐, 아크리디닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 페나지닐, 페녹사티닐, 티아트레닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 인돌리지닐, 피롤로[1,2-b]피리다지닐, 피라졸로[1,5-a]피리딜, 이미다조[1,2-a]피리딜, 이미다조[1,5-a]피리딜, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피리딜, 1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다지닐 등이 포함된다.

본원에서, "비방향족 복소환기" 에는, 예를 들어, 3- 내지 8-원 (바람직하게는, 5- 또는 6-원) 포화 또는 불포화 (바람직하게는, 포화) 비방향족 복소환기 (지방족 복소환기), 예컨대 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 테트라히드라퓨릴, 티올라닐, 피페리딜, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐 등, 또는 비방향족 복소환기로서, 상기 언급된 단환 방향족 복소환기 또는 융합 다환식 방향족 복소환기의 이중 결합이 부분적으로 또는 완전히 포화된 것으로, 예컨대 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀릴 및 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴 등이 포함된다.

"임의 치환된 복소환기" 에서 치환기로서 가질 수 있는 치환기에는, 저급 알킬기 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 등), 저급 알케닐기 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐, 예컨대 비닐, 알릴 등), 저급 알키닐기 (예를 들어, C_{2-6} 알키닐, 예컨대 에티닐, 프로파르길 등), 아실기 (예를 들어, C_{1-6} 알카노일, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 벤조일 등), 임의 치환된 아미노기, 임의 치환된 히드록시기, 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등, 바람직하게는, 염소, 브롬 등), 임의 치환된 이미도일기, 임의 치환된 아미디노기 등이 포함된다. 상기 임의 치환기는 1 내지 5 개 (바람직하게는, 1 내지 3 개) 가 치환가능한 위치에 존재할 수 있다.

"임의 치환된 아미노기", "임의 치환된 히드록시기", "임의 치환된 이미도일기" 및 "임의 치환된 아미디노기" 로서, "임의 치환된 복소환기" 가 치환기로서 가질 수 있는 것에는, "임의 치환된 방향족 고리" 등의 하기 기재된 치환기로서의 "임의 치환된 아미노기", "임의 치환된 히드록시기", "임의 치환된 이미도일기" 및"임의 치환된 아미디노기" 와 같은 것이 포함된다.

상기 언급된 치환기로서의 "임의 치환된 아미노기", "임의 치환된 이미도일기", "임의 치환된 아미디노기", "임의 치환된 히드록시기" 또는 "임의 치환된 티올기" 에서의 치환기에는, 예를 들어, 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리클로로에톡시 등) 및 C_{7-11} 알킬아릴기 (예를 들어, o-톨릴, m-톨릴, p-톨릴, 자일릴, 메시틸 등, 바람직하게는, C_{1-5}알킬-페닐 등) 로부터 선택되는 치환기로 임의 치환된 저급 알킬기 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), 아실기 (C_{1-6} 알카노일 (예를 들어, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일 등), 벤조일, C_{1-6} 알킬술포닐 (예를 들어, 메탄술포닐 등), 벤젠술포닐 등), 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 트리플루오로메톡시카르보닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시카르보닐, 트리클로로메톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐 등), 페닐기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐 등), 아릴 (예를 들어, C_{6-10} 아릴, 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등), 아르알킬 (예를 들어, C_{7-10} 아르알킬, 예컨대 벤질 및 페네틸, 바람직하게는, 페닐-C_{1-4} 알킬 등), 아릴알케닐 (예를 들어, C_{8-10} 아릴알케닐, 예컨대 신남일, 바람직하게는, 페닐-C_{2-4} 알케닐 등), 복소환기 ("임의 치환된 복소환기" 에서 상기 언급된 "복소환기" 와 같은 것들, 바람직하게는, 피리딜, 더욱더 바람직하게는, 4-피리딜 등) 등이 포함된다. 상기 임의 치환기는 치환가능한 위치에 1 내지 3 개로 존재할 수 있다.

더욱이, 상기 언급된 치환기로서의 "임의 치환된 아미노기" 에서 "아미노기" 는 임의 치환된 이미도일기 (예를 들어, C_{1-6} 알킬이미도일 (예를 들어, 포르밀이미도일, 아세틸이미도일 등), C_{1-6} 알콕시이미도일, C_{1-6} 알킬티오이미도일, 아미디노 등), 1 또는 2 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의 치환된 아미노기로 치환될 수 있다. 상기 임의 치환는 치환가능한 위치에 1 또는 2 개로 존재할 수 있다. 더욱이, 2 개의 치환기는 질소 원자와 함께 환형 아미노기를 형성할 수 있으며, 상기의 경우, 상기 환형 이미노기에는, 예를 들어, 3- 내지 8-원 (바람직하게는, 5- 또는 6-원) 환형 아미노, 예컨대 1-아제티디닐, 1-피롤리디닐, 피페리디노, 티오모르폴리노, 모르폴리노, 1-피페라지닐, 및 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실 등), 아르알킬 (예를 들어, C_{7-10} 아르알킬, 예컨대 벤질, 페네틸 등), 아릴 (예를 들어, C_{6-10} 아릴, 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등) 등으로 위치 4 에서 임의 치환된 1-피페라지닐, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴 등이 포함된다.

"임의 치환된 알킬술피닐기" 에서 상기 언급된 치환기로서의 알킬술피닐기에는, C_{1-6} 알킬술피닐, 예컨대 메틸술피닐, 에틸술피닐, 프로필술피닐, 이소프로필술피닐, 부틸술피닐, 이소부틸술피닐, sec-부틸술피닐, tert-부틸술피닐, 펜틸술피닐 및 헥실술피닐이 포함된다. 본원에서, 알킬술피닐의 치환기에는, 치환기로서 "임의 치환된 알킬" 에서 상기 언급된 치환기와 같은 것을 동일한 갯수로 포함된다.

상기 언급된 치환기로서의 "임의 에스테르화 또는 아민화된 카르복실기" 에는 카르복실기, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐, 카르바모일, N-단일치환 카르바모일 및 N,N-2 치환 카르바모일이 포함된다.

본원에서, "알콕시카르보닐" 에는, 예를 들어, C_{1-6} 알콕시카르보닐 (저급 알콕시카르보닐), 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 이소펜틸옥시카르보닐, 네오펜틸옥시카르보닐 등이 포함되며, 이들 중 바람직하게는, C_{1-3} 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 프로폭시카르보닐 등이 포함된다. "저급 알콕시카르보닐" 은 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 히드록시기, 임의 치환된 아미노기 [예를 들어, 상기 아미노기는 1 또는 2 개의 치환기, 예컨대 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 아실기 (예를 들어,C_{1-6} 알카노일, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일, 벤조일 등), 카르복실기 및 C_{1-6} 알콕시카르보닐로 임의 치환된 저급 알킬기 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등, 바람직하게는, 메틸, 에틸 등) 로 치환될 수 있다], 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등), 니트로기, 시아노기, 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드 등) 로 임의 치환된 저급 알콕시기 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시 등, 바람직하게는, 메톡시, 에톡시 등) 등이 포함된다. 더욱이, 상기 치환기는 상동이거나 또는 상이할 수 있으며, 치환기의 갯수는 바람직하게는 1, 2 또는 3 개 (더욱 바람직하게는 1 또는 2 개) 이다.

본원에서, "아릴옥시카르보닐" 은 바람직하게는, 예를 들어, C_{6-14} 아릴옥시카르보닐, 예컨대 페녹시카르보닐, 1-나프톡시카르보닐, 2-나프톡시카르보닐, 1-페난톡시카르보닐 등이다. 상기 "아릴옥시카르보닐" 은 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 "알콕시카르보닐" 에서 치환기로서 상기 언급된 동일한 갯수의 것과 같은 것이 포함된다.

본원에서, "아르알킬옥시카르보닐" 은 바람직하게는, 예를 들어, C_{7-14} 아르알킬옥시카르보닐, 예컨대 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐 등 (바람직하게는, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알콕시-카르보닐 등) 이다. 상기 "아르알킬옥시카르보닐" 은 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 "알콕시카르보닐" 에서 치환기로서 상기 언급된 동일한 갯수의 치환기와 같은 것이 포함된다.

본원에서, "N-단일치환 카르바모일" 에는, 예를 들어, 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), 저급 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐, 예컨대 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등), 시클로알킬 (예를 들어, C_{3-6} 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 등), 아릴 (예를 들어, C_{6-10} 아릴, 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등), 아르알킬 (예를 들어, C_{7-10} 아르알킬, 예컨대 벤질 및 페네틸, 바람직하게는, 페닐-C_{1-4} 알킬 등), 아릴알케닐 (예를 들어, C_{8-10} 아릴알케닐, 예컨대 신남모일, 바람직하게는, 페닐-C_{2-4} 알케닐 등), 복소환기 (예를 들어, "임의 치환된 복소환기" 에서 상기 언급된 치환기에서와 같은 "복소환기" 와 같은 것 등) 등이 포함된다. 저급 알킬, 저급 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알케닐 및 복소환기는 치환기를 가질 수 있으며, 상기 치환기에는 상기 "알콕시카르보닐" 에서 치환기로 언급된 동일한 갯수의 것과 같은 것이 포함된다.

본원에서, "N,N-2 치환된 카르바모일" 은, 질소 원자 상에 2 개의 치환기를 가진 카르바모일기를 의미한다. 2 개 치환기 중 하나의 예에는, "N-단일치환 카르바모일" 에서 치환기로서 상기 언급된 치환기와 같은 것이 포함되며, 나머지 치환기의 예에는, 예를 들어, 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등), C_{3-7} 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등), C_{7-10} 아르알킬 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 등, 바람직하게는, 페닐-C_{1-4} 알킬 등) 등이 포함된다. 더욱이, 상기 2 개의 치환기는 질소 원자와 함께 환형 아미노를 형성할 수 있으며, 상기의 경우, 환형 아미노카르바모일에는, 예를 들어, 3- 내지 8-원 (바람직하게는, 5- 또는 6-원) 환형 아미노카르보닐, 예컨대 1-아제티디닐카르보닐, 1-피롤리디닐카르보닐, 피페리디노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 1-피페라지닐카르보닐, 및 임의로 저급 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등) 을 가진 1-피페라지닐카르보닐 , 아르알킬 (예를 들어, C_{7-10} 아르알킬, 예컨대 벤질, 페네틸 등), 아릴 (예를 들어, C_{6-10} 아릴, 예컨대 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등) 등을 위치 4 에 가진 1-피페라지닐카르보닐이 포함된다.

상기 언급된 치환기로서 "임의 치환된 티오카르바모일기" 및 "임의 치환된 술파모일기" 의 치환기에는, "임의 에스테르화 또는 아미드화 카르복실기" 에서의 상기 언급된 치환기로서의 "N-단일치환 카르바모일" 또는 "N,N-2 치환 카르바모일" 의 치환기와 같은 것이 포함된다.

상기 언급된 치환기로서의 "술폰산 유도 아실" 에는, 예를 들어, 상기 언급된 "N-단일치환 카르바모일" 의 질소 원자 상의 한 치환기가 술포닐에 결합된 것 등이 포함되며, 바람직하게는, 아실, 예컨대 C_{1-6} 알킬술포닐, 예컨대 메탄술포닐 및 에탄술포닐이다.

치환기로서의 "카르복시산 유도 아실" 에는, 수소 원자 또는 상기 언급된 "N-단일치환 카르바모일" 의 질소 원자 상의 한 치환기가 카르보닐에 결합된 것이 포함되며, 바람직하게는, 아실, 예컨대 C_{1-6} 알카노일, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일, 및 벤조일이다.

치환기로서의 "C_{1-4} 알킬렌디옥시기" 에는 메틸렌디옥시기, 에틸렌디옥시기, 프로필렌디옥시기, 부틸렌디옥시기 등이 포함되며, 이들은 동일한 탄소 또는 상이한 탄소 상에서 치환될 수 있다.

R^6 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상에서의 치환기로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알킬기" 에서의 치환기에는, 상기 언급한 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서 사용되는 치환기와 같은 것들을 동일한 갯수로 포함한다.

"R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상에서의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기" 에서의 치환기에는 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서 상기 언급된 치환기가 동일한 갯수로 포함된다.

R^a 로 나타낸 "임의 치환된 알콕시기" 에서의 치환기에는, 치환기로서 "임의 치환된 알킬기" 에서 상기 언급된 치환기가 동일한 갯수로 포함된다.

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, $R^{5'}$, R^{5a} 및 R^7 로 나타내는 "임의 치환된 아실기" 에서의 치환기에는, "임의 치환된 알킬기" 에서 사용된, 동일한 갯수의 상기 언급된 치환기와 같은 것이 포함된다.

R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로서 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 아실기" 에서의 치환기에는, "임의 치환된 알킬기" 에서 치환기로서 상기 언급된 치환기가 동일한 갯수로 포함된다.

Z^1 및 Z^2 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자" 중의 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기" 및 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기" 에서의 치환기에는, "임의 치환된 알킬기" 에서 사용된, 상기 언급된 치환기로서의 치환기가 동일한 갯수로 포함되다.

R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상에서의 치환기" 로 나타내는 "임의 치환된 C_{1-4} 알킬렌디옥시기" 에서의 치환기에는 "임의 치환된 알킬기" 에서 치환기로서 상기 언급된 것과 같은 치환기가 동일한 갯수로 포함된다.

M 으로 나타내는 "이탈기" 에는, 예를 들어, 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 메탄술포닐 등이 포함된다.

고리 A 및 고리 A^a, 및 고리 B 및 고리 B^a 는 치환될 수 있다.

X^1, X^2, X^{1a} 및 X^{2a} 로 나타내는 "임의 치환된 탄소 원자" 에서의 치환기에는 R^2, R^{2a}, R^3, $R^{3'}$, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, $R^{5'}$ 및 R^{5a} 로 나타내는 "임의 치환된 탄화수소기" 에서의 상기 언급된 치환기와 같은 1 또는 2 개의 것들이 포함된다. 여기서, 상기 "임의 치환된 탄소 원자" 가 치환기를 갖지 않는 경우, 상기 탄소 원자는 1 또는 2 개의 수소 원자를 가지며, "임의 치환된 탄소 원자" 가 1 개의 치환기를 갖는 경우, 상기 탄소 원자는 0 또는 1 개의 수소 원자를 상기 치환기에 부가하여 갖는다.

Y^2, Y^{21} 및 Y^{2a} 로 나타내는 "임의 치환된 질소 원자" 에서의 치환기에는, 상기 언급된 "R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 고리 A 또는 고리 B 상에서의 치환기" 의 정의에서의 치환기와 같은 "임의 치환된 아미노기" 에서의 치환기와 같은 것들이 포함된다. 여기서, 상기 "임의 치환된 질소 원자" 가 치환기를 갖지 않는 경우, 상기 질소 원자는 0 또는 1 개의 수소 원자를 갖는다.

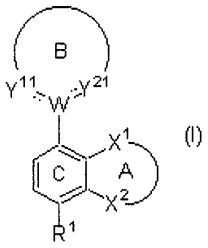
W 및 W^1 는 질소 원자 또는 식 CR^a (여기서, 상기 기호는 상기 정의된 바와 같다) 으로 나타내는 기이나, 단, 고리 A 가 임의 치환된 벤젠기를 나타내는 경우, W 는 식 CR^a (여기서, 상기 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기를 나타낸다.

Y^1 는 식 CR^2R^3 (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 으로 나타내는 기를 나타내며, Y^2 는 식 CR^4R^5 (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기, 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기를 각각 나타낸다.

Y^{11} 는 식 $CR^2R^{3'}$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기를 나타내며, Y^{21} 는, 1) W 가 질소 원자인 경우, 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기, 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 를 나타내거나, 또는 2) W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기인 경우, 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기 또는 질소 원자 (단, Y^{21} 가 질소 원자이고 W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기인 경우, CR^a 와 Y^{21} 사이의 결합은 이중 결합이다) 를 각각 나타낸다.

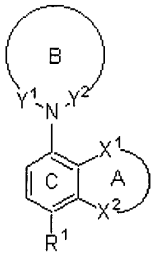
Y^{1a} 는 식 $CR^{2a}R^{3a}$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기를 나타내며, Y^{2a} 는 식 $CR^{4a}R^{5a}$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 로 나타내는 기, 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m{}^a$ (식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다) 으로 나타내는 기를 각각 나타낸다.

본 발명의 화합물은 하기 화학식으로 나타내는 화합물:



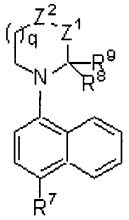
(I)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염이며, 더욱 바람직하게는, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:



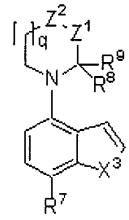
(Ia)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염이며, 더욱더 바람직하게는, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:



(IIa)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염, 또는 하기 화학식으로 나타내는 화합물:



(IIb)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염이다.

고리 A 또는 고리 A^a 에는, 특히 바람직하게는, 임의 치환된 벤젠 고리, 임의 치환된 푸란 고리, 임의 치환된 디히드로푸란 고리, 임의 치환된 시클로펜타디엔 고리, 시클로펜텐 고리, 임의 치환된 시클로헥센 고리, 임의 치환된 시클로헥사디엔 고리, 임의 치환된 디히드로피란 고리, 임의 치환된 피란 고리, 임의 치환된 티오펜 고리, 임의 치환된 피롤 고리, 임의 치환된 피리딘 고리, 임의 치환된 피롤린 고리, 임의 치환된 피롤리딘 고리, 임의 치환된 피페리딘 고리 등이 포함된다.

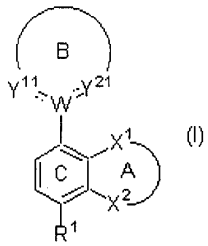
고리 B 또는 고리 B^a 에는, 특히 바람직하게는, 임의 치환된 피롤린 고리, 임의 치환된 피롤리딘 고리, 임의 치환된 피페리딘 고리, 임의 치환된 모르폴린 고리, 임의 치환된 티오모르폴린 고리 또는 임의 치환된 퍼히드로아제핀 고리 등이 포함된다.

R^1, R^{1a} 및 R^7 에는, 특히 바람직하게는, 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기 등이 포함된다.

고리 B 상의 R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 이외의 치환기에는, 특히 바람직하게는, 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노기, 니트로기, 히드록시기, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 플루오로메틸기, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 메톡시메틸기 등), 카르바모일기 등이 포함된다.

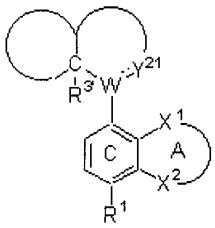
본 발명의 화합물은 바람직하게는 상기 언급된 화학식 I 로 나타내는 화합물 등, 구체적으로는, 예를 들어, 4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(히드록시메틸)-3-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-에틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-비닐-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-이소프로필-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(3-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(4-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴, 1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드, 1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르보니트릴, 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴, 4-(3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴, 4-(4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 또는 이들의 광학활성 물질 또는 염이 바람직하게는 사용된다.

하기 화학식으로 나타내는 본 발명의 화합물에는:

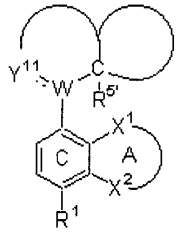


(I)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다], "고리 B 가 추가로 임의 치환된 2 환 고리이며, Y^{11} 중의 CR^2 또는 Y^{21} 중의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B 의 일부를 구성할 수 있는 경우" 의 화합물은, 예를 들어, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:

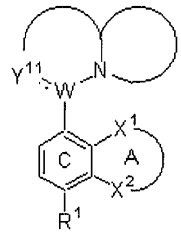


[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:



[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다]

또는, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:



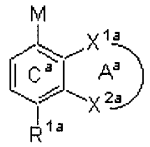
[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 등이 포함된다.

"고리 B^a 가 추가로 임의 치환된 2 환 고리이고, Y^{1a} 에서의 CR^{2a} 또는 Y^{2a} 에서의 CR^{4a} 또는 질소 원자가 고리 B 의 일부를 구성할 수 있는 경우" 및 "고리 B 가 추가로 임의 치환된 2 환 고리이고, Y^{11} 중의 CR^2 또는 Y^{21} 중의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B 의 일부를 구성할 수 있는 경우" 에서의 화합물은 상기와 유사하다.

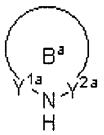
[일반적인 제법]

본 발명의 화합물 (화학식 I, Ia, IIa, IIb, I' 등으로 나타낸 화합물은, 이후에, 화합물 (I), 화합물 (Ia), 화합물 (IIa), 화합물 (IIb), 화합물 (I') 등으로 각각 언급하기도 한다) 은 일반적인 유기합성법 또는 공지된 합성법, 예컨대 하기의 방법으로 제조될 수 있다.

화합물 (I) 또는 W 또는 W^1 가 질소 원자인 화합물 (I') 은, 예를 들어, 하기 화학식의 화합물:


(III)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염과 하기 화학식의 화합물:

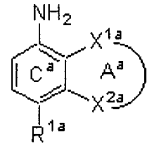

(IV)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염을 반응시켜, 보호기가 있는 경우, 보호기를 제거함으로써 제조한다. 상기 "이탈기" 에는 M 으로 나타내는, 예를 들어, 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 메탄술포닐 등이 포함된다.

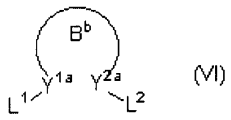
화합물 (IV) 또는 그의 염은 일반적으로 화합물 (III) 1 몰 당 1 내지 3 몰의 양으로 사용된다. 상기 반응은, 필요한 경우 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 나트륨 t-부톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 트리에틸아민, 디이소프로필아민 (DIEA), 피리딘, 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비시클로[4,3,0]논-5-엔 (DBN) 을 첨가함으로써 촉진될 수 있다. 추가로, 전이 금속 촉매 (예를 들어, J.O.C., 1997, 62, pp1264-1267) 가 촉매로서 적합하게 사용된다.

상기 반응은 불활성 용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 아세토니트릴, 아세톤, 에틸 아세테이트, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, DMF, 디메틸술폭시드 (DMSO) 등, 또는 이들의 혼합 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 약 0℃ 내지 180℃ 의 온도 범위에서 수행된다. 상기 반응 시간은 특별히 한정되지 않으나, 일반적으로 0.1 시간 내지 100 시간, 바람직하게는 0.5 시간 내지 72 시간이다.

더욱이, 화합물 (I) 또는 W 또는 W^1 가 질소 원자인 화합물 (I') 은, 예를 들어, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:


(V)

[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다] 또는 그의 염과 하기 화학식의 화합물:

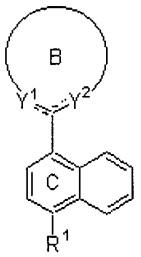

(VI)

[식 중, B^b 는 상기 언급된 화학식 V 의 아미노기로 폐환된 후 고리 B^a 가 되는 사슬 부분을 나타내며, L^1 및 L^2 는 상동이거나 또는 상이하며 이탈기를 나타낸다. 다른 기호들은 상기 정의된 바와 같다] 을 반응시키고, 보호기가 있는 경우, 상기 보호기를 제거함으로써 제조한다. L^1 및 L^2 로 나타내는 "이탈기" 는 상동이거나 또는 상이하며, 예를 들어, 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 및 술포닐기, 예컨대 트리플루오로메탄술포닐, p-톨루엔술포닐, 메탄술포닐을 포함한다.

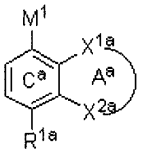
화합물 (VI) 은 화합물 (V) 또는 그의 염 1 몰 당 일반적으로 1 내지 3 몰의 양으로 사용된다. 상기 반응은, 필요한 경우 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 디이소프로필아민 (DIEA), 피리딘, 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔 (DBU) 및 1,5-디아자비시클로[4,3,0]논-5-엔 (DBN), 및 나트륨 요오다이드 등을 첨가함으로써 촉진될 수 있다.

상기 반응은 불활성 용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 아세토니트릴, 아세톤, 에틸아세테이트, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, DMF, 디메틸술폭시드 (DMSO) 등, 또는 이들의 혼합 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 약 0℃ 내지 180℃ 의 온도 범위에서 수행된다. 반응 시간은 특별히 제한되지 않으나, 일반적으로는 0.1 시간 내지 100 시간, 바람직하게는, 0.5 시간 내지 24 시간이다.

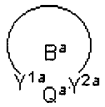
더욱이, 화합물 (I) 또는 화합물 (I') 은 하기 화학식으로 나타내는 화합물이며:


(VII)

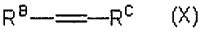
[식 중, 각각의 기호는 상기 정의된 바와 같다], 이는, 예를 들어, 하기 화학식의 화합물:


(VIII)

[식 중, M^1 은 이탈기 또는 니트릴 옥시드를 나타내며, 다른 기호들은 상기 정의된 바와 동일하다] 또는 그의 염을 하기 화학식의 화합물:


(IX)

[식 중, Q^a 는 카르보닐기 또는 CM^2 (M^2 는 이탈기를 나타낸다) 를 나타내며, 기타 기호들은 상기 정의된 바와 같다] 또는 하기 화학식의 화합물:


(X)

[식 중, R^B 및 R^C 는 상동이거나 또는 상이하며, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아민화 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타낸다] 또는 이들의 염을 반응시키고, 보호기가 있는 경우, 보호기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

M^1 또는 M^2 로 나타내는 "이탈기" 에는 예를 들어, 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 그의 금속 할로겐화물, 아연 할로겐화물, 주석 할로겐화물, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 메탄술포닐, 디히드록시보란, 디알콕시보란 등이 포함된다.

R^B 및 R^C 로 나타내는 "임의 치환된 아실기", "임의 에스테르화 또는 아민화 카르복실기" 및 "임의 치환된 탄화수소기" 에는, 상기 언급된 R^1 등으로 나타내는 "임의 치환된 아실기", "임의 에스테르화 또는 아민화 카르복실기", 및 상기 언급된 R^1 등으로 나타내는 "임의 치환된 탄화수소기" 의 정의와 같은 것이 포함된다.

화합물 (IX), (X) 또는 그의 염은 일반적으로 화합물 (VIII) 1 몰 당 1 내지 3 몰의 양으로 사용된다. 상기 반응은, 필요한 경우 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 나트륨 t-부톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 트리에틸아민, 디이소프로필아민 (DIEA), 피리딘, 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP), 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔 (DBU) 및 1,5-디아자비시클로[4,3,0]논-5-엔 (DBN) 을 첨가함으로써 촉진될 수 있다. 추가로, 전이 금속 촉매 (예를 들어, J.O.C., 1997, 62, pp1264-1267) 가 촉매로서 적합하게 사용된다.

상기 반응은 불활성 용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 아세토니트릴, 아세톤, 에틸 아세테이트, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, DMF, 디메틸술폭시드 (DMSO) 등, 또는 이들의 혼합 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 약 -80℃ 내지 180℃ 의 온도 범위에서 수행된다. 상기 반응 시간은 특별히 제한되지 않으나, 일반적으로 0.1 시간 내지 100 시간, 바람직하게는, 0.5 시간 내지 72 시간이다.

추가로, 화합물 (I) 또는 화합물 (I') 에서의 고리 B 상의 하나 이상의 치환기는 다른 치환기로 변동될 수 있다. 예를 들어, 카르보닐기는 환원되어 알콜을 생성할 수 있으며, 상기 알콜은 탈수되어 올레핀을 생성할 수 있거나, 또는 상기 알콜은 알킬화되어 자체 공지된 방법에 따라 에테르를 생성할 수 있다.

출발 물질로 사용되는 화합물 (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) 및 (X) 는 공지된 방법 또는 그의 변형된 방법, 예를 들어, 하기 참고예에 기재된 방법으로 합성될 수 있다.

더욱이, 상기 언급된 화합물 (Ia), (IIa) 또는 (IIb) 는 또한 상기 언급된 방법 또는 공지된 방법 또는 이들의 변형된 방법으로 합성될 수 있다.

본원에서, 상기 언급된 화학식 중 기들은 유기 합성에서 일반적으로 사용되는 보호기로 보호될 수 있으며, 반응 후, 원하는 경우 상기 보호기는 공지된 방법으로 제거될 수 있다.

이에 따라 수득되는 화학식 (I), (Ia), (IIa), (IIb) 또는 (I') 등 (이후, 화합물 (I) 등으로도 언급된다) 으로 나타내는 화합물은 공지된 분리 및 정제 방법, 예컨대 농축, 감압 하 농축, 용매 추출, pH 조정, 염석, 결정화, 재결정화, 재용해 (re-dissolution), 크로마토그래피 등과 같은 분리 및 정제 방법으로 단리 및 정제될 수 있다.

화합물 (I) 등이 유리 형태 (free form) 로서 수득되는 경우, 이는 통상적인 방법 또는 그의 변형된 방법에 따라 염으로 전환될 수 있으며, 역으로, 화합물 (I) 등이 염으로서 수득되는 경우, 이는 통상적인 방법 또는 그의 변형된 방법에 따라 유리 형태 또는 또다른 염으로 전환될 수 있다.

화합물 (I) 등은 수화되거나 또는 비-수화될 수 있다.

화합물 (I) 등이 광학 활성 물질의 혼합물로서 수득되는 경우, 이는 자체로 공지된 광학 분할법으로 (S)-이성질체 또는 (R)-이성질체로 분리될 수 있다.

화합물 (I) 등은 동위원소 (예를 들어, ^{3}H, ^{14}C 등) 등으로 표지될 수 있다.

본 발명의 화합물은 염을 형성할 수 있다. 상기 화합물의 염은, 반응을 방해하지 않는 한 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어, 무기 염기와의 염, 암모늄염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 아미노산과의 염 등이 포함된다. 무기 염기와의 상기 염의 바람직한 예에는, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨 염 등; 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염 등; 알루미늄염; 암모늄염; 등이 포함된다. 유기 염기와의 상기 염의 바람직한 예에는, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등이 포함된다. 무기산과의 상기 염의 바람직한 예에는, 염산, 브롬산, 질산, 황산, 인산과의 염 등이 포함된다. 유기산과의 상기 염의 바람직한 예에는, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산과의 염 등이 포함된다. 염기성 아미노산과의 상기 염의 바람직한 예에는, 아르기닌, 라이신, 오르니틴과의 염 등이 포함된다. 산성 아미노산과의 상기 염의 바람직한 예에는, 아스파르트산, 글루탐산과의 염 등이 포함된다.

화합물 (I) 등의 프로드러그 또는 그의 염 (이후, 화합물 (I) 로 간략하게 기재) 은, 효소, 위산 등을 사용하여 생체 내 생리학적 조건 하의 반응으로 화합물(I) 로 전환되는 화합물, 즉 효소에 따른 산화, 환원, 가수분해 등으로 화합물 (I) 로 전환되는 화합물 및 위산 등에 의한 가수분해로 화합물 (I) 로 전환되는 화합물을 의미한다. 화합물 (I) 의 프로드러그의 예에는, 화합물 (I) 의 아미노기가 아실, 알킬, 인산 등으로 치환되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 의 아미노기가 에이코사닐, 알라닐, 펜틸아미노카르보닐, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카르보닐, 테트라히드로퓨라닐, 피롤리딜메틸, 피발로일옥시메틸, tert-부틸 등으로 치환된 화합물); 화합물 (I) 의 히드록시기가 아실, 알킬, 인산, 붕산 등으로 치환된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 의 히드록시기가 아세틸, 팔미토일, 프로파노일, 피발로일, 숙시닐, 푸마릴, 알라닐, 디메틸아미노메틸카르보닐 등으로 치환된 화합물); 화합물 (I) 의 카르복실기가 에스테르, 아미드 등으로 치환된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 의 카르복실기가 에틸 에스테르, 페닐 에스테르, 카르복시메틸 에스테르, 디메틸아미노메틸 에스테르, 피발로일옥시메틸 에스테르, 에톡시카르보닐옥시에틸 에스테르, 프탈리딜 에스테르, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르, 시클로헥실옥시카르보닐에틸 에스테르, 메틸 아미드 등으로 치환된 화합물); 등이 포함된다. 상기 프로드러그는 자체 공지된 방법에 의해 화합물 (I) 로부터 제조될 수 있다.

추가로, 화합물 (I) 의 프로드러그는 ["Pharmaceutical Research and Development", Vol.7 (Molecular Design), pages 163-198 published in 1990 by Hirokawa Publishing Co.] 에 기재된 바와 같은 생리학적 조건 하에 화합물 (I) 로 전환되는 화합물일 수 있다.

본 발명의 화합물 (I) 또는 그의 프로드러그 (이후, 본 발명의 화합물으로 간략히 기재) 는 안드로겐 수용체 조절자 작용, 특히 안드로겐 수용체 작용제 작용을 가지며, 포유류에서 안드로겐 수용체 작용제의 투여가 유효한 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 안드로겐 수용체 작용제의 투여가 유효한 질환에는, 성기능부전, 골다공증, 호르몬 저항성 암 (특히, LHRH 작용제 저항성 암), 갱년기 장애 (특히, 남성 갱년기 장애), 빈혈, 고지혈증, 알츠하이머 질환, 발기부전, 우울증 또는 소모 질병 등이 포함된다.

본 발명의 화합물은, 각종 암 중에서도 유방암, 전립선암, 자궁체부암, 자궁경부암, 난소암, 방광암, 갑상선암, 골종양, 음경암, 특히 전립선암으로 호르몬 저항성을 획득하는 것의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

호르몬 저항성 암에는, 예를 들어, LHRH 유도체 저항성 암, 바람직하게는, LHRH 작용제 저항성 암이 포함된다.

본 발명의 화합물은 낮은 독성을 가지며, 자체로 의약으로 사용될 수 있고, 또는 자체로 공지된 방법에 따라 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합함으로써 포유류 (예를 들어, 인간, 말, 소, 개, 고양이, 래트, 마우스, 토끼, 돼지, 원숭이 등) 용 약제학적 조성물로서 사용될 수 있다.

상기 약제학적 조성물은 기타 활성 성분, 예를 들어, 호르몬요법에 따른 약물, 항암제 (예를 들어, 화학치료제, 면역치료제, 또는 세포 성장 인자 및 수용체 작용 저해제 등) 을 본 발명의 화합물 등과 조합하여 함유할 수 있다.

인간과 같은 포유류용 의약으로서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 정제, 캡슐 (연질 캡슐 및 마이크로캡슐 포함), 분말, 및 과립의 형태로 경구투여되거나, 또는 주사제, 좌제 및 펠렛의 형태로 비경구투여될 수 있다. "비경구 투여 경로" 의 예에는, 정맥내, 근육내, 피하, 조직내 (intra-tissue), 비강내, 피내, 점적, 뇌내, 직장내, 질내, 복강내, 종양내, 종양의 병치 및 병소로의 직접적인 투여가 포함된다.

본 발명의 화합물의 투여량은 투여 경로, 징후 등에 따라 가변적이다. 예를 들어, 항암제로서 유방암 또는 전립선암이 있는 환자 (40 내지 80 kg 의 체중) 에 대한 경구 투여의 경우, 1 일 투여량은 0.1 mg 내지 200 mg/kg 체중, 바람직하게는 1 내지 100 mg/kg 체중, 더욱 바람직하게는 1 내지 50 mg/kg 체중이며, 이는 1 일 1 회 또는 2 회 또는 3 회 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 고체 제형물, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 분말 등; 또는 액상 제형물, 예컨대 시럽, 주사제 등을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 수 있다.

약제학적으로 허용되는 담체의 예에는, 당업계에서 일반적으로 사용되는 유기 또는 무기 담체가 포함된다. 예를 들어, 부형제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등이 고체 제형물에 사용되며, 용매, 안정화제, 현탁제, 등장화제, 완충액, 수딩제 등이 액상 제형물에 사용된다. 또한, 필요한 경우, 적합한 첨가제, 예컨대 살균제, 산화방지제, 착색제, 감미제 등이 사용될 수 있다.

부형제의 적합한 예에는, 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 결정성 셀룰로오스, 경질 규산 무수물 등이 포함된다.

윤활제의 적합한 예에는, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 콜로이드성 실리카 등이 포함된다.

결합제의 적합한 예에는 결정성 셀룰로오스, 수크로오스, D-만니톨, 덱스트린, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.

붕해제의 적합한 예에는, 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 크로스카르멜로오스 나트륨, 나트륨 카르복시메틸 전분 등이 포함된다.

용매의 적합한 예에는 주사용수, 알콜, 프로필렌 글리콜, 마크로골, 참기름, 옥수수 기름 등이 포함된다.

안정화제의 적합한 예에는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 나트륨 카르보네이트, 나트륨 시트레이트 등이 포함된다.

현탁제의 적합한 예에는, 계면활성제, 예컨대 스테아릴 트리에탄올아민, 나트륨 라우릴술포네이트, 라우릴아미노프로피온산, 레시틴, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 글리세린 모노스테아레이트 등; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 등이 포함된다.

등장화제의 적합한 예에는 염화나트륨, 글리세린, D-만니톨 등이 포함된다.

완충액의 적합한 예에는, 포스페이트, 아세테이트, 카르보네이트, 시트레이트 등의 완충 용액이 포함된다. 수딩제의 적합한 예에는 벤질 알콜 등이 포함된다.

살균제의 적합한 예에는 파라옥시벤조에이트, 클로로부탄올, 벤질 알콜 페네틸 알콜, 디히드로아세트산, 소르브산 등이 포함된다.

산화방지제의 적합한 예에는 설파이트, 아스코르브산 등이 포함된다.

약제학적 조성물은, 본 발명에 따른 화합물을 제제의 합계량에 대해 일반적으로 0.1 내지 95% (w/w) 의 비율로 함유하도록 하는 통상적인 방법으로 제조될 수 있으며, 여기서 상기 비율은 투여 형태, 투여 방법, 담체 등에 따라 가변적이다.

(1) 유효량의 본 발명의 화합물 투여 및 (2) (i) 유효량의 다른 항암제 투여, (ii) 유효량의 호르몬 치료제 투여 및 (iii) 비-약물 요법으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 가지의 조합은 암을 더욱 효과적으로 예방 및/또는 치료할 수 있다. 비-약물 요법은, 예를 들어, 외과수술, 방사선요법, 유전자요법, 열요법, 냉동요법, 레이저 뜸요법 등, 및 이들의 2 가지 이상이 조합될 수 있다.

예를 들어, 본 발명의 화합물은 호르몬 치료제, 항암제 (예를 들어, 화학치료제, 면역치료제, 또는 성장 인자 또는 성장 인자 수용체를 저해하는 약물) (이후, 이들은 병용 약물로 한다) 와 동시에 동일한 대상체에 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물이 단순한 제제로서 사용되는 경우라도 탁월한 항암 작용을 갖지만, 그의 효과는 상기 언급한 하나 이상의 병용 약물(들)과 조합하여 사용함으로써 증강될 수 있다 (다중 제제 공동투여).

상기 "호르몬 치료제" 에는, 포스페스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 클로로트리아니세린, 메드록시프로제스테론 아세테이트, 메제스테롤 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 키프로테론 아세테이트, 다나졸, 알릴에스트레놀, 게스트리논, 메파르트리신, 랄록시펜, 오르멜록시펜, 레보멜록시펜, 항-에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜 시트레이트, 토레미펜 시트레이트, 등), 필 제제, 메피티오스탄, 테스트롤락톤, 아미노글루테트티미드, LH-RH 작용제 (예를 들어, 고세렐린 아세테이트, 부세렐린, 류프로렐린, 등), 드롤록시펜, 에피티오스타놀, 에티닐에스트라디올 술포네이트, 아로마타제 저해제 (예를 들어, 파드로졸 하이드로클로라이드, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 보로졸, 포르메스탄, 등), 항-안드로겐 (예를 들어, 플

루타미드, 비카르타미드, 닐루타미드), 5α-환원효소 저해제 (예를 들어, 피나스테라이드, 에프리스테라이드 등), 아드레노코르티코호르몬 약물 (예를 들어, 덱사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론 등), 안드로겐 합성 저해제 (예를 들어, 아비라테론 등), 레티노이드 및 레티노이드 대사를 지연시키는 약물 (예를 들어, 리아로졸 등) 등이 포함되며, LH-RH 유도체가 바람직하다.

상기 "화학치료제" 에는, 알킬화제, 대사길항제, 항암 항생제, 식물 유래 항암제 등이 포함된다.

상기 "알킬화제" 에는, 질소 겨자, 질소 겨자 N-산화물 히드로클로라이드, 클로람부실, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, 카르보쿠온, 임프로술판 토실레이트, 부설판, 니무스틴 히드로클로라이드, 미토브로니토, 멜팔란, 다카르바진, 라니무스틴, 나트륨 에스트라무스틴 포스페이트, 트리에틸렌멜라민, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 피포브로만, 에토글루시드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 미보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 알트레타민, 암바무스틴, 디브로스피디움 히드로클로라이드, 포테무스틴, 프레드니무스틴, 푸미테파, 리보무스틴, 테모졸로마이드, 트레오술판, 트로포스파미드, 지노스타틴 스티말라머, 카르보쿠온, 아도젤레신, 시스테무스틴, 비젤레신 등이 포함된다.

상기 "대사길항제" 에는 메르캅토퓨린, 6-메르캅토퓨린 리보사이드, 티오이노신, 메토트렉세이트, 에노시타빈, 시타라빈, 시타라빈 옥포스페이트, 안시타빈 히드로클로라이드, 5-FU 약물 (예를 들어, 플루오로우라실, 테가푸르, UFT, 독시플루리딘, 카르모푸르, 갈로시타빈, 에미테푸르 등), 아미노프테린, 류코보린 칼슘, 타블로이드, 부토신, 폴리네이트 칼슘, 레보폴리네이트 칼슘, 클라드리빈, 에미테푸르, 플루다라빈, 겜시타빈, 히드록시카르바마이드, 펜토스타틴, 피리트렉심, 이독수리딘, 미토구아존, 티아조프린, 및 암바무스틴 등이 포함된다.

상기 "항암 항생제" 에는 악티노마이신-D, 악티노마이신-C, 미토마이신-C, 크로모마이신-A3, 블레오마이신 히드로클로라이드, 블레오마이신 설페이트, 페플로마이신 설페이트, 다우노루비신 히드로클로라이드, 독소루비신 히드로클로라이드, 아클라루비신 히드로클로라이드, 피라루비신 히드로클로라이드, 에피루비신 히드로클로라이드, 네오카르지노스타틴, 미트라마이신, 사르코마이신, 카르지노필린, 미토탄, 조루비신 히드로클로라이드, 미독사트론 히드로클로라이드, 이다루비신 히드로클로라이드 등이 포함된다.

"식물 유래 항암제" 는 에토포시드(etoposide), 에토포시드 포스페이트, 빈블라스틴(vinblastine) 술페이트, 빈크리스틴(vincristine) 술페이트, 빈데신(vindesine) 술페이트, 테니포시드(teniposide), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), DJ-927, 비노렐빈(vinorelbine) 등을 포함한다.

"면역치료제(BRM)" 는 피시바닐(picibanil), 크레스틴(krestin), 시조피란(sizofiran), 렌티난(lentinan), 우베니멕스(ubenimex), 인터페론, 인터류킨(interleukin), 마크로파지 콜로니 자극 인자, 과립백혈구(granulocyte) 콜로니 자극 인자, 조혈촉진인자(erythropoietin), 세포장애인자(lymphotoxin), BCG 백신, 코리네박테리움 파르붐(Corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 폴리사카라이드 K, 프로코다졸(procodazole) 등을 포함한다.

"성장 인자 또는 성장 인자 수용체의 활성을 억제하는 약물(drug)" 에서 "성장 인자" 는 세포 증식을 촉진시키는 임의 물질을 포함하고, 이는 일반적으로 수용체에 대한 결합에 의해 저 농도에서 이들의 활성을 나타낼 수 있는 분자량 20,000 이하의 펩티드이고, (1) EGF (외피 성장 인자) 또는 이와 동일한 활성을 실질적으로 보유하는 물질 [예, EGF, 헤레굴린(heregulin) (HER2 리간드) 등], (2) 인슐린 또는 이와 동일한 활성을 실질적으로 보유하는 물질 [예, 인슐린, IGF (인슐린형 성장 인자)-1, IGF-2 등], (3) FGF (섬유아세포 성장 인자) 또는 이와 동일한 활성을 실질적으로 보유하는 물질 [예, 산성 FGF, 염기성 FGF, KGF (케라티노사이트(keratinocyte) 성장 인자), FGF-10 등], (4) 기타 세포 성장 인자 [예, CSF (콜로니 자극 인자), EPO (조혈촉진인자), IL-2 (인터류킨-2), NGF (신경 성장 인자), PDGF (혈소판 유래 성장 인자), TGF β(전환 성장 인자 β), HGF (헤파토사이트(hepatocyte) 성장 인자), VEGF (혈관내피세포 성장 인자) 등] 등을 포함한다.

"성장 인자 수용체" 는 상기 언급된 성장 인자에 결합할 수 있는 임의 수용체를 포함하고, EGF 수용체, 헤레굴린 수용체 (HER2), 인슐린 수용체, IGF 수용체, FGF 수용체-1 또는 FGF 수용체-2 등을 포함한다.

"세포 성장 인자의 활성을 억제하는 약물" 은 다양한 키나아제 억제제, 트라스투주마브(trastuzumab) (HERCEPTIN (상품명): (HER2 항체)), 이마티니브 메실레이트 (imatinib mesilate), ZD1839, 세툭시마브 (cetuximab) 등을 포함한다.

상기 언급된 약물 이외에, L-아스파라기나아제(asparaginase), 아세글라톤(aceglatone), 프로카르바진(procarbazine) 히드로클로라이드, 프로토포르피린(protoporphyrin)-코발트 착물 염, 머큐릭 헤마토포르피린(hematoporphyrin)-나트륨, 토포이소머라아제(topoisomerase) I 억제제 (예, 이리노테칸(irinotecan), 노기테칸(nogitecan), 엑사테칸(exatecan) (DX-8951f, DE-310, 루비테칸(rubitecan), T-0128 등), 토포이소머라아제 II 억제제 (예, 소부족산(sobuzoxane) 등), 분화 유도제 (예, 레티노이드, 비타민 D 등), 길항작용 억제제, α-블록커(blocker) (예, 탐술로신(tamsulosin) 히드로클로라이드), TZT-1027 등을 사용할 수 있다.

"진토제(antiemetic agent)" 는 5-HT_3 길항제 (antagonist) 예컨대 온단세트론(ondansetron), 트로피세트론(tropisetron) 히드로클로라이드, 아자세트론(azasetron), 라모세트론(ramosetron), 그라니세트론(granisetron), 도라세트론(dorasetron) 메실레이트 및 팔로노세트론(palonosetron), 위장관 운동성 촉진제 예컨대 5-HT_4 길항제 예컨대 돔페리돈(domperidone), 모사프리드(mosapride) 및 메토클로프라미드(metoclopramide); 위장관 운동성 조절제 예컨대 트리메부틴(trimebutine); 페노티아진(phenothiazine) 약물 예컨대 프로클로르페라진(prochlorperazine) 말레에이트, 프로메타진(promethazine) 및 티에틸페라진(tiethylperazine); 항불안제(anxiolytics) 예컨대 할로페리돌(haloperidole), 페놀프탈레이트 클로르프로마진, 디아제팜(diazepam) 및 드로페리돌(droperidole); 스테로이드 예컨대 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 베타메타손(betamethasone) 및 트리암시놀론(triamcinolone); 기타 약물 예컨대 디메틸수산(dimethylhydric acid), 디펜히드라민, 히오스신(hyoscin), 히오스신 브로마이드 및 테트라베나진 등을 포함한다.

LH-RH 유도체는 호르몬 의존형 질병, 특히 성호르몬 의존형 질병 예컨대 성호르몬 의존형 암 (예, 전립선암, 자궁체부암 (uterine cancer), 유방암, 하수체 종양(hypophyseal tumor), 간성 암(hepatic cancer) 등), 전립선 비대증, 자궁내막증, 자궁근종, 성조숙증, 월경곤란증, 무월경증, 월경전 증후군, 다방성 난소 증후군 등, 및 피임 (또는 약물 금단 후 반동 작용을 적용하는 경우의 불임) 에 대해 효과적인 LH-RH 유도체 또는 이의 염을 포함한다. 더욱이 성호르몬 독립성이고 LH-RH 민감성인 양성 종양 또는 악성 종양에 대해 효과적인 LH-RH 유도체 또는 이의 염을 포함한다.

LH-RH 유도체 또는 이의 염의 특정 예는 The Parthenon Publishing Group Ltd. 에 의해 1996년에 허여된 "Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives", PCT Japanese Translation Patent Publication No. 91-503165, JP-A 91-101695, JP-A 95-97334 및 JP-A 96-259460 등에 기재된 펩티드를 포함한다.

LH-RH 유도체는 LH-RH 작용제 및 LH-RH 길항제를 포함한다. LH-RH 길항제는, 예를 들어, 하기 화학식으로 나타내는 생리학적 활성 펩티드:

X-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH_2

[식중 X 는 N($4H_2$-푸로일)Gly 또는 NAc 이고, A 는 NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) 및 NMeAph(Atz) 로부터 선택되는 잔류물이고, B 는 DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et_2), DAph(Atz) 및 DhCi 로부터 선택되는 잔류물이고, C 는 Lys(Nisp), Arg 또는 hArg(Et_2) 이다] 또는 이의 염 등, 특히 바람직하게는, 아바렐릭스(abarelix), 가니렐릭스(ganirelix), 세트로렐릭스(cetrorelix), 5-(N-벤질-N-메틸아미노메틸)-1-(2,6-디플루오로벤질)-6-[4-(3-메톡시우레이도)페닐]-3-페닐티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, 5-(N-벤질-N-메틸아미노메틸)-1-(2,6-디플루오로벤질)-6-[4-(3-에틸우레이도)페닐]-3-페닐티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, 5-(N-벤질-N-메틸아미노메틸)-1-(2,6-디플루오로벤질)-6-[4-(3-에틸우레이도)페닐]-3-페닐티에노[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 히드로클로라이드 등을 포함한다.

LH-RH 작용제는, 예를 들어, 하기 화학식으로 나타내는 생리학적 활성 펩티드:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

[식중 Y 는 DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal 및 DHis(ImBzl) 로부터 선택되는 잔류물이고 Z 는 NH-C_2H_5 또는 Gly-NH_2 이다] 또는 이의 염 등, 특히, 예를 들어, 고세렐린(goserelin) 아세테이트, 부세렐린 등, 적당하게는, Y 가 DLeu 이고, Z 가 NH-C_2H_5 인 펩티드(즉, 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 으로 나타내는 펩티드 A; 류프로렐린) 또는 이의 염 (예, 아세테이트) 을 포함한다.

본 발명에서 기재된 폴리펩티드에서 아미노산, 펩티드, 보호기 등에 대한 약어는 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature 에 따른 약어 또는 종래 기술에서 종래 기술의 약어에 근거한다. 또한, 아미노산이 광학 이성질체를 갖는 경우, 이들은 다른 특별한 언급이 없는 한 L 형을 나타낸다.

약어의 예를 아래 나타낸다:

Abu: 아미노부티르산

Aibu: 2-아미노부티르산

Ala: 알라닌

Arg: 아르기닌

Gly: 글리신

His: 히스티딘

Ile: 이소류신

Leu: 류신

Met: 메티오닌

Nle: 노르류신(Norleucine)

Nval: 노르발린(Norvaline)

Phe: 페닐알라닌

Phg: 페닐글리신

Pro: 프롤린(Proline)

(Pyr)Glu: 피로글루탐산(Pyroglutamic acid)

Ser: 세린(Serine)

Thr: 트레오닌(Threonine)

Trp: 트립토판(Tryptophan)

Tyr: 티로신(Tyrosine)

Val: 발린(Valine)

D2Nal: D-3-(2-나프틸)알라닌 잔류물

DSer(tBu): O-tert-부틸-D-세린

DHis(ImBzl): N^{im}-벤질-D-히스티딘

PAM: 페닐아세트아미도메틸

Boc: t-부틸옥시카르보닐

Fmoc: 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐

Cl-Z: 2-클로로-벤질옥시카르보닐

Br-Z: 2-브로모-벤질옥시카르보닐

Bzl: 벤질

Cl_2-Bzl: 2,6-디클로로벤질

Tos: p-톨루엔술포닐

HONb: N-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복시이미드

HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸

HOOBt: 3-히드록시-3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진

MeBzl: 4-메틸벤질

Bom: 벤질옥시메틸

Bum: t-부톡시메틸

Trt: 트리틸

DNP: 디니트로페닐

DCC: N,N'-디시클로헥실카르보디이미드

특히 상기 언급된 것들 중에서, 조합 약물은 바람직하게는 LH-RH 작용제 (예, 고세렐린 아세테이트, 부세렐린, 류프로렐린 등) 등이다.

본 발명의 화합물과 조합 약물의 조합에서, 본 발명의 화합물 및 조합 약물의 투여 시간은 제한되지 않고, 본 발명의 화합물 또는 조합 약물을 투여 대상체에 동시에 투여할 수 있거나, 또는 상이한 시간에 투여할 수 있다. 조합 약물의 투여량은 임상적으로 사용되는 투여량에 따라 결정될 수 있고, 투여 대상체, 투여 경로, 질병, 조합 등에 따라 적당히 선택될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 조합 약물의 투여 방식은 특별히 제한되지 않고, 본 발명의 화합물 및 조합 약물이 투여시 조합되면 충분하다. 상기 투여 방식의 예는 하기 방법을 포함한다: (1) 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 동시에 제조하여 투여되는 단일 제제를 제공한다. (2) 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 개별적으로 제조하여 동일한 투여 경로에 의해 동시에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (3) 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 개별적으로 제조하여 단지 상이한 시간에 동일한 투여 경로에 의해 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (4) 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 개별적으로 제조하여 상이한 투여 경로에 의해 동시에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (5) 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 개별적으로 제조하여 상이한 시간에 상이한 투여 경로에 의해 투여되는 2종의 제제를 제공한다 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 상기 순서, 또는 역순으로 투여한다). 이후, 상기 투여 방식을 본 발명의 조합 제제로서 참조한다.

본 발명의 조합 제제는 독성이 낮고, 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 (및) 상기 언급된 조합 약물을, 그 자체로 공지된 방법에 따라, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여, 경구 또는 비경구 (예, 국부, 직장, 정맥 등) 로 안전하게 투여될 수 있는 약학 조성물, 예를 들어, 정제 (당 코팅 정제, 필름 코팅 정제 포함), 분말, 과립, 캡슐 (연질 캡슐 포함), 용액, 주사제, 좌제, 지연 방출제 등을 제공한다. 주사제는 정맥내, 근육내, 피하, 조직내, 비강, 피부내, 적하, 뇌내, 비강내, 질내, 복강, 종양내, 종양의 병치 및 손상 부위에 대한 직접 투여로 투여될 수 있다.

조합 제제의 제조에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 본 발명의 상기 언급된 약학 조성물에 대해 사용되는 것을 포함한다.

본 발명의 조합 제제에서 조합 약물에 대한 본 발명의 화합물의 배합 비율은 투여 대상, 투여 경로, 질병 등에 따라 적당히 선택될 수 있다.

예를 들어, 조합 제제에서 본 발명의 화합물의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하고, 제제의 총량에 대해, 일반적으로 약 0.01 중량% 내지 100 중량%, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 20 중량% 이다.

본 발명의 조합 제제에서 조합 약물의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하고, 제제의 총량에 대해, 일반적으로 약 0.01 중량% 내지 100 중량%, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 20 중량% 이다.

본 발명의 조합 제제에서 첨가제 예컨대 담체 등의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하고, 제제의 총량에 대해, 일반적으로 약 1 중량% 내지 99.99 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 90 중량% 이다.

본 발명의 화합물 및 조합 약물이 개별적으로 제형화되는 경우, 동일한 함량을 채택할 수 있다.

상기 제제를 약학 제조 방법에서 통상적으로 사용되는 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

예를 들어, 본 발명의 화합물 및 조합 약물은 주사제 예컨대 분산제 (예, Tween 80 (Atlas Powder 제조, US), HCO 60 (Nikko Chemicals Co., Ltd. 제조), 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 덱스트린 등), 안정화제 (예, 아스코르브산, 나트륨 피로술파이트 등), 계면활성제 (예, Polysorbate 80, macrogol 등), 가용화제 (예, 글리세린, 에탄올 등), 버퍼 (예, 인산 및 이의 알칼리 금속 염, 시트르산 및 이의 알칼리 금속 염등), 등장화제 (예, 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 등), pH 조절제 (예, 염화수소산, 수산화나트륨 등), 방부제 (예, 에틸 p-옥시벤조에이트, 벤조산, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤질 알콜 등), 용해제 (예, 진한 글리세린, 메글루민 등), 용해 조제 (예, 프로필렌 글리콜, 수크로오스 등), 진정제 (예, 글루코오스, 벤질 알콜 등) 등과 함께 수성 주사제로서, 또는 이들을 식물성 오일 예컨대 올리브 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일 등 또는 용해 조제 예컨대 프로필렌 글리콜에 용해, 현탁 또는 유화시키고, 이들을 성형시킴으로써 유성 주사제로서 만들어질 수 있다.

경구 투여용 제제의 경우에서, 본 발명의 화합물 및 조합 약물은 부형제 (예, 락토오스, 수크로오스, 전분 등), 붕해제 (예, 전분, 탄산칼슘 등), 결합제 (예, 전분, 아라비아 검 (arabic gum), 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스 등), 윤활제 (예, 탈크, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 6000 등) 등을, 본 발명의 화합물 또는 조합 약물에, 그 자체로 공지된 방법에 따라 첨가하고, 혼합물을 압축 및 성형시키고, 그 다음 만일 원한다면, 맛, 장용 특성 또는 지연 방출의 마스킹 목적을 위해 그 자체로 공지된 방법으로 성형 제품을 코팅시킴으로써 경구 투여용 제제로서 만들어질 수 있다. 필름 형성제는, 예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌 글리콜, Tween 80, Pluronic F68, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, Eudragit (메타크릴산/아크릴산 공중합체, Rohm, DE 제조), 안료 (예, 산화철 레드, 이산화티탄 등) 등을 포함한다. 경구 투여용 제제는 속성(rapid) 방출 제제 또는 지연 방출 제제일 수 있다.

예를 들어, 좌제의 경우, 본 발명의 화합물 및 조합 약물은 그 자체로 공지된 방법에 따라 유성 또는 수성 고체, 반고체 또는 액체 좌제로 만들어질 수 있다. 상기 언급된 조성물에서 사용되는 유성 물질은, 예를 들어, 고급 지방산의 글리세리드 [예, 카카오 버터, 위텝솔TM (Witepsols) (Dynamite Nobel, DE 제조) 등], 중급 지방산 [예, 미글리올스 (Miglyols) (Dynamite Nobel, DE 제조) 등], 또는 식물성 오일 (예, 참깨 오일, 대두 오일, 면화씨 오일 등) 등을 포함한다. 더욱이, 수성 염기는, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함하고, 수성 겔 염기는, 예를 들어, 천연 검, 셀룰로오스 유도체, 비닐 중합체, 아크릴산 중합체 등을 포함한다.

상기 언급된 지연 방출제는 지연 방출 마이크로캡슐 등을 포함한다.

지연 방출 마이크로캡슐을 수득하기 위해, 그 자체로 공지된 방법을 채택할 수 있다. 예를 들어, 하기 [2] 에 나타난 지연 방출형 제제로 성형시키는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 바람직하게는 경구 투여용 제제 예컨대 고체 제제 (예, 분말, 과립, 정제, 캡슐 등) 등으로 성형되거나, 직장 투여 제제 예컨대 좌제로 성형된다. 특히, 경구 투여 제제가 바람직하다.

조합 약물은 약물의 종류에 따라 상기 언급된 약물로 만들어질 수 있다.

하기에서, [1] 본 발명의 화합물 또는 이의 조합 약물 및 제제의 주사제, [2] 본 발명의 화합물 또는 이의 조합 약물 및 제제의 속성 방출 제제 또는 지연 방출 제제 및 [3] 본 발명의 화합물 또는 이의 조합 약물 또는 제제의 설하 정제, 볼 또는 구강내 신속 응집제를 구체적으로 나타낼 것이다.

[1] 주사제 및 이의 제제

본 발명의 화합물 또는 이의 조합 약물을 물에 용해시킴으로써 주사제를 제조하는 것이 바람직하다. 상기 주사제는 벤조에이트 및/또는 살리실레이트를 함유시킬 수 있다.

주사제는 본 발명의 화합물 또는 조합 약물, 및 만일 원한다면, 벤조에이트 및/또는 살리실레이트를 물에 용해시킴으로써 수득된다.

상기 언급된 벤조산 및 살리실산의 염은, 예를 들어, 알칼리 금속 예컨대 나트륨, 칼륨 등의 염, 알칼리 토금속 예컨대 칼슘, 마그네슘 등의 염, 암모늄 염, 메글루민 염, 유기산 염 예컨대 트로메타몰 등을 포함한다.

주사제에서 본 발명의 화합물 또는 조합 약물의 농도는 0.5 w/v% 내지 50 w/v%, 바람직하게는 약 3 w/v% 내지 약 20 w/v% 이다. 벤조산의 염 및/또는 살리실산의 염의 농도는 0.5 w/v% 내지 50 w/v%, 바람직하게는 3 w/v% 내지 20 w/v% 이다.

주사제에서 사용되는 종래 첨가제를 본 발명의 제제에서 적당히 첨가할 수 있다. 첨가제의 예는 안정화제 (예, 아스코르브산, 나트륨 피로술파이트 등), 계면활성제 (예, Polysorbate 80, macrogol 등), 가용화제 (예, 글리세린, 에탄올 등), 버퍼 (예, 인산 및 이의 알칼리 금속 염, 시트르산 및 이의 알칼리 금속 염 등), 등장화제 (예, 염화나트륨, 염화칼륨 등), 분산제 (예, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 덱스트린), pH 조절제 (예, 염화수소산, 수산화나트륨 등), 방부제 (예, 에틸 p-옥시벤조에이트, 벤조산 등), 용해제 (예, 진한 글리세린, 메글루민 등), 용해 조제 (예, 프로필렌 글리콜, 수크로오스 등), 진정제 (예, 글루코오스, 벤질 알콜 등) 등을 포함한다. 상기 첨가제를 주사제에서 일반적으로 사용되는 통상 분율로 블랜딩시킨다.

주사제의 pH 를 pH 조절제의 첨가로 2 내지 12, 바람직하게는 2.5 내지 8.0 로 조절하는 것이 유리하다.

주사제는 본 발명의 화합물 또는 조합 약물 및 만일 원한다면, 벤조산의 염 및/또는 살리실산의 염, 그리고 만일 원한다면 상기 언급된 첨가제를 물에 용해시킴으로써 수득된다. 이들을 임의 순서대로 용해시킬 수 있고, 주사제의 종래 방법에서와 같이 동일한 방식으로 적당히 용해시킬 수 있다.

주사제용 수용액을 유리하게는 가열시킬 수 있고, 대안적으로, 예를 들어, 여과 살균, 고압 가열 살균 등을 통상 주사제용과 동일한 방식으로 수행하여, 주사제를 제공할 수 있다.

주사제용 수용액을 100 ℃ 내지 121 ℃ 에서 5 분 내지 30 분 동안 고압 가열 살균처리시키는 것이 유리할 수 있다.

더욱이, 용액의 항균성을 부여한 제제를 제조할 수 있어서 다중 횟수로 분할 및 투여되는 제제로서 사용할 수 있다.

[2] 지연 방출 제제 또는 속성 방출 제제, 및 이의 제제

본 발명의 화합물 또는 조합 약물을 함유하는 코어를 필름 형성제 예컨대 수 불용성 물질, 팽윤성 중합체 등으로 만일 원한다면 코팅시킴으로써 수득되는 지연 방출 제제가 바람직하다. 예를 들어, 경구 1일 1회 투여용 지연 방출 제제가 바람직하다.

필름 형성제에서 사용되는 수 불용성 물질은, 예를 들어, 셀룰로오스 에테르 예컨대 에틸 셀룰로오스, 부틸 셀룰로오스 등; 셀룰로오스 에스테르 예컨대 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 등; 폴리비닐 에스테르 예컨대 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 부티레이트 등; 아크릴산 중합체 예컨대 아크릴산/메타크릴산 공중합체, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트/신나모에틸메타크릴레이트/아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 메타크릴산 알킬 아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리메타크릴 아미드, 아미노 알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 특히 Eudragit (Rohm Pharma 제조) 예컨대 Eudragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (에틸 아크릴레이트/메틸 메타크릴레이트/트리메틸 클로라이드 메타크릴레이트/암모늄 에틸의 공중합체), Eudragit NE-30D (메틸 메타크릴레이트/에틸 아크릴레이트의 공중합체) 등, 수소화 오일 예컨대 경화 캐스터 오일 (예, 루브리(Lubri) 왁스 (Freund Corporation) 등) 등; 왁스 예컨대 카르나우바 왁스, 지방산 글리세린 에스테르, 파라핀 등; 폴리글리세린 지방산 에스테르 등을 포함한다.

팽윤성 중합체는 바람직하게는 산성 해리기 및 pH 의존형 팽윤성을 갖는 중합체, 및 위와 같은 부위에서 거의 팽윤하지 않고 중성 부위 예컨대 소장 또는 대장에서 팽윤하는 산성 해리기를 갖는 중합체이다.

산성 해리기 및 pH 의존형 팽윤성을 갖는 중합체는, 예를 들어, 가교형 폴리아크릴성 중합체 예컨대 Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 등, 폴리카르보필(polycarbophil), 칼슘 폴리카르보필 (모두 BF Goodrich. 제조), Hibiswako 103, 104, 105, 304 (모두 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 제조) 등을 포함한다.

지연 방출 제제에서 사용되는 필름 형성제는 친수성 물질을 추가로 함유할 수 있다.

친수성 물질은, 예를 들어, 황산기를 임의로 갖는 폴리사카라이드 예컨대 플루란, 덱스트린, 아르긴산 알칼리 금속 염 등; 히드록시알킬기 또는 카르복시알킬기를 갖는 폴리사카라이드 예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 등; 메틸 셀룰로오스; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알콜; 폴리에틸렌 글리콜; 등을 포함한다.

지연 방출 제제의 필름 형성제에서 수 불용성 물질의 함량은 약 30% (w/w) 내지 약 90% (w/w), 바람직하게는 약 35% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 더욱 바람직하게는 약 40% (w/w) 내지 약 75% (w/w) 이다. 팽윤성 중합체의 함량은 약 3% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 바람직하게는 약 3% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 이다. 필름 형성제는 추가로 친수성 물질을 함유할 수 있고, 이 경우, 필름 형성제에서 친수성 물질의 함량은 약 50% (w/w) 이하, 바람직하게는 약 5% (w/w) 내지 약 40% (w/w), 더욱 바람직하게는 약 5% (w/w) 내지 약 35% (w/w) 이다. 상기 % (w/w) 는 필름 형성제 액체로부터 용매 (예, 물, 저급 알콜 예컨대 메탄올, 에탄올 등) 를 제거시킴으로써 수득되는 필름 형성제 조성물에 대한 중량% 를 나타낸다.

하기 예시된 약물을 함유하는 코어를 제조하고, 그 다음, 생성 코어를 수 불용성 물질, 팽윤성 중합체 등의 가열 및 용해 또는 이것의 용매내 용해 또는 분산으로 제조되는 필름 형성제 액체로 코팅시킴으로써 지연 방출 제제를 제조한다.

I. 약물을 함유하는 코어의 제조

필름 형성제로 코팅되는 약물을 함유하는 코어의 형태 (이후, 때때로 단순히 코어로서 참조됨) 는 특별히 제한되지 않고, 바람직하게는, 코어는 입자 예컨대 과립 또는 미립자로 형성된다.

코어가 과립 또는 미립자로 구성되는 경우, 이의 평균 입자 크기는 바람직하게는 약 150 내지 약 2,000 ㎛, 추가로 바람직하게는, 약 500 ㎛ 내지 약 1,400 ㎛이다.

코어의 제조는 통상의 제조로 수행될 수 있다. 예를 들어, 적당한 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 안정화제 등과 약물을 혼합시키고, 혼합물을 습윤 압출 과립화 방법 또는 유동층 과립화 방법 등으로 함으로써 코어를 제조할 수 있다.

코어내 약물의 함량은 약 0.5% (w/w) 내지 약 95% (w/w), 바람직하게는 약 5.0% (w/w) 내지 약 80% (w/w), 추가로 바람직하게는 약 30% (w/w) 내지 약 70% (w/w) 이다.

코어에 함유된 부형제는, 예를 들어, 사카라이드 예컨대 수크로오스, 락토오스, 만니콜, 클루코오스 등, 전분, 결정성 셀룰로오스, 인산칼슘, 옥수수 전분 등을 포함한다. 이들 중에서, 결정성 셀룰로오스, 옥수수 전분이 바람직하다.

결합제는, 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, Pluronic F68, 아라비아 검, 젤라틴, 전분 등을 포함한다. 붕괴제는, 예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘 (ECG505), 크로스카르멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol), 가교성 폴리비닐 피롤리돈 (크로스포비돈), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC) 등을 포함한다. 이들 중에서, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스가 바람직하다. 윤활제 또는 응집 억제제는, 예를 들어, 탈크, 스테아르산마그네슘 및 이의 무기 염을 포함한다. 윤활제는 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 안정화제는 산 예컨대 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산 등을 포함한다.

상기 언급된 것 이외에, 코어는 또한, 예를 들어, 약물 또는 약물과 부형제, 윤활제 등과의 혼합물을 코어의 코어인 불활성 담체 입자 상에 분할식으로 첨가하면서 적당한 용매 예컨대 물, 저급 알콜 (예, 메탄올, 에탄올 등) 에 용해된 결합제를 분무시키는 롤링 과립화 방법, 팬 코팅 방법, 유동층 코팅 방법 또는 용융 과립화 방법으로 제조될 수 있다. 불활성 담체 입자는, 예를 들어, 수크로오스, 락토오스, 전분, 결정성 셀룰로오스 또는 왁스로 만들어진 것을 포함하고, 이의 평균 입자 크기는 바람직하게는 약 100 ㎛ 내지 약 1,500 ㎛ 이다.

코어에 함유된 약물을 필름 형성제로부터 분리시키기 위해, 코어의 표면을 보호제로 코팅시킬 수 있다. 보호제는, 예를 들어, 상기 언급된 친수성 물질, 수 불용성 물질 등을 포함한다. 보호제는, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시알킬기 또는 카르복시알킬기를 갖는 폴리사카라이드, 더욱 바람직하게는, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. 보호제는 안정화제 예컨대 산 예컨대 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산 등, 및 윤활제 예컨대 탈크 등을 포함할 수 있다. 보호제를 사용하는 경우, 코팅량은, 코어에 대해, 약 1% (w/w) 내지 약 15% (w/w), 바람직하게는 약 1% (w/w) 내지 약 10% (w/w), 추가로 바람직하게는 약 2% (w/w) 내지 약 8% (w/w) 이다.

보호제의 코팅은 일반적인 코팅 방법으로 실시될 수 있고, 구체적으로, 유동층 코팅 방법, 팬 코팅 방법 등으로 보호제를 분무시킴으로써 코팅을 실시할 수 있다.

II. 필름 형성제를 이용한 코어의 코팅

상기 언급된 단계 I 에서 수득된 코어를, 상기 언급된 수 불용성 물질 및 pH 의존형 팽윤성 중합체, 및 친수성 물질의 가열 및 용해, 또는 용매내 이들의 용해 또는 분산으로 수득되는 필름 형성제 액체로 코팅시켜, 지연 방출 제제를 제공한다.

필름 형성제 액체를 이용한 코어의 코팅 방법은, 예를 들어, 분무 코팅 방법 등을 포함한다.

필름 형성제 액체에서 수 불용성 물질, 팽윤성 중합체 및 친수성 물질의 조성비를 적당히 선택하여 코팅된 필름내 상기 성분들의 함량이 각각 상기 언급된 함량이도록 한다.

필름 형성제의 코팅량은, 코어 (보호제의 코팅량 배제) 에 대해, 약 1% (w/w) 내지 약 90% (w/w), 바람직하게는 약 5% (w/w) 내지 약 50% (w/w), 추가로 바람직하게는 약 5% (w/w) 내지 35% (w/w) 이다.

필름 형성제 액체내 용매는 물 또는 유기 용매를, 단독으로 또는 이의 혼합물로 포함한다. 혼합물로 사용의 경우, 물 대 유기 용매의 혼합비 (물/유기 용매: 중량비) 는 1 내지 100% 이고, 바람직하게는 % 내지 약 30% 의 범위에서 다양할 수 있다. 유기 용매는 수 불용성 물질을 용해시키는 한 특별히 제한되지 않고, 예를 들어, 저급 알콜 예컨대 메틸 알콜, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, n-부틸 알콜 등, 저급 알카논 예컨대 아세톤 등, 아세토니트릴, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 등을 포함한다. 이들 중에서, 저급 알콜이 바람직하고, 에틸 알콜 및 이소프로필 알콜이 특히 바람직하다. 물, 그리고 물과 유기 용매의 혼합물이 바람직하게는 필름 형성제용 용매로서 사용된다. 상기 경우, 만일 필요하면, 산 예컨대 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산 등을 필름 형성제 액체를 안정화시키기 위해 필름 형성제 액체에 또한 첨가시킬 수 있다.

분무 코팅에 의한 코팅 작업은 일반적인 코팅 작업으로 수행될 수 있고, 구체적으로, 예를 들어, 유동층 코팅 방법, 팬 코팅 방법 등에 의해 코어 상에 필름 형성제 액체를 분무 코팅시킴으로써 수행될 수 있다. 상기 경우, 만일 필요하면, 탈크, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 경량성 무수 규산 등을 또한 윤활제로서 첨가할 수 있고, 글리세린 지방 에스테르, 수소화 캐스터 오일, 트리에틸 시트레이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜 등을 또한 가소제로서 첨가할 수 있다.

필름 형성제로 코팅 후, 만일 필요하면, 대전방지제 예컨대 탈크 등을 혼합할 수 있다.

속성 방출 제제는 액체 (용액, 현탁액, 유화액 등) 또는 고체 (입자, 환제, 정제 등) 일 수 있다. 경구제 또는 비경구제 예컨대 주사제 등, 그리고 바람직하게는 경구제일 수 있다.

속성 방출 제제는, 일반적으로, 활성 성분 약물 이외에, 또한 제형화 분야에서 종래 사용되는 담체, 첨가제 및 부형제 (이후, 때때로 부형제로서 약술됨) 를 함유할 수 있다. 사용된 제제 부형제는 제제 부형제로서 통상적으로 사용되는 한 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 고체 경구 제제용 부형제는 락토오스, 전분, 옥수수 전분, 결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101, Asahi Kasei Corporation 제조 등), 분말 당, 과립화 당, 만니톨, 경량성 무수 규산, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, L-시스테인 (cysteine) 등, 바람직하게는, 옥수수 전분 및 만니톨 등을 포함한다. 상기 부형제를 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용할 수 있다. 부형제의 함량은, 속성 방출 제제의 총량에 대해, 예를 들어, 약 4.5 w/w% 내지 약 99.4 w/w%, 바람직하게는 약 20 w/w% 내지 약 98.5 w/w%, 추가로 바람직하게는 약 30 w/w% 내지 약 97 w/w% 이다.

속성 방출 제제에서 약물의 함량은 속성 방출 제제의 총량에 대해 약 0.5% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 60% 범위에서 적절히 선택될 수 있다.

속성 방출 제제가 고체 경구 제제인 경우, 일반적으로 상기 언급된 성분 이외에 붕해제를 함유한다. 붕해제는, 예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘 (ECG-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD. 제조), 크로스카르멜로스 나트륨 (예를 들어, acjizol, Asahi Kasei Corporation 제조), 크로스포비돈 (예를 들어, colidone CL, BASF 제조), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 제조), 카르복시메틸전분 (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd. 제조), 카르복시메틸전분 나트륨 (Exprotab, Kimura Sangyo 제조), 부분적 α-전분 (PCS, Asahi Kasei Corporation 제조) 등을 포함하고, 예를 들어, 물과 접촉시켜 물을 흡수하고, 팽윤시키거나, 또는 코어를 구성하는 유효 구성성분과 부형제 사이의 채널을 만듬으로써 과립을 붕해시키는 것을 포함한다. 상기 붕해제를 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로 사용할 수 있다. 사용된 붕해제의 양은 사용된 약물의 종류 및 블랜딩 양, 방출 특성용 제형화 디자인 등에 따라, 속성 방출 제제의 총량에 대해, 예를 들어, 약 0.05 w/w% 내지 약 30 w/w%, 바람직하게는 약 0.5 w/w% 내지 약 15 w/w% 로부터 적절히 선택된다.

속성 방출 제제가 고체 경구 제제인 경우, 만일 원한다면, 상기 언급된 조성물 이외에 고체 제제에서 종래 첨가제를 추가로 함유할 수 있다. 상기 첨가제는, 예를 들어, 결합제 (예, 수크로오스, 젤라틴, 아라비아 검 분말, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 카르복실메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 플루란, 덱스트린 등), 윤활제 (예, 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 경량성 무수 규산 (예를 들어, aerosil (Nippon Aerosil)), 계면활성제 (예, 음이온성 계면활성제 예컨대 나트륨 알킬술페이트 등, 비이온성 계면활성제 예컨대 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체 등), 착색제 (예, 타르 착색물, 카라멜, 산화철 레드, 산화티탄, 리보플라빈(riboflavins)), 만일 필요하면, 교정약 (예, 감미제, 방향제 등), 흡수제, 방부제, 습윤제, 대전방지제 등을 포함한다. 추가로, 안정화제 예컨대 유기 산 예컨대 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산 등을 또한 첨가할 수 있다.

상기 언급된 결합제는 바람직하게는 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리비닐피롤리돈 등을 포함한다.

속성 방출 제제는 상기 언급된 성분들을 혼합하고, 만일 필요하면, 추가로 혼합물을 혼련시키고, 이것을 제제의 통상 제조 기술에 근거하여 이것을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 언급된 혼합은 일반적으로 사용되는 방법, 예를 들어, 혼합, 혼련 등으로 수행된다. 구체적으로, 속성 방출 제제는, 예를 들어, 입자로 형성되는 경우, 속성 방출 제제의 코어 제제의 상

기 제조 방법에서와 동일한 수단에 따라, 수직 과립화기, 일반 혼련기 (Hata Iron Works Co., Ltd. 제조), 유동층 과립화기 FD-5S (Powrex Corporation 제조) 등을 이용하여 성분을 혼합시키고, 그 다음, 혼합물을 습윤 압출 과립화 방법, 유동층 과립화 방법 등으로 함으로써 제조될 수 있다.

상기 수득된 신속 방출 제제 및 지연 방출 제제는 통상의 방법으로 그 자체로 제품으로 만들어지거나 일반적인 방법에 의해 개별적으로 제제 부형제 등과 적절히 함께 제품으로 만들어질 수 있고, 그 다음, 임의 투여 간격에서 동시에 또는 조합으로 투여될 수 있거나, 또는 이들이 그 자체로 하나의 경구 제제 (예, 과립, 미립자, 정제, 캡슐 등) 로 만들어지거나 제제 부형제 등과 함께 하나의 경구 제제로 만들어질 수 있다. 이들이 과립 또는 미립자로 만들어지고, 경구 투여용 제제로서 사용되도록 동일 캡슐에 충전되는 것이 또한 허용될 수 있다.

[3] 설하, 볼 또는 구강내 신속 붕해제 및 이의 제제

설하, 볼 또는 구강내 신속 붕해제는 고체 제제 예컨대 정제 등일 수 있거나, 구강 점막 패치 (필름) 일 수 있다.

설하, 볼 또는 구강내 신속 붕해제는 바람직하게는 본 발명의 화합물 또는 조합 약물 및 부형제를 함유하는 제제이다. 또한 보조제 예컨대 윤활제, 등장화제, 친수성 담체, 수 분산성 중합체, 안정화제 등을 함유할 수 있다. 더욱이, 용이한 흡착 및 증가된 생이용성을 위해, β-시클로덱스트린 또는 β-시클로덱스트린 유도체 (예, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 등) 등을 또한 함유할 수 있다.

상기 언급된 부형제는 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 결정성 셀룰로오스, 경량성 무수 규산 등을 포함한다. 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 탈크, 콜로이드성 실리카 등, 특히 바람직하게는, 스테아르산마그네슘 및 콜로이드성 실리카를 포함한다. 등장화제는 염화나트륨, 글루코오스, 푸룩토오스, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 사카로오스, 글리세린, 우레아 등, 특히 바람직하게는, 만니톨을 포함한다. 친수성 담체는 팽윤성 친수성 담체 예컨대 결정성 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 가교성 폴리비닐피롤리돈, 경량성 무수 규산, 규산, 인산이칼슘, 탄산칼슘 등, 특히 바람직하게는, 결정성 셀룰로오스 (예, 미세 결정성 셀룰로오스 등) 를 포함한다. 수 분산성 중합체는 검 (예, 검 트라가칸트, 아카시아 검, 시아모포시스(cyamoposis) 검), 알기네이트 (예, 알긴산나트륨), 셀룰로오스 유도체 (예, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 젤라틴, 수용성 전분, 폴리아크릴산 (예, 카르보머), 폴리메타크릴산, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리카르보필(polycarbophil), 아스코르베이트, 팔미테이트 등, 바람직하게는, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 알기네이트, 젤라틴, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 등, 특히 바람직하게는, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함한다. 안정화제는 시스테인, 티오소르비톨, 타르타르산, 시트르산, 탄산나트륨, 아스코르브산, 글리신, 아황산나트륨 등, 특히 바람직하게는, 시트르산 및 아스코르브산을 포함한다.

설하, 볼 또는 구강내 신속 붕해제는 그 자체로 공지된 방법에 의해 본 발명의 화합물 또는 조합 약물 및 부형제의 혼합으로 제조될 수 있다. 더욱이, 만일 원한다면, 보조제 예컨대 윤활제, 등장화제, 친수성 담체, 수 분산성 중합체, 안정화제, 착색제, 감미제, 방부제 등을 혼합할 수 있다. 설하, 볼 또는 구강내 신속 붕해제는 상기 언급된 성분들을 동시에 또는 시간 간격으로 혼합시키고, 그 다음 혼합물을 가압 하에 정제 제조 과정을 함으로써 수득된다. 적당한 경도를 수득하기 위해, 용매 예컨대 물, 알콜 등을 만일 원한다면 정제 제조 공정 전 및 후에 이용함으로써 재료를 보습화하고, 성형 후, 재료를 건조시켜, 생성물을 수득하는 것이 또한 허용될 수 있다.

점막 패치 (필름) 로 성형의 경우, 본 발명의 화합물 또는 조합 약물 및 상기 언급된 수 분산성 중합체 (바람직하게는, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 부형제 등을 용매 예컨대 물 등에 용해시키고, 생성 용액을 주조시켜 필름을 제공한다. 더욱이, 첨가제 예컨대 가소제, 안정화제, 산화방지제, 방부제, 착색제, 버퍼, 감미제 등을 또한 첨가할 수 있다. 적당한 탄성을 필름에 부여하기 위해, 글리콜 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 등을 함유시킬 수 있거나, 또는 구강내 점막 라이닝에 대한 필름의 접착력을 강화시키기 위해, 생접착성 중합체 (예, 폴리카르보필, 카르보폴) 를 또한 함유할 수 있다. 주조의 경우, 용액을 비접착성 표면에 붓고, 적용 도구 예컨대 닥터 블레이드 등에 의해 균일한 두께 (바람직하게는, 약 10 μ내지 약 1,000 μ) 로 확산시키고, 그 다음, 용액을 건조시켜 필름을 형성한다. 형성된 필름을 실온에서 또는 가열 하에 건조시키고, 제공된 면적으로 절단하는 것이 유리할 수 있다.

구강내 신속 붕해 제제는 바람직하게는 본 발명의 화합물 또는 조합 약물, 그리고 본 발명의 화합물 또는 조합 약물에 불활성인 수용성 또는 수확산성 담체를 포함하는 네트워크 체(body)로 구성된 고체 신속 확산 제제이다. 상기 네트워크 체는 본 발명의 화합물 및 조합 약물을 적당한 용매에 용해시킴으로써 제조되는 용액으로 구성되는 고체 조성물로부터 용매를 승화시킴으로써 수득된다.

구강내 신속 붕해제의 조성물은 바람직하게는 매트릭스 형성제 및 2차 성분을 본 발명의 화합물 또는 조합 약물 이외에 함유한다.

매트릭스 형성제는 동물성 단백질 또는 식물성 단백질 예컨대 젤라틴, 덱스트린, 대두, 밀 및 차전자씨(psyllium seed) 단백질 등; 고무 물질 예컨대 아라비아 검, 구아 검(guar gum), 아가(agar), 크산탄 검(xanthane gum) 등; 폴리사카라이드; 알긴산; 카르복시메틸 셀룰로오스; 카라기난; 덱스트란; 펙틴; 합성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈 등; 젤라틴-아라비아 검 착물로부터 유래된 물질 등을 포함한다. 더욱이, 사카라이드 예컨대 만니톨, 덱스트로오스, 락토오스, 갈락토오스, 트레할로오스(trehalose) 등; 시클릭 사카라이드 예컨대 시클로덱스트린 등; 무기 염 예컨대 인산나트륨, 염화나트륨 및 규산알루미늄 등; 탄소수 2 내지 12 의 아미노산 예컨대 글리신, L-알라닌, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-히드록시프롤린, L-이소류신, L-류신, L-페닐알라닌 등을 포함한다.

1종 이상의 매트릭스 형성제(들)은 고체화 전에 용액 또는 현탁액에 도입될 수 있다. 상기 매트릭스 형성제는 계면활성제 이외에 존재할 수 있거나, 계면활성제를 배제하고 존재할 수 있다. 매트릭스 형성제는 용액 또는 현탁액에서 확산되는 본 발명의 화합물 또는 조합 약물을, 매트릭스의 형성 이외에, 유지하는데 일조할 수 있다.

조성물은 2차 성분 예컨대 보존제, 산화방지제, 계면활성제, 증점제, 착색제, pH 조절제, 방향제, 감미제, 식품 맛 마스킹제 등을 함유할 수 있다. 착색제는 레드, 블랙 및 옐로우 산화철, 및 FD & C 염료 예컨대 FD & C Blue 2, FD & C Red 40 (Elis and Eberald 제조) 등을 포함한다. 적당한 방향제의 예는 민트, 나무딸기, 감초, 오렌지, 레몬, 포도 과일, 카라멜, 바닐라, 체리, 포도향 및 이들의 조합물을 포함한다. 적당한 pH 조절제의 예는 시트르산, 타르타르산, 인산, 염화수소산 및 말레산을 포함한다. 적당한 감미제의 예는 아스파르탐, 아세술팜(acesulfame) K 및 타우마틴(thaumatine) 등을 포함한다. 적당한 식품 맛 마스킹제의 예는 중탄산나트륨, 이온 교환 수지, 시클로덱스트린-포함 화합물, 흡수 물질 및 마이크로캡슐화 아포모르핀(apomorphine)을 포함한다.

제제는 본 발명의 화합물 또는 조합 약물을 일반적으로 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량% 의 양으로 함유하고, 바람직하게는 약 1 분 내지 약 60 분, 바람직하게는 약 1 분 내지 15 분, 더욱 바람직하게는 약 2 분 내지 약 5 분의 시간 범위 내에 본 발명의 화합물 또는 조합 약물을 (물에) 90% 이상을 용해시킬 수 있는 제제 (예컨대 상기 언급된 설하제, 볼 등), 및 1 초 내지 60 초, 바람직하게는 1 내지 30 초, 추가로 바람직하게는 1 내지 10 초의 범위 내에 구강 동공에서 배치된 후 붕해되는 구강내 신속 붕해 제제이다.

전체 제제에서 상기 언급된 부형제의 함량은 약 10 중량% 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 30 중량% 내지 약 90 중량% 이다. 전체 제제에서 β-시클로덱스트린 또는 β-시클로덱스트린 유도체의 함량은 0 내지 약 30 중량% 이다. 전체 제제에서 윤활제의 함량은 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 이다. 전체 제제에서 등장화제의 함량은 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 70 중량% 이다. 전체 제제에서 친수성 담체제의 함량은 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 30 중량% 이다. 전체 제제에서 수분산성 중합체의 함량은 약 0.1 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 25 중량% 이다. 전체 제제에서 안정화제의 함량은 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 이다. 상기 언급된 제제는 추가로 첨가제 예컨대 착색제, 감미제, 방부제 등을 만일 필요하면 함유할 수 있다.

본 발명의 조합 제제의 투여량은 본 발명의 화합물 (I) 의 종류, 연령, 체중, 증상, 약물 형태, 투여 방법, 투여 기간 등에 따라 상이하며, 예를 들어, 전립선 암 환자 (성인, 체중: 약 60 kg) 에 대해, 조합 제제를, 약 0.01 내지 약 1,000 mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 100 mg/kg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 mg/kg/일, 특히 약 0.1 내지 약 50 mg/kg/일, 구체적으로 약 1.5 내지 약 30 mg/kg/일의 투여량으로, 본 발명의 화합물 또는 조합 약물 면에서, 개별적으로, 1일 1회 또는 수회를 개별 분량으로 정맥내 투여한다. 물론, 상기 기재된 바의 투여량은 다양한 증상에 따라 변하기 때문에, 상기 언급된 투여량보다 적은 양을 투여하는 것이 때때로 충분할 수 있으며, 추가로, 이보다 많은 양을 투여하는 것이 때때로 필요할 수 있다.

조합 약물의 양은 부작용이 문제가 되지 않는 한 임의 값으로 설정할 수 있다. 조합 약물 면의 일일 투여량은 징후의 심각성, 연령, 성별, 체중, 대상체의 심각성 차이, 투여 시간 및 간격, 특성, 처방, 및 약학 제제의 종류, 유효 구성성분의 종류 등에 따라 상이하고, 특별히 제한되지 않고; 예를 들어, 경구 투여의 경우, 약물의 투여량은, 포유류 체중 1 kg 당, 일반적으로 약 0.001 mg 내지 2,000 mg, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 500 mg, 추가로 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 100 mg 이며, 이는 일반적으로 1일 1회 내지 4회 개별 분량으로 투여된다.

조합 제제의 투여에서, 비록 이들이 동시에 투여할 수 있어도, 본 발명의 화합물을 조합 약물의 투여 후에 투여할 수 있거나 또는 조합 약물을 본 발명의 화합물의 투여 후에 투여할 수 있다. 시간 간격으로 투여되는 경우, 간격은 유효 구성성분, 약물 형태 및 투여 방법에 따라 상이하다. 예를 들어, 조합 약물을 먼저 투여하는 경우, 본 발명의 화합물은 1 분 내지 3 일, 바람직하게는 10 분 내지 1 일, 더욱 바람직하게는 15 분 내지 1 시간의 시간 범위 내에 조합 약물의 투여 후에 투여된다. 본 발명의 화합물을 먼저 투여하는 경우, 조합 약물은 1 분 내지 1 일, 바람직하게는 10 분 내지 6 시간, 더욱 바람직하게는 15 분 내지 1 시간의 시간 범위 내에 본 발명의 화합물의 투여 후에 투여된다.

바람직한 투여 방법에서, 예를 들어, 경구 투여 제제로 제형화된 조합 약물을 약 0.001 mg/kg 내지 200 mg/kg 의 일일 투여량으로 경구 투여하고, 15 분 후, 경구 투여 제제로 제형화된 본 발명의 화합물을 약 0.005 mg/kg 내지 100 mg/kg 의 일일 투여량으로 경구 투여한다.

또한, 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 약물을 비약물 요법 예컨대 (1) 수술, (2) 안지오텐신(angiotensin) II 등을 이용하는 고혈압성 화학요법, (3) 유전자 요법, (4) 열요법, (5) 냉동요법, (6) 레이저 뜸요법, (7) 방사선요법 등과 조합할 수 있다.

예를 들어, 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제는, 수술 전후 등, 또는 상기 요법의 2 또는 3 개를 포함하는 조합 치료가 사용되는 경우, 내성 발현의 억제, 무질병 생존율을 확장, 암 전이 또는 재발 억제, 연장 생존율 등의 효과를 나타낸다.

또한, 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제로의 치료는 보조 요법과 조합될 수 있다 [예, (i) 다양한 감염성 질병의 조합된 발현에 대한 항생제 투여 (예, β-락탐 예컨대 판스포린 등, 마크로리드(macrolide) 예컨대 클라리트로마이신(clarithromycin) 등), (ii) 영양실조의 개선을 위한 정맥내 영양수액, 아미노산 제제 및 일반 비타민 제제의 투여, (iii) 통증 완화용 모르핀 투여, (iv) 역 반응 예컨대 구역질, 구토, 식욕부진, 설사, 백혈구감소, 혈소판감소, 헤모글로빈 농도 감소, 모발 손실, 간장병, 신장병, DIC, 열병 등을 가라앉히는 약물의 투여, (v) 암에서 다발성 약물 내성의 억제용 약물의 투여 등].

상기 목적용 약물로서, 예를 들어, "진토제" 는 구체적으로 5-HT3 길항제 예컨대 온단세트론(ondansetron), 트로피세트론(tropisetron) 히드로클로라이드, 아자세트론(azasetron), 라모세트론(ramosetron), 그라니세트론(granisetron), 도라세트론메실레이트(dorasetronmesilate) 및 팔로노세트론(palonosetron); NK1 수용체 길항제 예컨대 센디드(sendide), CP-99994, CP-100263, CP-122721-1, CP-96345, FK224, RPR100893, NKP608 및 아프레피탄트(aprepitant) (EMEND (상품명)); 위장관 운동성 촉진제 예컨대 5-HT_4 길항제 예컨대 돔페리돈(domperidone), 모사프리드(mosapride) 및 메토클로프라미드(metoclopramide); 위장관 운동성 조절제 예컨대 트리메부틴(trimebutine); 페노티아진 약물 예컨대 프로클로르페라진(prochlorperazine) 말레에이트, 프로메타진(promethazine) 및 트리에틸페라진; 항불

안제(anxiolytics) 예컨대 할로페리돌(haloperidole), 페놀 프탈레이트 클로르프로마진(chlorpromazine), 디아제팜(diazepam) 및 드로페리돌(droperidole); 스테로이드 예컨대 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 베타메타손(betamethasone), 트리암시놀론(triamcinolone) 등; 기타 약물 예컨대 디메틸수산, 디펜히드라민, 히오스신, 히오스신 브로마이드, 테트라벤아진 등을 포함한다.

바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제는 경구(지연 방출 제제 포함), 정맥내(거환(boluses), 주입액 및 클라트레이트(clathrate) 포함), 피하 및 근육내(거환, 주입액 및 지연 방출 제제 포함), 피부내, 종양내 또는 중심으로 상기 기재된 치료의 수행 전후에 투여한다.

수술 등 전에 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제의 투여 기간으로서, 예를 들어, 1 회 약 30 분 내지 24 시간 수술 등 전에, 또는 1 내지 3 사이클로 약 3 개월 내지 6 개월 수술 등 전에 투여할 수 있다. 상기 방식에서, 수술 등을 용이하게 수행할 수 있는 것은, 예를 들어, 암 조직이 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제의 수술 등 전에 투여에 의해 감소되기 때문이다.

본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제의 수술 등 후에 투여 시간에 대해, 예를 들어, 수주 내지 3 개월의 단위로, 약 30 분 내지 24 시간 수술 등 후에 반복적으로 투여할 수 있다. 상기 방식에서, 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명의 조합 제제의 수술 등 후에 투여에 의해 수술 등의 효과를 증가시킬 수 있다.

본 발명자들은 안드로겐 수용체 작용제가 호르몬 내성 암의 성장을 억제시킨다는 것, 그리고 추가로 비스테로이드성 백본(backbone) 예컨대 본 발명의 화합물을 갖는 안드로겐 수용체 작용제가 호르몬 내성 암의 예방 및/또는 치료에 유용함을 의외로 발견하였다.

추가로 본 발명의 목적은 안드로겐 수용체 작용제의 투여를 포함하는 호르몬 내성 암의 예방 및/또는 치료 방법, 및 안드로겐 수용체 작용제를 포함하는 호르몬 내성 암의 예방제 및/또는 치료제를 제공하는 것이다.

안드로겐 수용체 작용제는 스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제 및 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제를 포함한다.

스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제는 내인성 안드로겐 예컨대 데히드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone), 테스토스테론, 디히드로테스토스테론(dihydrotestosterone) (DHT) 및 안드로스텐디온(androstendione), 합성 안드로겐(동화성 스테로이드) 예컨대 메스타놀론(mestanolone), 옥시메스테론(oxymesterone), 메탄드로스테놀론(methandrostenolone), 플루옥시메스테론(fluoxymesterone), 클로로테스토스테론(chlorotestosterone) 아세테이트, 메테놀론(methenolone) 아세테이트, 옥시메톨론(oxymetholone), 스타노졸롤(stanozolol), 푸라자볼(furazabol), 옥산드롤론(oxandrolone), 19-노르테스토스테론(nortestosterone), 노르에탄드롤론(norethandrolone) 및 에틸레스트레놀(ethylestrenol), 노르볼레톤(norbolethone) 등을 포함한다.

비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제는 LGD-2226 등을 본 발명의 화합물 (I) 이외에 포함한다.

안드로겐 수용체 작용제는 상기 언급된 화합물을, 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로, 특히 바람직하게는, 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제를 포함한다.

암은 전립선 암 등을 포함한다.

호르몬 내성 암은, 예를 들어, LHRH 유도체 내성 암 등, 바람직하게는, LHRH 유도체 내성 전립선 암, 더욱 바람직하게는, LHRH 작용제 내성 암, 추가로 바람직하게는, LHRH 작용제 내성 전립선 암을 포함한다.

본 발명에서, LHRH 유도체 및 LHRH 작용제는 상기 정의된 화합물과 같다.

안드로겐 수용체 작용제를 투여하는 것을 포함하는 호르몬 내성 암의 예방 및/또는 치료 방법은 하기를 포함한다:

(a) 유효량의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염 등을 호르몬 내성 전립선 암세포를 갖는 포유류에 투여하고,

(b) 유효량의 LHRH 유도체 또는 이의 염 등을 전립선 암세포를 갖는 포유류에 투여하고, 전립선 암세포가 호르몬 내성이 된 후, 유효량의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염을 투여하고,

(c) 유효량의 LHRH 유도체 또는 이의 염 및 유효량의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염의 조합물을 전립선 암세포를 갖는 포유류에 투여하고,

(d) 유효량의 LHRH 유도체 또는 이의 염 및 유효량의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염의 조합물을 전립선 암세포를 갖는 포유류에 투여하여 전립선 암을 감소시키고, 이후 수술 작업 또는 방사선요법을 수행하고,

(e) 1) 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염을 소정 기간 동안 호르몬 내성 전립선 암세포에 투여하고, 2) 그 다음 만일 암세포가 호르몬 내성이 되면, LHRH 유도체, 리아제(lyase) 억제제, 아로마타아제 억제제 및 항안드로겐으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물 또는 이의 염의 유효량을 투여하거나, 또는 만일 암세포가 호르몬 내성이 되면, 유효량의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염을 투여하고, 3) 만일 필요하면, 암치료의 목적이 달성될 때까지 2) 의 공정을 반복하고,

(f) 유효량의 1) 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염 및 2) LHRH 유도체, 리아제 억제제, 아로마타아제 억제제 및 항안드로겐으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물 또는 이의 염을 선택적으로 투여 (예, 3 개월 내지 5 년의 기간 동안) 등.

유효량의 LHRH 유도체, 리아제 억제제, 아로마타아제 억제제 또는 항안드로겐 또는 이의 염을 소정 기간 (예, 3 개월 내지 5 년) 동안 투여함으로써, 전립선 암세포의 호르몬 내성을 증가시킬 수 있다. 그 다음, 유효량의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염을 투여함으로써, 전립선 암세포의 성장을 억제시킬 수 있거나 암을 감소시킬 수 있다. 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 의 투여를 계속함으로써, 전립선 암세포의 호르몬 내성을 다시 정상 세포의 수준으로 되돌릴 수 있다. 대안적으로, 만일 전립선 암 성장이 개시되면 (종양 축적 등이 증가), LHRH 유도체, 리아제 억제제, 아로마타아제 억제제 및 항안드로겐 또는 이의 염으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물의 투여로 전환된다. 그 다음, 암의 호르몬 내성의 수준에 따라, (i) LHRH 유도체, 리아제 억제제, 아로마타아제 억제제 및 항안드로겐 또는 이의 염으로부터 선택되는 1종 또는 2종의 화합물의 투여 (암의 호르몬 내성이 정상 세포와 동일한 수준인 경우 [예를 들어, LNCaP 104-Scell (Cancer Res, 54, p1566-1573), LNCaP-FGC 세포 등]), 또는 (ii) 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염의 투여 (암의 호르몬 내성이 정상 세포보다 상승하는 경우 [예를 들어, LNCaP 104-R2 세포 (Cancer Res, 54, p1566-1573), LNCaP-hr 세포 등]) 로 선택적으로 전환되며, 이는 전립선 암에 대한 최적 요법을 실시하도록 한다.

상기 투여용 전환 시기를 모든 요법에 대해 적당히 선택할 수 있지만, 예를 들어, 3 개월 내지 5 년, 바람직하게는, 6 개월 년 내지 4 년, 더욱 바람직하게는, 1 년 내지 3 년, 추가로 바람직하게는, 1 년 내지 2 년의 범위이다.

그러므로, 만일 MAB (최대 안드로겐 차단) 요법 등을 LHRH 유도체 (예, LHRH 작용제 등), 리아제 억제제, 아로마타아제 억제제 또는 항안드로겐 등을 소정 기간 동안 투여함으로써 수행되면, 전립선 암이 더욱 호르몬 내성이 되는 기회는 증가하고, 그 다음 본 발명의 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 또는 이의 염의 투여에 의한 요법은 효과를 발휘할 수 있다. 상기 경우, 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 를 LHRH 유도체의 투여를 계속하면서 투여할 수 있거나, 또는 안드로겐 수용체 작용제 (특히 비스테로이드성 안드로겐 수용체 작용제) 의 투여를 LHRH 유도체의 불연속 투여로 전환시킬 수 있고, 이들 모두는 본 발명에 포함된다.

암의 호르몬 내성을 안드로겐에 대한 암세포의 반응성 시험 방법으로 평가할 수 있거나, 또는 처방 약물의 투여 하에 종양 마커 또는 생리학적 지표, 혹은 종양 축적의 증가 또는 감소로 추정할 수 있다.

실시예

본 발명을 이후에 하기 참조예, 실시예, 제형예 및 실험예를 이용하여 자세히 설명하지만, 여기에 제한되지 않는다.

참조예 및 실시예에서, 칼럼 크로마토그래피의 용리는 TLC (박막 크로마토그래피) 에 의한 관찰하에 수행되었다. TLC 관찰에서, 사용된 TLC 플레이트는 Merck Kieselgel $60F_{254}$ 플레이트이고, 사용된 전개 용매는 칼럼 크로마토그래피용 용리제로서 사용되는 용매이며, 사용된 검출 수단은 UV 검출기이었다. 칼럼 크로마토그래피용 실리카 겔은 또한 Merck Kieselgel $60F_{254}$ (70 내지 230 메쉬) 이었다. NMR 스펙트럼은 양성자-NMR 이고, Varian Gemini-200 (200 MHz 형 분광계), Varian Mercury-300 (300 MHz) 또는 JMTCO400/54 (400 MHz) 형 분광계 (JEOL 제조) 를 이용함으로써, 내부 표준으로서 테트라메틸실란으로 평가하였고; 값은 ppm 으로 표현한다.

적외선 스펙트럼 (IR) 은 Paragon 1000 (PerkinElmer 제조) 를 이용하여 평가하였다.

비선광도(specific rotation) ($[\alpha]_D$) 는 HIGH SENSITIVE POLARIMETER (HORIBA 제조) 또는 DIP-370 형 편광계 (Jasco 제조) 로 평가하였다.

참조예 및 실시예에서 사용된 약자는 하기와 같이 정의된다:

s: 단일선(Singlet)

br: 광범위(Broad)

d: 이중선(Doublet)

t: 삼중선(Triplet)

q: 사중선(Quartet)

dd: 이중 이중선(Double doublet)

ddd: 이중 이중 이중선(Double double doublet)

dt: 이중 삼중선(Double triplet)

m: 다중선(Multiplet)

J: 커플링 상수

Hz: 헤르쯔

참조예 1

황산구리 (11.4 g) 및 물 (80 ml) 의 혼합물에 요오드화나트륨 (13.9 g) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 0 ℃ 에서 10 분 동안 교반시켰다. 황산 (3.0 ml) 및 질산 (3.0 ml) 을 여기에 첨가하고, 5 분 후, 4-니트로-1-나프틸아민 (5.00 g) 을 여기에 첨가하였다. 5 분 후, 아질산나트륨 (2.57 g) 및 물 (5.0 ml) 의 혼합물을 여기에 0 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 티오황산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1-요오도-4-니트로나프탈렌 (1.70 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.69-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.25-8.28 (1H, m), 8.46-8.49 (1H, m).

참조예 2

1-요오도-4-니트로나프탈렌 (1.70 g), 나트륨 트리플루오로아세테이트 (3.07 g), 요오드화구리 (I) (2.10 g) 및 1-메틸-2-피롤리돈 (40 ml) 의 혼합물을 160 ℃ 에서 5 시간 동안 아르곤 대기 하에 교반시켰다. 실온으로 냉각 후, 염수 및 에틸 아세테이트를 여기에 첨가하고, 셀라이트를 이용하여 불용물을 여과제거시켰다. 모액을 분할하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1-니트로-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌 (897 mg) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.28-8.32 (1H, m), 8.39-8.45 (1H, m).

참조예 3

1-니트로-4-(트리플루오로메틸)나프탈렌 (813 mg), 10% 팔라듐 탄소 (50% 수 함량, 717 mg), 메탄올 (16 ml) 의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 수소 대기 하에 교반하였다. 팔라듐 탄소를 셀라이트를 이용하여 여과제거시켰다. 모액을 농축시키고 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 4-(트리플루오로메틸)-1-나프틸아민 (634 mg) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.46 (2H, br.s), 6.71 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.49-7.62 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 8.12-8.16 (1H, m).

참조예 4

4-아미노-1-나프토니트릴 (250 mg) 및 디클로로메탄 (10 ml) 의 혼합물에 브롬 (75 ㎕) 을 실온에서 첨가하였다. 2.5 시간 동안 교반 후, 탄산수소나트륨 용액을 여기에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 티오황산나트륨 용액, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 4-아미노-3-브로모-1-나프토니트릴 (301 mg) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.23 (2H, br.s), 7.59 (1H, ddd, J=8.4, 6.8 및 1.4 Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 6.8 및 1.4 Hz), 7.93 (1H, s), 8.14-8.18 (1H, m).

IR (KBr) 3366, 2215, 1632 cm^{-1}

참조예 5

(S)-에틸 니페코테이트 (1.15 g) 및 테트라히드로푸란 (16 ml) 의 혼합물에 수소화알루미늄리튬 (278 mg) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하면서 온도를 실온으로 상승시켰다. 물 (0.28 ml), 25% 수산화칼륨 용액 (0.28 ml) 및 물 (0.84 ml) 을 상기 순서대로 여기에 첨가하고, 혼합물을 15 시간 동안 교반시켰다. 셀라이트를 이용하여 불용물을 여과제거시키고 모액을 농축시켜, (S)-3-(히드록시메틸)피페리딘 (797 mg) 을 수득하였다.

$[\alpha]_D$ = -11.3°(c = 0.730, MeOH).

^{1}H-NMR (300 Hz, $CDCl_3$) δ: 1.07-1.20 (1H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.61-1.82 (3H, m), 2.39 (1H, dd, J=12.0 및 9.9 Hz), 2.54-2.62 (3H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m).

참조예 6

(R)-에틸 니페코테이트 (1.15 g) 및 테트라히드로푸란 (16 ml) 의 혼합물에 수소화알루미늄리튬 (278 mg) 을 0 ℃ 에서 첨가시켰다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하면서 온도를 실온으로 상승시켰다. 물 (0.28 ml), 25% 수산화칼륨 용액 (0.28 ml) 및 염수 (0.84 ml) 를 상기 순서대로 여기에 첨가하고, 혼합물을 15 시간 동안 교반시켰다. 셀라이트를 이용하여 불용물을 여과제거시키고 모액을 농축시켜, (R)-3-(히드록시메틸)피페리딘 (852 mg) 을 수득하였다.

$[\alpha]_D$ = + 11.7°(c = 0.730, MeOH).

^{1}H-NMR (300 Hz, $CDCl_3$) δ: 1.07-1.20 (1H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.61-1.82 (3H, m), 2.39 (1H, dd, J=12.0 및 9.9 Hz), 2.54-2.62 (3H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m).

참조예 7

4-아미노-1-니트로나프탈렌 (5.00 g) 및 디클로로메탄 (120 ml) 의 혼합물에 브롬 (4.25 g) 및 디클로로메탄 (10 ml) 의 혼합물을 실온에서 첨가시켰다. 3 시간 동안 교반 후, 아황산나트륨 용액을 여기에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 탄산나트륨 용액, 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 4-아미노-3-브로모-1-니트로나프탈렌 (1.33 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.55 (2H, br.s), 7.61 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 and 1.5 Hz), 7.79 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.78-8.81 (1H, m).

참조예 8

아질산나트륨 (336 mg) 및 황산 (1.7 ml) 의 혼합물에 4-아미노-3-브로모-1-니트로나프탈렌 (500 mg) 및 아세트산 (3.5 ml) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가시켰다. 교반 30 분 후, 디에틸 에테르를 여기에 첨가시켰다. 수득된 침전물을 여과로 취득하고, 95% 에탄올로 0 ℃ 에서 세척시켰다. 수득된 고체를 물에 0 ℃ 에서 첨가시키고, 혼합물을 시안화칼륨 (792 mg), 염화구리 (I) (463 mg) 및 물 (25 ml) 의 혼합물에 즉시 첨가시켰다. 교반 30 분 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 2-브로모-4-니트로-1-나프토니트릴 (141 mg) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.84-7.92 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.36-8.47 (2H, m).

IR (KBr) 2236, 1532 cm^{-1}

참조예 9

2-브로모-4-니트로-1-나프토니트릴 (141 mg), 철 (134 mg), 염화암모늄 (12 mg), 에탄올 (5.0 ml) 및 물 (1.5 ml) 의 혼합물을 90 ℃ 에서 30 분 동안 교반시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 염수에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출시키고, 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 4-아미노-2-브로모-1-나프토니트릴 (81 mg) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.79 (2H, br.s), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2215, 1572, 1514 cm^{-1}

참조예 10

2-(히드록시메틸)피페리딘 (10.0 g), 1 M 탄산칼륨 용액 (250 ml) 및 테트라히드로푸란 (150 ml) 의 혼합물에 벤질옥시카르보닐 클로라이드 (16.3 g) 를 0 ℃에서 첨가시켰다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 24 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 2N 염화수소산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 염수로 세척시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 벤질 2-(히드록시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (15.2 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.70 (6H, m), 2.91-2.99 (1H, m), 3.63 (1H, dt, J=11.1 및 6.0 Hz), 3.84 (1H, ddd, J=11.1, 9.0 및 6.0 Hz), 4.01-4.05 (1H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 5.13 (2H, ABq, J=12.3 Hz), 7.27-7.38 (5H, m).

참조예 11

벤질 2-(히드록시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (3.00 g), 디이소프로필에틸아민 (6.3 mL) 및 디클로로메탄 (30 mL) 의 혼합물에 클로로메틸메틸 에테르 (80%, 2.42 g) 를 0 ℃ 에서 첨가시켰다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 14 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물로 세척시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 벤질 2-(메톡시메톡시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (3.43 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41-1.78 (6H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=9.9 및 7.2 Hz), 3.67 (1H, dd, J=9.9 및 7.2 Hz), 4.06-4.11 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 5.13 (2H, ABq, J=12.3 Hz), 7.27-7.37 (5H, m).

참조예 12

벤질 2-(메톡시메톡시메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (3.23 g), 10% 팔라듐 - 탄소 (50% 수 함량, 1.17 g) 및 메탄올 (50 mL) 의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 수소 대기 하에 교반시켰다. 셀라이트를 이용하여 촉매를 여과제거시키고 모액을 농축시켜 2-(메톡시메톡시메틸)피페리딘 (1.27 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04-1.83 (6H, m), 2.23 (1H, br.s), 2.58-2.81 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=9.2 및 5.2 Hz), 4.63 (2H, s).

참조예 13

수소화나트륨 (오일 중 60%, 5.28 g) 을 헥산으로 세척시키고 테트라히드로푸란 (150 mL) 에 현탁시켰다. 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드 (14.7 g) 를 실온에서 첨가시키고 혼합물을 20 분 동안 교반시켰다. 클로로메틸메틸 에테르 (80%, 15.9 g) 를 첨가시키고 혼합물을 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물에 붓고 디에틸 에테르로 추출시켰다. 추출물을 1 N 수산화나트륨 수용액 및 염수로 세척시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 5-메톡시메톡시-2-니트로벤즈알데히드 (16.5 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.49 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=9.0 및3.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.46 (1H, s).

참조예 14

5-메톡시메톡시-2-니트로벤즈알데히드 (17.0 g) 및 메탄올 (150 mL) 의 혼합물에 나트륨 보로히드라이드 (910 mg) 를 실온에서 첨가시켰다. 20 분 동안 교반 후, 혼합물을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할시켰다. 유기층을 염수로 세척시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 5-메톡시메톡시-2-니트로벤질 알콜 (15.6 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.73 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.49 (3H, s), 4.98 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.28 (2H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.8 및 3.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz).

참조예 15

5-메톡시메톡시-2-니트로벤질 알콜 (8.65 g), 트리에틸아민 (8.48 mL) 및 테트라히드로푸란 (130 mL) 의 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (3.77 mL) 를 0 ℃ 에서 첨가시켰다. 30 분 동안 교반 후, 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물에 아세톤 (150 mL) 및 요오드화나트륨 (21.2 g) 을 첨가시켰다. 실온에서 1 시간 동안 교반 후, 혼합물을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분할시켰다. 유기층을 염수로 세척시키고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 가공시켜 담황색 고체물 (10.8 g)을 수득하였다. 디에틸 말로네이트 (8.00 g) 및 디메틸술폭시드 (80 mL) 의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 2.00 g) 을 실온에서 첨가시키고 혼합물을 20 분 동안 교반시켰다. 상기 기재된 담황색 고체물 (10.8 g) 을 여기에 첨가시키고, 혼합물을 5 분 동안 교반시켰다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 물로 세척시키고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 디에틸 2-[5-(메톡시메톡시)-2-니트로벤질] 말로네이트 (10.4 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (6H, t, J=7.2 Hz), 3.47 (3H, s), 3.53 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.88 (1H, t, J=7.8 Hz), 4.18 (4H, q, J=7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J=9.0 및 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.0 Hz).

참조예 16

디에틸 2-[5-(메톡시메톡시)-2-니트로벤질] 말로네이트 (8.68 g), 트리플루오로아세트산 (30 mL) 및 디클로로메탄 (30 mL) 의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 가공시켜 담황색 유상물 (7.44 g) 을 수득하였다. 아르곤 대기 하에, 수득된 물질 (7.28 g), 요오드화메틸 (3.65 g), 탄산칼륨 (3.88 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (80 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 물로 세척시키고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 디에틸 2-(5-메톡시-2-니트로벤질) 말로네이트 (6.30 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (6H, t, J=7.2 Hz), 3.53 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.88 (1H, t, J=7.8 Hz), 4.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.83-6.87 (2H, m), 8.10-8.13 (1H, m).

참조예 17

디에틸 2-(5-메톡시-2-니트로벤질) 말로네이트 (6.04 g) 및 염화수소산 (80 mL) 의 혼합물에 105 ℃ 에서 21 시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 추출물을 염수로 세척시키고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제시켜 3-(5-메톡시-2-니트로페닐) 프로피온산 (3.30 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.27 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.88 (3H, s), 6.82-6.85 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m).

참조예 18

3-(5-메톡시-2-니트로페닐) 프로피온산 (3.23 g) 을 폴리인산 (32 g) 에 80 ℃ 에서 첨가하고 혼합물을 20 분 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 셀라이트를 이용하여 제조된 불용물을 여과제거시키고, 그 다음 유기층을 염수로 세척시키고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 7-메톡시-4-니트로-1-인다논 (1.60 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.74-2.78 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 4.08 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.47 (1H, d, J=9.0 Hz).

참조예 19

7-메톡시-4-니트로-1-인다논 (1.60 g) 및 디클로로메탄 (50 mL) 의 혼합물을 -78 ℃ 로 냉각시키고, 1M 삼브롬화붕소 - 디클로로메탄 용액 (10.7 mL) 을 여기에 30 분 동안 첨가시켰다. 30 분 동안 교반 후, 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 1.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 빙수에 붓고 셀라이트를 이용하여 불용물을 여과제거시켰다. 유기층을 염수로 세척시키고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 7-히드록시-4-니트로-1-인다논 (1.26 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.83-2.87 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.03 (1H, s).

참조예 20

디이소프로필아민 (2.83g) 을 무수 에테르 (40 mL) 에 용해시키고 1.6 Mn - 부틸리튬 용액 (15 mL) 을 -60 ℃ 로 냉각 하에 교반하면서 적가하였다. 1-벤질-5-메틸피롤리딘-2-온 (3.78g) 을 무수 에테르 (15 mL) 에 용해시켰다. 생성 용액을 유지시키고 -60 ℃ 에서 적가시키고, 그 다음 5 ℃ 로 되돌리고 2 시간 동안 교반시켰다. 냉각 중탕을 제거시키고, 건조 이황화탄소를 30 분 동안 도입시켰다. 혼합물에 빙수를 첨가하고, 수층을 분리시켰다. 유기층을 2 N 수산화나트륨으로 2회 추출시켰다. 수층을 조합시키고, 에테르로 세척시키고, 그 다음 냉각 하에 진한 염화수소산을 이용하여 산성으로 만들었다. 수층을 에틸 아세테이트올 2회 추출시키고, 추출물을 물로 세척시키고, 건조시키고 농축시켜 1-벤질-5-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카르복실산 (3.45 g) 을 담황색 유상물로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21(1.5H, d, J=6.6Hz), 1.27(1.5H, d, J=5.2Hz), 1.80-2.20(1H, m), 2.39-2.70(1H, m), 3.40-3.76(2H, m), 4.00-4.20(1H, m), 4.98(1H, dd, J=4.0 및 15.0Hz), 7.10-7.50(5H, m).

참조예 21

무수 테트라히드로푸란 (40 mL) 에 용해된 1-벤질-5-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카르복실산 (3.45 g) 을 무수 테트라히드로푸란 (80 mL) 중의 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.2 g) 에 교반하에 적하하였다. 반응 용액을 5 시간 동안 가열 환류시키고, 이어서 빙냉하에 물 (2 mL), 4N - 수산화나트륨 (1.5 mL) 및 물 (5.0 mL) 을 연속해서 적하하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 테트라히드로푸란으로 세정하였다. 여과액을 농축 및 건조시킨 후, 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 cis-(1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올 (0.8 g) 및 trans-(1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올 (0.75 g) 을 무색 오일상물질로서 수득하였다.

cis-이성질체 ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24(3H, d, J=5.8Hz), 1.36-1.52(1H, m), 2.10-2.60(4H, m), 2.80(1H, d, J=10.0Hz), 3.01(1H, d, J=12.8Hz), 7.16-7.42(5H, m).

trans-이성질체 ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16(3H, d, J=6.2Hz), 1.50-1.82(2H, m), 1.95(1H, dd, J=8.0 및 8.2Hz), 2.20-2.40(2H, m), 3.03(1H, dd, J=7.2 및 7.4Hz), 3.15(1H, d, J=12.8Hz), 3.40-3.64(2H, m), 4.00(1H, d, J=12.8Hz), 7.12-7.40(5H, m).

참조예 22

cis-(1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올 (350 ㎎), 메틸 알코올 (10 mL), 1N - 염산 (1.5 mL) 및 10% 팔라듐 탄소 (물 함량 300 ㎎) 의 혼합물을 수소 분위기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축 및 건조시켜 cis-(5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올 히드로클로라이드 (220 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, CD_3OD) δ: 1.30-1.55(1H, m) 1.42(3H, d, J=6.6Hz), 2.20-2.40(1H, m), 2.48-2.72(1H, m), 3.10-3.22(1H, 3.30-3.48(1H, m), 3.48-3.80(3H, m).

참조예 23

trans-(1-벤질-5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올 (350 ㎎), 메틸 알코올 (10 mL), 1N - 염산 (1.5 mL) 및 10% 팔라듐 탄소 (물 함량 300 ㎎) 의 혼합물을 수소 분위기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축 및 건조시켜 trans-(5-메틸피롤리딘-3-일)메탄올 히드로클로라이드 (220 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, CD_3OD) δ: 1.39(3H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90(1H, m), 1.98-2.16(1H, m), 2.54-2.80(1H, m), 3.02-3.20(1H, m).

참조예 24

니페코트산 (10.0 g) 및 1N 수산화나트륨 용액 (77 mL) 의 혼합물에 벤질옥시카르보닐 클로라이드 (13.2 g) 및 1N 수산화나트륨 용액 (77 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 디에틸 에테르로 세정하고, 1N 염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켜 1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-피페리딘카르복실산 (20.1 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42-1.76 (3H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.89-3.44 (2H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.05-4.64 (1H, m), 5.14 (2H, ABq, J=12.6 Hz), 7.27-7.37 (5H, m).

참조예 25

1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-피페리딘카르복실산 (20.0 g), 요오도에탄 (14.2 g), 탄산칼륨 (15.7 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-피페리딘카르복실레이트 (20.0 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.45-1.74 (3H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 2.85-3.13 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.18-4.30 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.36 (5H, m).

참조예 26

15% 칼륨 헥사메틸디실라지드 - 톨루엔 (31 mL) 의 용액에 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 을 아르곤 분위기하에서 첨가하고, 혼합물을 -78 ℃ 로 냉각시켰다. 에틸 1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-피페리딘카르복실레이트 (4.00 g) 및 테트라히드로푸란 (3.0 mL) 의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 20 분간 교반하였다. 요오도메탄 (1.3 mL) 및 테트라히드로푸란 (2.0 mL) 의 혼합물을 첨가하고, 온도를 실온으로 상승시켰다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-메틸-3-피페리딘카르복실레이트 (3.76 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16-1.26 (6H, m), 1.40-1.49 (1H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 3.11-3.30 (2H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.98-4.13 (3H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

참조예 27

에틸 1-[(벤질옥시)카르보닐]-3-메틸-3-피페리딘카르복실레이트 (3.57 g), 10% 팔라듐 - carbon (50% 물 함량, 1.24 g) 및 메탄올 (50 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 촉매를 여과 제거하고, 모액을 농축시켜 에틸 3-메틸-3-피페리딘카르복실레이트 (1.86 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.82 (3H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.40 (1H, d, J=12.9 Hz), 2.53-2.62 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J=12.9 및 1.5 Hz), 4.09-4.24 (2H, m).

참조예 28

에틸 3-메틸-3-피페리딘카르복실레이트 (1.68 g) 및 테트라히드로푸란 (21 mL) 의 혼합물에 리튬 알루미늄 히드라이드 (372 ㎎) 를 0 ℃ 에서 첨가하였다. 온도를 실온으로 상승시키면서 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물 (0.37 ml), 25% 수산화칼륨 용액 (0.37 ml) 및 물 (1.10 ml) 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 15 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 불용성 물질을 여과 제거하고, 모액을 농축시켜 3-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘 (1.01 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.81 (3H, s), 1.28-1.37 (1H, m), 1.49-1.68 (2H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 2.54 (1H, d, J=11.7 Hz), 2.60-2.69 (1H, m), 2.85-3.11 (3H, m), 3.58 (2H, s).

참조예 29

5,6,7,8-테트라히드로-1-나프톨 (4.96 g), 벤질 브로마이드 (4.3 mL), 탄산칼륨 (6.94 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (70 mL) 의 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (7.85 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72-1.84 (4H, m), 2.72-2.78 (4H, m), 5.05 (2H, s), 6.68-6.72 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27-7.45 (5H, m).

참조예 30

5-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 (6.30 g), 디클로로메틸메틸 에테르 (4.8 mL) 및 디클로로메탄 (50 mL) 의 혼합물에 티타늄 테트라클로라이드 (7.3 mL) 및 디클로로메탄 (5.0 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 30 분간 적하하였다. 15 분간 교반한 후, 반응물을 얼음물에 붓고, 30 분간 강하게 교반하였다. 유기층을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(벤질옥시)-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르복스알데히드 (4.86 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-1.81 (4H, m), 2.74-2.77 (2H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.09 (1H, s).

참조예 31

4-(벤질옥시)-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르복스알데히드 (4.64 g) 및 디클로로메탄 (50 mL) 의 혼합물에 0.5 M 삼브롬화붕소 - 디클로로메탄 용액 (40 mL) 을 -78 ℃ 에서 30 분간 적하하였다. 40 분간 교반한 후, 온도를 실온으로 상승시켰다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르복스알데히드 (2.73 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-1.87 (4H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 3.19-3.22 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.08(1H, s).

참조예 32

4-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르복스알데히드 (2.72 g), 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.29 g), 나트륨 아세테이트 (1.90 g), 에탄올 (60 mL) 및 물 (30 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분포시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 황갈색 고체 물질을 수득하였다. 수득된 고체 및 아세트산 무수물 (50 mL) 의 혼합물을 150 ℃ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 처리하여 무색 고체 물질을 수득하였다. 수득된 고체, 1N 수산화나트륨 용액 (28 mL) 및 테트라히드로푸란 (50 mL) 의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 염산으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 4-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르보니트릴 (2.24 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79-1.88 (4H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 5.65 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3256, 2938, 2228, 1584 cm^{-1}

참조예 33

4-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르보니트릴 (300 ㎎), 트리에틸아민 (0.72 mL) 및 디클로로메탄 (3.0 mL) 의 혼합물에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.44 mL) 및 디클로로메탄 (1.0 mL) 의 혼합물을 -40 ℃ 에서 적하하였다. 15 분간 교반한 후, 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-시아노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈레닐트리플루오로메탄술폰네이트 (500 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.81-1.93 (4H, m), 2.81 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4 Hz).

참조예 34

1-메톡시-3-(메톡시메톡시)벤젠 (5.00 g), N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (5.20 mL) 및 테트라히드로푸란 (250 mL) 의 혼합물에 1.6 Mn - 부틸리튬 - 헥산 용액 (21.4 mL) 을 0 ℃ 에서 20 분간 적하하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 이어서 -78 ℃ 로 냉각시켰다. 이것에 요오드화구리 (I) (6.82 g) 를 첨가하고, 온도를 -40 ℃ 로 상승시키면서 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. -78 ℃ 로 냉각시킨 후, 메탈릴 브로마이드 (3.81 mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL) 의 혼합물을 30 분간 첨가하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-메톡시-3-(메톡시메톡시)-2-(2-메틸-2-프로페닐)벤젠 (4.77 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.79 (3H, d, J=0.6 Hz), 3.37 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.44-4.45 (1H, m), 4.65-4.67 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J=8.4 및 0.6 Hz), 6.73 (1H, dd, J=8.4 및 0.6 Hz), 7.12 (1H, t, J=8.4 Hz).

참조예 35

1-메톡시-3-(메톡시메톡시)-2-(2-메틸-2-프로페닐)벤젠 (4.50 g), N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (3.36 mL) 및 헥산 (250 mL) 의 혼합물에 1.6 Mn - 부틸리튬 - 헥산 용액 (13.9 mL) 을 0 ℃ 에서 15 분간 첨가하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 3 시간 동안 교반학, 이어서 -78 ℃ 로 냉각시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (3.92 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 13 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-메톡시-2-(메톡시메톡시)-3-(2-메틸-2-프로페닐)벤즈알데히드 (3.20 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.82 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (1H, br.s), 4.71-4.74 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7Hz), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.19 (1H, s).

참조예 36

4-메톡시-2-(메톡시메톡시)-3-(2-메틸-2-프로페닐)벤즈알데히드 (3.20 g), 4N 염산 (50 mL) 및 2-프로판올 (50 mL) 의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 식염수로 포화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세정한 후, 추출물을 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 처리하여 황색 물질을 수득하였다. 수득된 물질, Amberlyst 15 (3.00 g) 및 톨루엔 (30 mL) 의 혼합물을 실온에서 3 일간 강하게 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 혼합물을 여과하고, 잔류물을 톨루엔으로 세정하였다. 모액 및 세정액을 합치고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-카르복스알데히드 (1.72 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53 (6H, s), 2.92 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.05 (1H, s).

참조예 37

tert-헥사데칸티올 (2.16 g) 및 헥사메틸포스포릭 트리아미드 (HMPA) (9.0 mL) 의 혼합물에 1.6 Mn - 부틸리튬 - 헥산 용액 (5.7 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 20 분간 교반한 후, 이 혼합물을 동일 온도에서 4-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-카르복스알데히드 (860 ㎎) 및 HMPA (20 mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 13 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 1N 수산화나트륨 용액에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 수성층을 1N 염산으로 산성화시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-카르복스알데히드 (860 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 (6H, s), 2.96 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.01 (1H, s).

참조예 38

4-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-카르복스알데히드 (500 ㎎), 히드록실아민 히드로클로라이드 (217 ㎎), 나트륨 아세테이트 (320 ㎎), 에탄올 (10 mL) 및 물 (5.0 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분포시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 갈색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질 및 아세트산 무수물 (7.5 mL) 의 혼합물을 150 ℃ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 처리하여 담황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질 및 1N 수산화나트륨 용액 (4.7 mL) 의 혼합물, 및 테트라히드로푸란 (9.0 mL) 을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 4-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (431 ㎎) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.54 (6H, s), 2.98 (2H, s), 5.57 (1H, br.s), 6.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.7 Hz).

IR (KBr) 2230, 1609, 1453 cm^{-1}

참조예 39

4-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (250 ㎎), 트리에틸아민 (552 L) 및 디클로로메탄 (5.0 mL) 의 혼합물에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (333 L) 및 디클로로메탄 (2.0 mL) 의 혼합물을 -40 ℃ 에서 적하하였다. 15 분간 교반한 후, 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-시아노-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-4-일 트리플루오로메탄술폰네이트 (405 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58 (6H, s), 3.17 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz).

참조예 40

4-브로모-1-나프토니트릴 (0.232 g) 및 트리이소프로필 보레이트 (2.8 mL) 에 톨루엔 (4 mL) 및 테트라히드로푸란 (1 mL) 을 첨가하여 용해시키고, 이어서 혼합물을 -70 ℃ 로 냉각시키면서 교반하였다. 이어서, 이것에 1.6 M n - 부틸리튬 (헥산 용액중 0.75 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 -70 ℃ 로 유지하여 1.5 시간 동안 교반하였다. 온도를 -50 ℃ 로 조정한 후, 3N-염산 (2 mL) 을 첨가하고, 온도를 실온으로 상승시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 추출하고, 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물에 아세토니트릴을 첨가하고, 생성 물질을 결정화시켜 4-시아노-1-나프틸붕산 (0.102 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$+ CD_3OD) δ: 7.50-8.00(5H, m), 8.20-8.40(1H, m).

참조예 41

에틸 3-(2-메틸-2-옥시라닐)부티레이트 (400 ㎎), 벤질아민 (2.76 mL) 및 에탄올 (4.0 mL) 의 혼합물을 90 ℃ 에서 14 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축시키고, 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1N 염산 사이에 분포시켰다. 유기층을 1N 염산 및 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-벤질-5-히드록시-5-메틸-2-피페리디논 (120 ㎎) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, s), 1.83-1.89 (2H, m), 2.47 (1H, ddd, J=18.0, 6.0 및 4.2 Hz), 2.72 (1H, ddd, J=18.0, 10.2 및 7.5 Hz), 3.05-3.09 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=12.6 Hz), 4.59 (2H, ABq, J=14.4 Hz), 7.23-7.35 (5H, m).

참조예 42

메탄 술폰아미드 (1.96 g), 트리에틸아민 (3.2 mL), 4-(디메틸아미노)피리딘 (252 ㎎) 및 디클로로메탄 (30 mL) 의 혼합물에 디-tert-부틸 디카보네이트 (5.17 g) 및 디클로로메탄 (40 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 분간 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1N 염산으로 분포시켰다. 유기층을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 메틸술포닐 카르바메이트 (2.44 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 (9H, s), 3.28 (3H, s).

참조예 43

2-브로모-5-메톡시페놀 (22.0 g), 1,8-디아자비시클로[2,2,2]옥탄 (24.3 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (120 mL) 의 혼합물에 N,N-디메틸티오카르바모일 클로라이드 (26.8 g) 를 실온에서 30 분간 첨가하였다. 13 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 고체를 메탄올로 세정하여 O-(2-브로모-5-메톡시페닐)디메틸티오카르바메이트 (26.6 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.39 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.69-6.72 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m).

참조예 44

O-(2-브로모-5-메톡시페닐)디메틸티오카르바메이트 (26.4 g) 및 디에틸아닐린 (66 mL) 의 혼합물을 240 ℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 빙냉시키면서 1N 염산에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1N 염산 및 염수로 세정한 후, 추출물을 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 S-(2-브로모-5-메톡시페닐)디메틸티오카르바메이트 (22.2 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.06 (3H, br.s), 3.11 (3H, br.s), 3.79 (3H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.7 및 3.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.7 Hz).

참조예 45

수산화칼륨 (85%, 17.1 g) 및 메탄올 (70 mL) 의 혼합물에 S-(2-브로모-5-메톡시페닐)디메틸티오카르바메이트 (10.0 g) 를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 분위기하에 85 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 빙냉시키면서 6N 염산을 첨가하고, 혼합물을 헥산으로 산성화시키고 추출하였다. 추출물을 헥산으로 세정하고, 건조 및 농축시켜 무색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질, 탄산칼륨 (9.53 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (80 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 실온에서 20 분간 교반하였다. 이것에 1-브로모-2,2-디메톡시에탄 (10.5 g) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 헥산으로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-브로모-2-[(2,2-디메톡시에틸)술파닐]-4-메톡시벤젠 (9.37 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.12 (2H, d, J=5.7 Hz), 3.39 (6H, s), 3.78 (3H, s), 4.59 (1H, t, J=5.7 Hz), 6.60 (1H, dd, J=8.7 및 3.0 Hz), 6.90 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7 Hz).

참조예 46

1-브로모-2-[(2,2-디메톡시에틸)술파닐]-4-메톡시벤젠 (9.37 g), 폴리인산 (18.7 g) 및 크실렌 (200 mL) 의 혼합물을 150 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 불용성 물질을 기우려따르기에 의해서 제거하고, 상청액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-브로모-4-메톡시-1-벤조티오펜 (7.07 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=5.4 Hz).

참조예 47

7-브로모-4-메톡시-1-벤조티오펜 (3.00 g), 시안화아연 (1.09 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.43 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (75 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 100 ℃ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-메톡시-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (2.25 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.02 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.53 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz).

IR (KBr) 2215, 1561 cm^{-1}

참조예 48

2-메틸-2-펜타데칸티올 (6.12 g) 및 헥사메틸포스포릭 트리아미드 (25 mL) 의 혼합물에 1.6 M n-부틸리튬-헥산 용액 (15.5 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 20 분간 교반한 후, 혼합물을 4-메톡시-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (2.24 g) 및 헥사메틸포스포릭 트리아미드 (50 mL) 의 혼합물에 0 ℃ 에서 첨가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 1N 수산화나트륨에 붓고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 수성층을 1N 염산으로 산성화시키고, 이어서 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-히드록시-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (1.93 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 11.32 (1H, br.s).

IR (KBr) 3326, 2220, 1566 cm^{-1}

참조예 49

4-히드록시-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (1.43 g), 트리에틸아민 (3.4 mL) 및 디클로로메탄 (25 mL) 의 혼합물에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (2.1 mL) 및 디클로로메탄 (13 mL) 의 혼합물을 -50 ℃ 에서 적하하였다. 혼합물을 15 분간 교반하고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-시아노-1-벤조티엔-4-일 트리플루오로메탄술폰네이트 (2.36 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J=5.4 및 0.6Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.4 및 0.6 Hz).

IR (KBr) 2226, 1427, 1221, 1140 cm^{-1}

참조예 50

2-브로모-5-플루오로페놀 (19.4 g), 1,8-디아자비시클로[2,2,2]옥탄 (22.8 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (130 mL) 의 혼합물에 N,N-디메틸티오카르바모일 클로라이드 (25.1 g) 를 실온에서 30 분간 첨가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 고체를 메탄올로 세정하여 O-(2-브로모-5-플루오로페닐)디메틸티오카르바메이트 (27.1 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.39 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.86-6.95 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m).

참조예 51

O-(2-브로모-5-플루오로페닐)디메틸티오카르바메이트 (21.9 g) 및 디에틸아닐린 (60 mL) 의 혼합물을 240 ℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 빙냉시키면서 1N 염산에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1N 염산 및 염수로 세정하고, 이어서 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 S-(2-브로모-5-플루오로페닐)디메틸티오카르바메이트 (21.2 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.06 (3H, br.s), 3.11 (3H, br.s), 6.98 (1H, ddd, J=9.0, 7.8 및 3.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.4 및 3.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J=9.0 및 5.4 Hz).

참조예 52

수산화칼륨 (85%, 35.6 g) 및 메탄올 (150 mL) 의 혼합물에 S-(2-브로모-5-플루오로페닐)디메틸티오카르바메이트 (20.0 g) 를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 분위기하에 85 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 이것에 6N 염산을 빙냉시키면서 첨가하고, 혼합물을 헥산으로 산성화시키고 추출하였다. 추출물을 헥산으로 세정하고, 건조 및 농축시켜 담황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질, 탄산칼륨 (19.9 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (160 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 실온에서 20 분간 교반하였다. 이것에 1-브로모-2,2-디메톡시에탄 (21.9 g) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 헥산으로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-브로모-2-[(2,2-디메톡시에틸)술파닐]-4-플루오로벤젠 (19.9 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.12 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.40 (6H, s), 4.60 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.8 및 3.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J=9.3 및 3.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.4 및 5.4 Hz).

참조예 53

1-브로모-2-[(2,2-디메톡시에틸)술파닐]-4-플루오로벤젠 (19.9 g), 폴리인산 (33.0 g) 및 크실렌 (400 mL) 의 혼합물을 150 ℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 불용성 물질을 기우려따르기에 의해서 제거하고, 상청액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-브로모-4-플루오로-1-벤조티오펜 (9.52 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.95 (1H, dd, J=9.6 및 8.4 Hz), 7.42 (1H, ddd, J=8.4, 4.2 및 0.3 Hz), 7.50 (1H, dt, J=5.4 및 0.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=5.4 Hz).

참조예 54

7-브로모-4-플루오로-1-벤조티오펜 (4.50 g), 시안화아연 (1.37 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.25 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (120 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 100 ℃ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (3.30 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (1H, dd, J=9.6 및 8.4 Hz), 7.52 (1H, dt, J=5.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.4 및 4.8 Hz).

IR (KBr) 2224, 1568, 1464, 1366, 1248 cm^{-1}

참조예 55

2-브로모-5-플루오로페놀 (14.6 g), 1-브로모-2,2-디메톡시에탄 (32.2 g), 탄산칼륨 (21.1 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 헥산으로 추출하였다. 추출물을 1N 수산화나트륨 및 염수로 세정하고, 농축 및 건조시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-브로모-2-(2,2-디메톡시에톡시)-4-플루오로벤젠 (20.6 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.51 (6H, s), 4.02 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.74 (1H, t, J=5.1 Hz), 6.56-6.67 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.4 및 6.0 Hz).

참조예 56

1-브로모-2-(2,2-디메톡시에톡시)-4-플루오로벤젠 (20.6 g), 폴리인산 (45.1 g) 및 크실렌 (500 mL) 의 혼합물을 150 ℃ 에서 7.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 불용성 물질을 기우려따르기에 의해서 제거하고, 상청액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-브로모-4-플루오로-1-벤조푸란 (5.30 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.7 및 4.5 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.1 Hz).

참조예 57

7-브로모-4-플루오로-1-벤조푸란 (5.30 g), 시안화아연 (1.74 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.85 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (160 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 100 ℃ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-플루오로-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (3.63 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.7 및 5.1 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.4 Hz).

IR (KBr) 2232, 1497, 1271 cm^{-1}

참조예 58

tert-부틸 히드록시카르바메이트 (5.00 g), 1,4-디브로모부탄 (3.18 g), 수산화칼륨 (85%, 2.92 g) 및 에탄올 (30 mL) 의 혼합물을 7 시간 동안 가열 환류시켰다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 이어서 에탄올로 세정하였다. 모액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 1,2-옥사지난-2-카르복실레이트 (2.24 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m).

참조예 59

tert-부틸 1,2-옥사지난-2-카르복실레이트 (2.18 g) 에 4N 염화수소 - 에틸 아세테이트 (7.5 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 디에틸 에테르로 세정하여 1,2-옥사지난 히드로클로라이드 (1.24 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.70-1.77 (2H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 3.25-3.29 (2H, m), 4.20-4.24 (2H, m).

참조예 60

이소니페코트산 (10.0 g) 및 1N 수산화나트륨 (77 mL) 의 혼합물에 벤질옥시카르보닐 클로라이드 (13.2 g) 및 1N 수산화나트륨 (77 mL) 을 0 ℃ 에서 10 분간 첨가하였다. 14 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 세정하였다. 수성층을 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 1-[(벤질옥시)카르보닐]-4-피페리딘카르복실산 (18.3 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.72 (2H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.36 (5H, m).

참조예 61

1-[(벤질옥시)카르보닐]-4-피페리딘카르복실산 (18.3 g), 요오드화에틸 (12.9 g), 탄산칼륨 (14.3 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (160 mL) 의 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-벤질 4-에틸 1,4-피페리딘디카르복실레이트 (16.5 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.58-1.71 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.46 (1H, tt, J=8.1 및 3.9 Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.30-7.39 (5H, m).

참조예 62

칼륨 헥사메틸디실라지드 (20% 톨루엔 용액중 23.1 mL) 및 테트라히드로푸란 (5 mL) 의 혼합물에 1-벤질 4-에틸 1,4-피페리딘디카르복실레이트 (4.00 g) 및 테트라히드로푸란 (4 mL) 의 혼합물을 -78 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 20 분간 교반하였다. 이것에 요오드화메틸 (2.92 g) 및 테트라히드로푸란 (15 mL) 의 혼합물을 첨가하고, 생성 혼합물을 10 분간 교반하고, 이어서 온도를 실온으로 상승시켰다. 혼합물을 19 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-메틸-1-벤질 4-에틸 1,4-피페리딘디카르복실레이트 (3.66 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32-1.41 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 7.27-7.35 (5H, m).

참조예 63

4-메틸-1-벤질 4-에틸 1,4-피페리딘디카르복실레이트 (3.60 g), 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 1.25 g) 및 메탄올 (50 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 모액을 농축시켜 에틸 4-메틸-4-피페리딘 디카르복실레이트 (1.76 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.39 (2H, ddd, J=13.5, 10.2 및 3.9 Hz), 2.06-2.12 (2H, m), 2.65-2.78 (3H, m), 2.94 (2H, dt, J=12.9 및 3.9 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz).

참조예 64

에틸 4-메틸-4-피페리딘 디카르복실레이트 (1.70 g) 및 테트라히드로푸란 (22 mL) 의 혼합물에 리튬 알루미늄 히드라이드 (376 ㎎) 를 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 물 (0.4 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (0.4 mL) 및 물 (1.2 mL) 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 불용성 물질을 여과 제거하고, 이어서 모액을 농축시켜 (4-메틸-4-피페리디닐)메탄올 (1.28 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, s), 1.24-1.34 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.75 (2H, br.s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.36 (2H, s).

참조예 65

에틸 이소니페코테이트 (10.0 g), 벤즈알데히드 (6.75 g) 및 에탄올 (100 mL) 의 혼합물에 나트륨 시아노트리히드로보레이트 (4.00 g) 를 실온에서 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 헥산 및 물에 분포시켰다. 유기층을 1N 염산으로 추출하고, 수성층을 탄산수소나트륨으로 산성화시키고, 이어서 반응물을 헥산으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-벤질-4-피페리딘카르복실레이트 (2.34 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68-1.91 (5H, m), 2.02 (2H, td, J=11.4 및 2.7 Hz), 2.27 (2H, tt, J=10.8 및 4.2 Hz), 2.82-2.88 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.25-7.38 (5H, m).

참조예 66

에틸 1-벤질-4-피페리딘카르복실레이트 및 테트라히드로푸란 (50 mL) 의 혼합물에 1 M 메틸 염화마그네슘 - 테트라히드로푸란 용액 (1.2 mL) 을 -78 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하였다. 6 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 반응물을 염화암모늄 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-프로판올 (820 ㎎) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16-1.45 (4H, m), 1.17 (6H, s), 1.68-1.73 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.24-7.32 (5H, m).

참조예 67

Boc L-프롤리놀 (2.10 g) 및 디메틸술폭시드 (14 mL) 의 혼합물에 트리에틸아민 (5.1 mL) 및 피리딘-삼산화황 (5.81 g) 을 10 ℃ 에서 첨가하였다. 2.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 얼음물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 50% 시트르산 용액, 탄산수소나트륨 용액 및 물로 세정하고, 건조 및 농축시켜 담황색 오일상 물질을 수득하였다. 수소화나트륨 (오일중 60%, 416 ㎎) 및 디메틸술폭시드 (10 mL) 의 혼합물을 55 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (3.72 g) 및 디메틸술폭시드 (15 mL) 의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 45 분간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 수득된 오일상 물질 및 디메틸술폭시드 (30 mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 생성 혼합물을 15 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (2S)-2-비닐-1-피롤리딘 카르복실레이트 (490 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.64-2.10 (4H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.03-5.06 (2H, m), 5.66-5.80 (1H, m).

참조예 68

tert-부틸 (2S)-2-비닐-1-피롤리딘 카르복실레이트 (200 ㎎), 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 216 ㎎) 및 메탄올 (3.0 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 모액을 농축시켜 tert-부틸 (2R)-2-에틸-1-피롤리딘카르복실레이트 (170 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.86 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.25-1.37 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.59-1.99 (5H, m), 3.26-3.74 (3H, m).

참조예 69

에틸 디에톡시포스포릴아세테이트 (2.69 g), 염화리튬 (509 ㎎), 디이소프로필에틸아민 (1.74 mL) 및 아세토니트릴 (100 mL) 의 혼합물에 벤질 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (2.47 g) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분포시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-[(1E)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (2.45 g).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=12.0 Hz), 4.16-4.24 (4H, m), 5.80 (1H, dd, J=15.9 및 1.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J=15.9 및 6.6 Hz), 7.29-7.40 (5H, m).

참조예 70

벤질 4-[(1E)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트 (2.38 g), 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 1.60 g) 및 에탄올 (50 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 2 일간 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 에탄올로 세정하였다. 모액을 농축시켜 에틸 3-(4-피페리디닐)부티레이트 (1.09 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03-1.17 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.23-1.43 (2H, m), 1.57 (2H, dt, J=15.0 및 7.5 Hz), 1.65-1.69 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.57 (1H, td, J=12.0 및 2.7 Hz), 3.04-3.08 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz).

참조예 71

Boc D-프롤리놀 (5.10 g) 및 디메틸술폭시드 (35 mL) 의 혼합물에 트리에틸아민 (12.1 mL) 및 피리딘-삼산화황 (13.8 g) 을 10 ℃ 에서 첨가하였다. 2.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 얼음물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 50% 시트르산 용액, 탄산수소나트륨 용액 및 물로 세정하고, 건조 및 농축시켜 담황색 오일상 물질 (2.30 g) 을 수득하였다. 수소화나트륨 (오일중 60%, 402 ㎎) 및 디메틸술폭시드 (10 mL) 의 혼합물을 55 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (3.59 g) 및 디메틸술폭시드 (15 mL) 의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 45 분간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 수득된 오일상 물질 (2.00 g) 및 디메틸술폭시드 (30 mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 생성 혼합물을 15 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (2R)-2-비닐-1-피롤리딘 카르복실레이트 (191 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.64-2.10 (4H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.03-5.06 (2H, m), 5.66-5.80 (1H, m).

참조예 72

tert-부틸 (2R)-2-비닐-1-피롤리딘 카르복실레이트 (110 ㎎), 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 119 ㎎) 및 메탄올 (3.0 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 모액을 농축시켜 tert-부틸 (2S)-2-에틸-1-피롤리딘 카르복실레이트 (80 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.86 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.25-1.37 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.59-1.99 (5H, m), 3.26-3.74 (3H, m).

참조예 73

1-브로모-4-플루오로나프탈렌 (1.57 g) 및 테트라히드로푸란 (30 mL) 의 혼합물에 1.6 Mn - 부틸리튬 - 헥산 용액 (4.8 mL) 을 -78 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 20 분간 교반하고, 이어서 동일 온도에서 에틸 트리플루오로아세테이트 (1.7

mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 20 분간 교반한 후, 온도를 실온으로 상승시키면서 혼합물을 30 분간 교반하였다. 반응물을 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-1-나프틸)에타노에이트 (865 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.25 (1H, dd, J=9.6 및 8.4 Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.79 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.8 Hz), 8.21-8.27 (2H, m), 8.95-8.99 (1H, m).

참조예 74

1-플루오로나프탈렌 (2.50 g), 염화알루미늄 (2.74 g) 및 디클로로메탄 (13 mL) 의 혼합물에 아세틸 클로라이드 (1.22 mL) 및 디클로로메탄 (2.0 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 15 분간 첨가하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 헥산으로 추출하였다. 추출물을 탄산나트륨 용액 및 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-플루오로-1-나프틸)에타노에이트 (1.20 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.73 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J=9.9 및 8.1 Hz), 7.56-7.69 (2H, m), 7.96 (1H, dd, J=8.1 및 5.4 Hz), 8.13-8.16 (1H, m), 8.86-8.90 (1H, m).

참조예 75

4-플루오로-1-나프토니트릴 (865 ㎎) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (5.0 mL) 의 혼합물에 히드라진 1수화물 (0.45 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 30 ℃ 에서 40 분간 교반하였다. 물을 반응물에 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하였다. 물로 세정한 후, 침전물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 건조 및 농축시켜 4-히드라지노-1-나프토니트릴 (530 ㎎) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.47 (2H, br.s), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 8.59 (1H, br.s).

IR (KBr) 3312, 2205, 1578 ㎝$^{-1}$

참조예 76

2-브로모-5-플루오로페놀 (10.3 g), 탄산칼륨 (11.2 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 의 혼합물에 프로파르길 브로마이드 (8.64 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 의 혼합물을 실온에서 10 분간 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고, 헥산으로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-브로모-4-플루오로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠 (9.27 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.58 (1H, t, J=2.4 Hz), 4.77 (2H, d, J=2.4 Hz), 6.64 (1H, ddd, J=8.7, 7.8 및 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J=10.5 및 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.7 및 6.3 Hz).

참조예 77

1-브로모-4-플루오로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠 (9.00 g), 탄산세슘 (8.36 g) 및 디에틸아닐린 (60 mL) 의 혼합물을 240 ℃ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르로 희석하고, 1N 염산 및 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-브로모-4-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란 (7.06 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.50 (3H, d, J=0.9 Hz), 6.52 (1H, q, J=0.9 Hz), 6.79 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.7 및 4.8 Hz).

참조예 78

7-브로모-4-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란 (4.50 g), 시안화아연 (1.38 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.27 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (120 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 100 ℃ 에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (3.34 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.53 (3H, d, J=0.9 Hz), 6.55 (1H, q, J=0.9 Hz), 6.97 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.7 및 4.8 Hz).

IR (KBr) 2234, 1605, 1505 ㎝$^{-1}$

참조예 79

벤질 3-히드록시-1-피롤리딘 카르복실레이트 (5.00 g) 및 피리딘 (50 mL) 의 혼합물에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (4.74 g) 를 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1N 염산, 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-[[(4-메틸페닐)술포닐]옥시]-1-피롤리딘 카르복실레이트 (4.98 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.95-2.24 (2H, m), 2.45 (3H, d, J=2.7 Hz), 3.45-3.64 (4H, m), 5.05-5.12 (3H, m), 7.33-7.36 (7H, m), 7.77-7.80 (2H, m).

참조예 80

벤질 3-[[(4-메틸페닐)술포닐]옥시]-1-피롤리딘 카르복실레이트 (3.92 g), 불화칼륨 (3.64 g) 및 에틸렌 글리콜 (16 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 85 ℃ 에서 24 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-플루오로-1-피롤리딘 카르복실레이트 (1.32 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.88-2.32 (2H, m), 3.44-3.85 (4H, m), 5.12-5.32 (1H, m), 5.14 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m).

참조예 81

벤질 3-플루오로-1-피롤리딘 카르복실레이트 (1.32 g), 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 503 ㎎) 및 아세트산 (13 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 2 일간 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 4N 염화수소 - 에틸 아세테이트 (4.5 mL) 를 모액에 첨가하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 세정하여 3-플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 (711 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.95-2.28 (2H, m), 3.15-3.50 (4H, m), 5.43 (1H, dt, J=52.5 및 3.6 Hz), 9.58 (2H, br.s).

참조예 82

벤질 3-히드록시-1-피롤리딘 카르복실레이트 (10.0 g), 피리디늄 니크로메이트 (14.6 g) 및 디클로로메탄 (150 mL) 의 혼합물을 실온에서 3 일간 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 불용성 물질을 여과 제거하고, 디클로로메탄으로 세정하였다. 모액을 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-옥소-1-피롤리딘 카르복실레이트 (4.39 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.83-3.89 (4H, m), 5.18 (2H, s), 7.33-7.39 (5H, m).

참조예 83

벤질 3-옥소-1-피롤리딘 카르복실레이트 (4.00 g), 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (90%, 10.0g) 및 톨루엔 (50 mL) 의 혼합물을 실온에서 4 일간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3,3-디플루오로-1-피롤리딘 카르복실레이트 (3.23 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.27-2.41 (2H, m), 3.62-3.80 (4H, m), 5.15 (2H, s), 7.32-7.38 (5H, m).

참조예 84

벤질 3,3-디플루오로-1-피롤리딘 카르복실레이트 (3.00 g), 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 1.06 g) 및 아세트산 (30 mL) 의 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 2 일간 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 4N 염화수소 - 에틸 아세테이트 (5.0 mL) 를 모액에 첨가하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트로 세정하여 3,3-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 (1.65 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.37-2.59 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.63 (2H, t, J=12.4 Hz).

참조예 85

[1-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리디닐]아세트산 (500 ㎎), 요오드화에틸 (385 ㎎), 탄산칼륨 (926 ㎎) 및 N,N-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (558 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.08-1.22 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.66-1.71 (2H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.23 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.67-2.76 (2H, m), 4.00-4.16 (4H, m).

참조예 86

4-브로모-1-나프트알데히드 (1.00 g), 히드록실아민 히드로클로라이드 (355 ㎎), 나트륨 아세테이트 (523 ㎎), 에탄올 (16 mL) 및 물 (8.0 mL) 의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분포시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-1-나프트알데히드 옥심 (1.05 g) 을 수득하였다. 4N 염화수소 - 에틸 아세테이트 (0.96 mL) 및 OXONE (2.36 g) 을 수득된 물질 (800 ㎎) 및 N,N-디메틸포름아미드 (8.0 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 0.5N 염산 및 물로 연속해서 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-N-히드록시나프탈렌-1-카르복시이미도일 클로라이드 (660 ㎎) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.21-8.24 (1H, m), 8.30-8.33 (1H, m).

참조예 87

메틸 아세토아세테이트 (10.0 g), 탄산칼륨 (29.8 g) 및 아세톤 (145 mL) 의 혼합물에 1,2-디브로모에탄 (21.0 g) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 8 시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-아세틸시클로프로판카르복실레이트 (1.90 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (4H, s), 2.47 (3H, s), 3.75 (3H, s).

참조예 88

메틸 1-아세틸시클로프로판카르복실레이트 (1.40 g), [(1S)-1-페닐에틸]아민 (1.26 mL) 및 톨루엔 (18 mL) 의 혼합물을 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-4,5-디히드로-1H-피롤-3-카르복실레이트 (1.29 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.54 (3H, d, J=7.2 Hz), 2.33 (3H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.88 (1H, q, J=7.2 Hz), 7.21-7.38 (5H, m).

참조예 89

나트륨 트리아세톡시히드로보레이트 (2.02 g), 아세트산 (4.7 mL) 및 아세토니트릴 (4.7 mL) 의 혼합물에 메틸 2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-4,5-디히드로-1H-피롤-3-카르복실레이트 (780 ㎎) 및 아세토니트릴 (1.7 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 탄산나트륨 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 탄산나트륨 용액 및 염수로 연속해서 세정하고, 건조 및 농축시켜 메틸 (2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (778 ㎎) 를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-28.4°(c=2.08, EtOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.79 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.35 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.82-1.93 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.54 (1H, t, J=7.2 Hz), 2.70 (1H, td, J=9.3 및 3.9 Hz), 3.02-3.15 (1H, m), 3.44-3.62 (2H, m), 3.67 (3H, s), 7.21-7.36 (5H, m).

참조예 90

(2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (1.04 g) 및 테트라히드로푸란 (11 mL) 의 혼합물에 리튬 알루미늄 히드라이드 (160 ㎎) 를 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 물 (0.16 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (0.16 mL) 및 물 (0.48 mL) 을 연속해서 첨가하고, 생성 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 불용성 물질을 여과 제거하고, 모액을 농축시켜 [(2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-일]메탄올 (920 ㎎) 을 수득하였다. 수득된 화합물을 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.29 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.67-1.79 (1H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.36-2.46 (1H, m), 2.62 (1H, td, J=9.9 및 3.6 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 3.47 (1H, dd, J=9.9 및 3.3Hz), 3.86-3.99 (2H, m), 7.22-7.33 (5H, m).

참조예 91

10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 895 ㎎) 를 메탄올로 세정하고, 메탄올 (15 mL) 에 현탁시켰다. 이것에 [(2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-일]메탄올 (920 ㎎) 을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 사용하여 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 모액을 농축시켜 (2S,3S)-3-히드록시메틸-2-메틸피롤리딘 (483 ㎎) 을 수득하였다. 수득된 화합물을 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.76-1.87 (1H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.06-3.23 (2H, m), 3.56 (1H, dd, J=10.2 및 4.2 Hz), 3.81 (1H, dd, J=10.2 및 4.2 Hz).

참조예 92

Boc-L-알라닌 (20.0 g), 멜드럼 (meldrum's) 산 (16.0 g), 4-디메틸아미노피리딘 (29.7 g) 및 디클로로메탄 (460 mL) 의 혼합물에 이소프로페닐 클로로포르메이트 (12.5 mL) 및 디클로로메탄 (40 mL) 의 혼합물을 -5 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 5% 황산수소칼륨 용액 (500 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 분포시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질 및 에틸 아세테이트(500 mL) 의 혼합물을 30 분간 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 5% 탄산수소나트륨 용액 (500 mL)으로 추출하였다. 시트르산으로 추출물을 약 pH 3 으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트로 세정하여 tert-부틸 (2S)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (15.2 g) 를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 86.8°(c=0.515, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.56 (9H, s), 3.15-3.31 (2H, m), 4.42 (1H, qd, J=6.9 및 0.9 Hz).

참조예 93

tert-부틸 (2S)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (15.0 g), 아세트산 (35 mL) 및 디클로로메탄 (70 mL) 혼합물에 나트륨 테트라히드로보레이트 (985 ㎎) 를 0 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하고, 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃ 에서 10 분간 교반하고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 담황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 오일상 물질, 아세트산 (4.7 mL) 및 디클로로메탄 (70 mL) 의 혼합물에 나트륨 테트라히드로보레이트 (985 ㎎) 를 0 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하고, 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃ 에서 10 분간 교반하고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디이소프로필 에테르 및 헥산의 혼합 용액으로 세정하여 tert-부틸 (2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.25 g) 를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-24.6°(c=0.735, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.53 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J=17.1 및 9.0 Hz), 2.72 (1H, dd, J=17.1 및 7.8 Hz), 4.26 (1H, qui, J=6.6 Hz), 4.47-4.54 (1H, m).

참조예 94

트리플루오로아세트산 (4.0 mL) 에 tert-부틸 (2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.00 g) 를 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 분간 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물에 테트라히드로푸란 (5.0 mL) 을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 탄산칼륨으로 중화시키고, 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 혼합물을 농축시켜 무색 고체 물질 (1.56 g) 을 수득하였다. 고체 물질 및 테트라히드로푸란 (13 mL) 의 혼합물을 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.29 g) 및 테트라히드로푸란 (35 mL) 의 혼합물에 실온에서 15 분간 첨가하고, 혼합물을 70 ℃ 에서 24 시간 동안 교반하였다. 0 ℃ 로 냉각한 후, 물 (1.3 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (1.3 mL) 및 물 (4.0 mL) 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 모액을 농축시켰다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (13 mL) 을 첨가하고, 이어서 수득된 혼합물을 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.03 g) 및 테트라히드로푸란 (35 mL) 의 혼합물에 실온에서 15 분간 첨가하고, 혼합물을 70 ℃ 에서 18 시간 동안 교반하였다. 0 ℃ 로 냉각한 후, 물 (1.0 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (1.0 mL) 및 물 (3.0 mL) 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 모액을 농축시켜 (2S,3S)-3-히드록시-2-메틸피롤리딘 (1.19 g) 을 수득하였다. 수득된 화합물은 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 2.49-2.66 (2H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.83-3.87 (1H, m).

참조예 95

Boc-D-알라닌 (4.78 g), 멜드럼 산 (3.78 g), 4-디메틸아미노피리딘 (7.02 g) 및 디클로로메탄 (120 mL) 의 혼합물에 이소프로페닐 클로로포르메이트 (2.95 mL) 및 디클로로메탄 (10 mL) 의 혼합물을 -5 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 5% 황산수소칼륨 용액 (100 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질 및 에틸 아세테이트 (120 mL) 의 혼합물을 30 분간 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 5% 탄산수소나트륨 용액 (100 mL) 으로 추출하였다. 시트르산으로 추출물을 약 pH 3 으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시키고, 이어서 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트로 세정하여 tert-부틸 (2R)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (3.11 g) 를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-86.5°(c=0.204, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.56 (9H, s), 3.15-3.31 (2H, m), 4.42 (1H, qd, J=6.9 및 0.9 Hz).

참조예 96

tert-부틸 (2R)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (3.00 g), 아세트산 (4.7 mL) 및 디클로로메탄 (70 mL) 의 혼합물에 나트륨 테트라히드로보레이트 (985 ㎎) 를 0 ℃ 에서 1 시간 동안 첨가하고, 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃ 에서 10 분간 교반하고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 담황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 오일상 물질, 아세트산 (4.7 mL) 및 디클로로메탄 (70 mL) 의 혼합물에 나트륨 테트라히드로보레이트 (985 ㎎) 를 0 ℃ 에서 1 시간 동안 교반하고, 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃ 에서 10 분간 교반하고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디이소프로필 에테르 및 헥산의 혼합 용액으로 세정하여 tert-부틸 (2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.25 g) 를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 24.0°(c=0.515, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.53 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J=17.1 및 9.0 Hz), 2.72 (1H, dd, J=17.1 및 7.8 Hz), 4.26 (1H, qui, J=6.6 Hz), 4.47-4.54 (1H, m).

참조예 97

tert-부틸 (2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.20 g) 및 에틸 아세테이트 (18 mL) 의 혼합물에 4N 염화수소 - 에틸 아세테이트 (6.0 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 황색 오일상 물질을 수득하였다. 수득된 물질 및 테트라히드로푸란 (50 mL) 의 혼합물을 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.15 g) 에 실온에서 15 분간 첨가하고, 혼합물을 70 ℃ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 0 ℃ 로 냉각한 후, 물 (1.0 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (1.0 mL) 및 물 (3.0 mL) 을 연속해서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하였다. 모액을 농축시켜 (2R,3R)-3-히드록시-2-메틸피롤리딘 (1.00 g) 을 수득하였다. 수득된 화합물은 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 2.49-2.66 (2H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.83-3.87 (1H, m).

참조예 98

(4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시-D-프롤린 (0.94 g) 을 무수 테트라히드로푸란 (6 mL) 에 용해시켰다. 빙냉으로 교반하면서, 1 M 테트라히드로푸란 - 보란 테트라히드로푸란 용액 (20 mL) 을 적하하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 용액에 얼음물을 첨가하여 분해시켰다. 이어서, 이것에 포화 염수를 첨가하고, 수득된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 tert-부틸 (2R,4R)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.99 g) 를 무색 오일상 물질로서 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 2.20-2.50 (2H, m), 3.30-4.40 (6H, m).

참조예 99

1-벤질-5-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카르복실산 (2.34 g) 을 N,N-디메틸포름아미드 (40.0 mL) 에 용해시키고, 이것에 수소화나트륨 (오일중 60%, 0.99 g) 을 빙냉시키면서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 요오드화메틸 (3 mL) 을 빙냉하에서 첨가하여 교반하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물에 물을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 로 정제하고, 헥산 : 에틸 아세테이트 = 8 : 1 로부터 재결정화시켜 메틸 1-벤질-3,5-디메틸-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (1.40 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.44 (3H, s), 1.95-2.25 (2H, m), 3.36-3.55 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.00 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.00 (1H, d, J=15.0 Hz), 7.22-7.40 (5H, m).

$C_{15}H_{19}N_2O_3$ 의 분석치: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36.

실측치: C, 68.80; H, 7.08; N, 5.24.

참조예 100

빙냉으로 교반하면서, 리튬 알루미늄 히드라이드 (0.784 g) 를 테트라히드로푸란 (60 mL) 에 현탁시키고, 메틸 1-벤질-3,5-디메틸-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (2.7 g) 를 테트라히드로푸란 (50 mL) 에 용해시켜 소량 첨가하였다. 이어서, 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 20 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용액을 빙냉시키고, 4N - 수산화나트륨 (20 mL) 및 물 (20 mL) 을 첨가하여 분해시켰다. 이것에 테트라히드로푸란을 첨가하고, 3 번 기우려따랐다. 테트라히드로푸란층을 합치고, 농축 및 건조시켰다. 잔류물에 포화 염수를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Chromatorex NH Fuji buttocks Shea 제 제품) 로 정제하여 1-벤질-4-히드록시메틸-2,4-디메틸피롤리딘 (1.88 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (3H, s), 1.24 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.64-1.95 (2H, m), 2.05 (1H, dd, J=2.2 Hz 및 9.2 Hz), 2.46-2.68 (1H, m), 2.79 (1H, d, J=9.2 Hz), 2.95 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.26 (1H, dd, J=2.2 Hz 및 9.4 Hz), 3.43 (1H, d, J=9.4 Hz), 4.05 (1H, d, J=12.8 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

참조예 101

(4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시-D-프롤린 (0.93 g) 을 N,N-디메틸포름아미드 (12.0 mL) 에 용해시키고, 이것에 수소화나트륨 (오일중 60%, 400 ㎎) 을 빙냉시키면서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 추가로 교반하였다. 이것에 요오드화메틸 (1 mL) 을 빙냉으로 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물에 물을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물에 메틸 알코올 (30 mL) 을 첨가하여 용해시켰다. 이것에 4N 수산화나트륨 (4 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 수성층을 에테르로 세정하고, 황산수소칼륨 물로 pH = 2 로 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조 및 농축시켜 (4R)-1(tert-부톡시카르보닐)-4-메톡시-D-프롤린 (0.85 g) 을 수득하였다. 생성 물질을 무수 테트라히드로푸란 (6 mL) 에 용해시켰다. 이것에 1 M 테트라히드로푸란-보란 테트라히드로푸란 용액 (10 mL) 을 빙냉으로 교반하면서 적하하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이것에 얼음물을 첨가하여 분포시켰다. 포화 염수를 첨가하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 tert-부틸 (2R,4R)-2-(히드록시메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.7 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.40-4.20 (6H, m), 4.30-4.60 (1H, m).

참조예 102

2-페닐숙신산 (3.88 g) 에 아세틸 클로라이드 (10.0 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용액에 톨루엔을 첨가한 후, 농축 및 건조시켰다. 생성 혼합물을 톨루엔 (10 mL) 에 용해시키고, 벤질아민 (2.2 g) 을 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 15 분간 교반하였다. 이어서, 아세틸 클로라이드 (10 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용액을 농축시켰다. 반응물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-벤질-3-페닐피롤리딘-2,5-디온 (4.1 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.82 (1H, dd, J=4.8 Hz 및 J=18.2 Hz), 3.21 (1H,dd, J=9.6 Hz 및 18.2 Hz), 4.02 (1H, dd, J=4.8 Hz 및 9.6 Hz), 4.60-4.85 (2H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

참조예 103

빙냉하에서 교반하면서, 리튬 알루미늄 히드라이드 (1.15 g) 를 테트라히드로푸란 (50 mL) 에 현탁시키고, 1-벤질-3-페닐피롤리딘-2,5-디온 (4.1 g) 을 테트라히드로푸란 (30 mL) 에 용해시켜 적하하였다. 이어서, 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 12 시간 동안 추가로 가열 환류시켰다. 반응 용액을 빙냉시킨 후, 이것에 4N-수산화나트륨 (10 mL) 및 물 (10 mL) 을 첨가하여 혼합물을 분포시켰다. 테트라히드로푸란을 첨가하고, 혼합물을 3 번 기우려 따랐다. 테트라히드로푸란층을 합하고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물에 포화 염수를 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-벤질-3-페닐피롤리딘 (2.35 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80-2.00 (1H, m), 2.22-2.45 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=1.4 Hz 및 7.8 Hz), 2.60-2.92 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=1.4 Hz 및 7.8 Hz), 3.28-3.47 (1H, m), 3.62 (2H, s), 7.12-7.40 (10H, m).

참조예 104

D-말산 (8 g) 에 아세틸 클로라이드 (25 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 가열 환류시키고, 이어서 농축 및 건조시켰다. 이것에 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 2 회 농축시키고 건조시켰다. 잔류물에 톨루엔 (25 ml) 을 첨가하고, 벤질아민 (6.7 g) 을 빙냉하에서 교반하면서 적하하였다. 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 30 분간 진탕시켰다. 이어서, 이것에 아세틸 클로라이드 (25 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 가열 환류시키고, 이어서 농축 및 건조시켰다. 이것에 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 2 번 농축시키고 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (3R)-3-아세톡시-1-벤질-2,5-디옥소피롤리딘 (14.9 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.16(1H, s), 2.67(1H, dd, J=4.6 Hz 및 18.4 Hz), 3.17(1H, d, J=8.8, 18.4Hz), 4.70(2H, s),5.45(1H, dd, J=4.4 Hz 및 8.8 Hz), 7.28-7.45(5H, m).

참조예 105

(3R)-3-아세톡시-1-벤질-2,5-디옥소피롤리딘 (14.9 g) 을 에틸 알코올 (150 mL) 에 용해시키고, 아세틸 클로라이드 (8 mL) 를 실온에서 적하하였다. 혼합물을 4 시간 동안 50 ℃ 로 가온시키면서 진탕시켰다. 빙냉시킨 후, 혼합물을 농축 및 건조시켰다. 이것에 톨루엔을 첨가하고, 추가로 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 재결정화시켜 (3R)-1-벤질-3-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (7.85 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.68(1H, dd, J=4.8 Hz, 및 18.2 Hz), 3.06(1H, dd, J=8.4 Hz, 및 18.2 Hz), 3.5(1H, d, J=2.8 Hz), 4.52-4.70(1H, m), 4.65(2H, s), 5.45 (1H, dd, J=4.4 Hz 및 8.8 Hz), 7.20-7.50(5H, m).

참조예 106

(3R)-1-벤질-3-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (19.7 g) 을 디에틸 에테르 (600 mL) 에 용해시켰다. 이것에 브롬화벤질 (49.3 g) 및 산화은 (I) (66.8 g) 을 빛 차단하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 일간 진탕시켰다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 여과액을 합하고, 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (3R)-1-벤질-3-벤질옥시 피롤리딘-2,5-디온 (25.5 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.66(1H, dd, J=4.4 Hz 및 18.4 Hz), 2.96(1H, dd, J=8.0 Hz 및 8.6 Hz), 4.36(1H, dd, J=8.0 Hz 및 8.6 Hz), 4.66(2H, s), 4.78(1H, d, J=11.8 Hz), 4.99(1H, d, J=11.8 Hz), 7.20-7.40(10H, m).

참조예 107

(3R)-1-벤질-3-벤질옥시 피롤리딘-2,5-디온 (12 g) 을 테트라히드로푸란 (200 mL) 에 용해시키고, 질소 분위기하에서 -70 ℃ 로 냉각시켰다. 이것에 1 M-메틸 염화마그네슘 (THF 중 용액, 100 mL) 을 적하하고, 혼합물을 -70 ℃ 로 유지시키고, 3 시간 동안 진탕시켰다. 반응 용액에 염화암모늄 포화 수용액 (200 mL) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 포화 염수로 세정하였다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 이어서 건조시켰다. 잔류물에 헥산 : 에틸 아세테이트 = 4 : 1 을 첨가하여 (4R)-1-벤질-4-(벤질옥시)-5-히드록시-5-메틸피롤리딘-2-온 (9.5 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29(3H, s), 2.50-2.80(2H, m), 3.72(1H, s), 3.87(1H, dd, J=4.2 Hz 및 5.4 Hz), 4.42(1H, d, 15.4 Hz), 4.57(1H, d, J=11.8 Hz), 4.59(1H, d, 15.4 Hz), 4.70 (1H, d, 11.8 Hz), 7.20-7.45(10H, m).

참조예 108

(4R)-1-벤질-4-(벤질옥시)-5-히드록시-5-메틸피롤리딘-2-온 (12.43 g) 을 디클로로메탄 (200 mL) 에 용해시키고, 이것에 트리에틸실란 (13.93 g) 을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에서 -70 ℃ 로 빙냉시켰다. 이것에 삼불화붕소 에틸에테르 착물 (6 mL) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 10 분간 진탕시켰다. 이어서, 혼합물을 1 시간 동안 추가로 진탕시켰다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (4R, 5S)-1-벤질-4-(벤질옥시)-5-메틸피롤리딘-2-온 (11.3 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14(3H, d, J=6.6 Hz), 2.53(1H, dd, J=3.2 Hz 및 17.2 Hz), 2.77(1H, ddd, J=0.8 Hz 및 6.6 Hz 및 17.2 Hz), 3.56(1H, dq, J=2.6 Hz 및 6.6 Hz), 3.79(1H, ddd, J=2.6 Hz 및 3.2 Hz 및 6.6 Hz), 3.98(1H, d, J=15.4 Hz), 4.42(1H, d, J=11.8 Hz), 4.50(1H, d, J=11.8 Hz), 5.03(1H, d, J=15.4 Hz),7.10-7.501(10H, m).

참조예 109

(4R,5S)-1-벤질-4-(벤질옥시)-5-메틸피롤리딘-2-온 (11.7g) 을 메틸 알코올 (300 mL) 에 용해시키고, 이것에 10% 팔라듐 탄소 (50% 물 함량, 8 g) 를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기하에서 18 시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (4R,5S)-1-벤질-4-(히드록시)-5-메틸피롤리딘-2-온 (7.48 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14(3H, d, J=6.6), 2.11(1H, d, J=4.4 Hz), 2.40(1H, dd, J=3.2 Hz 및 17.2 Hz), 2.81(1H, ddd, J=1.0 Hz 및 6.6 Hz 및 17.2 Hz), 3.38(1H, m), 3.98(1H, d, J=15.0 Hz), 4.00-4.15(1H, m), 4.99(1H, d, J=15.0 Hz), 7.15-7.40(5H, m).

참조예 110

리튬 알루미늄 히드라이드 (6.9 g) 를 테트라히드로푸란 (안정화제 함유, 100 mL) 에 현탁시키고, (4R,5S)-1-벤질-4-(히드록시)-5-메틸피롤리딘-2-온 (12.4 g) 을 테트라히드로푸란 (100 mL) 에 용해시켰다. 생성 용액을 실온에서 적하하고, 4.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 용액을 빙냉하에서 진탕시키면서, 4N-수산화나트륨 수용액 (75 mL) 을 적하하고 (격렬하게 반응함), 추가로 물 (50 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 30 분간 진탕시켰다. 기우려따라서 테트라히드로푸란층을 분리하고, 잔류물에 테트라히드로푸란 (안정화제 함유) 을 첨가하여 기우려따르기를 3 번 반복하였다. 테트라히드로푸란 용액을 합하여 농축시켰다. 잔류물에 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 2 회 추출하고, 포화 염수로 세정하였다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-올 (10.1 g) 을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 68.61°(C=3.0, $CHCl_3$).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14(3H, d, J=6.6 Hz), 2.11(1H, d,J=4.4 Hz), 2.40(1H, dd, J=3.2 Hz 및 17.2 Hz), 2.81(1H, ddd, J=1.0 Hz 및 6.6 Hz 및 17.2 Hz), 3.38(1H, m), 3.98(1H, d, J=15.0 Hz), 4.00-4.15(1H, m), 4.99(1H, d, J=15.0 Hz), 7.15-7.40(5H, m).

참조예 111

에틸 (디에톡시 포스포릴) 아세테이트 (3.54 g) 무수 테트라히드로푸란 (20 mL) 에 용해시키고, 수소화나트륨 (오일중 60%, 0.63 g) 을 빙냉하에서 교반하면서 첨가하였다. 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 10 분간 교반하였다. 이어서, tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.47 g) 를 무수 테트라히드로푸란 (6 mL) 에 용해시킨 후, 빙냉하에서 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 물을 반응물에 붓고, 황산수소칼륨 물로 pH = 2 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 = 2 : 1) 로 정제하여 tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (1.78 g) 의 혼합물의 혼합물을 수득하였다. 전체량의 혼합물을 메틸 알코올 (50 mL) 에 용해시키고, 이것에 10% 팔라듐 탄소 (물 함유) (0.9 g) 를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기하에서 11 시간 동안 교반하였다. 촉매을 여과하여 제거하고, 여과액을 농축 및 건조시켜 tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에티)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.75 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27(3H, t, J=7.2 Hz), 1.38-1.68(1H, m), 1.46(9H, s), 1.96-2.18(1H, m), 2.34-2.43(2H, m), 2.44-2.68(1H, m), 2.84-3.04(1H, m), 3.16-3.68(3H, m), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz).

참조예 112

디메틸술폭시드 (20 mL) 에 수소화나트륨 (오일중 60%, 0.6 g) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 55 ℃ 에서 유지시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 (트리페닐)포스포늄 브로마이드 (5.57 g) 를 첨가하고, 혼합물을 55 ℃ 에서 45 분간 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 되돌리고, tert-부틸 (2R)-2-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (2 g) 를 디메틸 술폭시드 (4 mL) 에 용해시켜 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 얼음물을 반응물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-[(1E)-프로프-1-에닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.6 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44(9H, s), 1.50-2.20(7H, m), 3.30-3.50(2H, m), 4.10-4.65(1H, m), 5.20-5.60(2H, m).

참조예 113

메틸-(2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)1-페닐에틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (1.0 g) 를 탈수 테트라히드로푸란 (10 mL) 에 용해시켰다. 질소 분위기하에서, 생성 용액을 -50 ℃ 로 냉각시키고, 1 M-메틸 염화마그네슘 (THF 용액중, 12 mL) 을 적하하였다. 온도를 실온으로 되돌리고, 혼합물을 3 시간 동안 진탕시켰다. 포화 염화암모늄 수용액 (8 mL) 을 반응 용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 포화 염수로 세정하였다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 수득된 물질을 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[(2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-일]프로판-2-올 (0.9 g) 을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03(3H, d, J=6.6 Hz), 1.21(3H, s), 1.32(3H, s), 1.33(3H, d, J=6.6 Hz), 1.60-1.90(3H, m), 2.05-2.25(1H, m), 2.40-2.64(2H, m), 3.30-3.70(2H, m), 7.15-7.40(5H, m).

참조예 114

벤질 1-아세틸시클로프로판 카르복실레이트 (13 g) 및 (1R)-1-페닐에틸아민 (7.6 g) 을 톨루엔 (100 mL) 에 용해시키고, 수득된 용액을 탈수시키면서 22 시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-4,5-디히드로-1H-피롤-3-카르복실레이트 (13.2 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55(3H, d, J=6.8 Hz), 2.34(3H, s), 2.65-2.85(2H, m), 3.05-3.55(2H, m), 4.89(1H, q, J=6.8 Hz), 5.15(2H, s), 7.20-7.50(10H, m).

참조예 115

아세트산 (70 mL) 을 15 내지 20 ℃ 로 유지시키고, 수소화붕소나트륨 (4.66 g) 을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 분간 교반하였다. 아세토니트릴 (35 mL) 을 첨가하고, 벤질 2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-4,5-디히드로-1H-피롤-3-카르복실레이트 (13.2 g) 를 아세토니트릴 (35 mL) 에 용해시키고, 냉각하에서 5 ℃ 로 교반하면서 적하하였다. 반응물을 0 내지 8 ℃ 로 유지시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축 및 건조시킨 후, 잔류물을 포화 탄산나트륨 물로 알칼리성화시켰다. 생성 잔류물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 포화 염수로 세정하였다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 (2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (11.7 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.78(3H, d, J=6.6 Hz), 1.33(3H, d, J=6.6 Hz), 1.80-2.35(2H, m), 2.45-2.85(2H, m), 3.00-3.22(1H, m), 3.40-3.70(2H, m), 5.00-5.20(2H, m), 7.20-7.40(10H, m).

참조예 116

벤질 (2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (11.7 g) 를 메틸 알코올 (100 mL) 에 용해시키고, 이것에 10% 팔라듐 탄소 (물 함유) (3.0 g) 를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기하에서 16 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축 및 건조시켰다. 잔류물을 아세톤으로부터 재결정화시켜 (2S,3S)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (4.77 g) 을 수득하였다. 수득된 화합물 (2.0 g) 을 물 (40 mL) 에 용해시키고, 이것에 탄산나트륨 (2.65 g) 및 아세톤 (10 mL) 을 첨가하고, 이어서 디-t-부틸 디카보네이트 (5.07 g) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 디카보네이트를 증류하여 제거하고, 물을 첨가하고, 황산수소칼륨으로 pH = 2 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 헥산으로부터 결정화시켜 (2S,3S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (3.19 g) 을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 13.3°(c=0.328, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.13(3H, d, J=6.6 Hz), 1.47(9H, s), 1.95-2.40(2H, m), 3.00-3.60(3H, m), 4.05-4.40(1H, m).

참조예 117

(2S,3S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (0.917 g) 을 디옥산 (20 mL) 에 용해시키고, 피리딘 (0.2 mL) 을 첨가하고, 이어서 디-t-부틸 카보네이트 (1.14 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 10 분간 교반하였다. 이것에 탄산암모늄 (0.4 g) 을 첨가하고, 반응물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 디옥산을 증류 제거한 후, 물을 첨가하고, 황산수소칼륨으로 pH = 2 로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세정하고, 건조 및 농축시켜 부틸 (2S,3S)-3-(아미노카르보닐)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.76 g) 를 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12(3H, d, J=6.6 Hz), 1.46(9H, s), 1.90-2.45(2H, m), 2.85-3.10(1H, m), 3.20-3.60(2H, m), 4.10-4.30(1H, m), 4.45(1H, br.s), 5.10(1H, br.s).

실시예 1 (화합물 1의 제조)

4-아미노-1-나프토니트릴 (1.75 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL)의 혼합물에 실온에서 수소화나트륨 (오일 중 60%, 1.25 g)를 가하고, 혼합물을 20 분간 교반하였다. 1,4-디브로모부탄 (2.24 g) 을 첨가한 후, 혼합물을 15 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (1.76 g) 을 수득하였다(화합물 1).

mp 109 - 110℃

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01-2.08 (4H, m), 3.59-3.66 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.48 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.13-8.17 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr) 2203, 1563, 1518 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2$ 에 대한 계산치: C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60.

실측치: C, 80.99; H, 6.33; N, 12.47.

실시예 2 (화합물 2의 제조)

4-(1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (1.76 g), 2 N KOH 용액 (2.7 mL), 및 에탄올 (2.7 mL) 혼합물을 100℃에서 2일간 교반하였다. 불용물은 여과하고, 여과액을 물로 세척하였다. 세척액 및 모액을 조합하여 1 N 염산으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 씻고 건조 및 농축하여 4-(1-피롤리디닐)-1-나프토산 (17 mg) 을 수득하였다(화합물 2).

mp 194℃ (분해).

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) δ: 1.94-2.00 (4H, m), 3.48-3.54 (4H, m), 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.47 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 9.05-9.09 (1H,m), 12.27 (1H, br.s).

실시예 3 (화합물 3의 제조)

4-아미노-1-나프토니트릴 (500 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (5.5 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 346 mg)를 실온에서 가하고, 혼합물을 20 분간 교반하였다. 1,5-디브로모펜탄 (663 mg) 을 첨가한 후, 혼합물을 15 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (597 mg)을 수득하였다 (화합물 3).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66-1.73 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 3.11-3.14 (4H, m), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.52-7.58 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.14-8.19 (2H, m).

IR (KBr) 2938, 2215, 1572 cm^{-1}

실시예 4 (화합물 4의 제조)

4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (130 mg)에 4N 염산 - 에틸 아세테이트 (1.5 mL)을 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과하고 여과액을 디에틸 에테르로 씻어 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 염산 (120 mg)을 수득하였다 (화합물 4).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.62-1.67 (2H, m), 1.76-1.84 (4H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 and 1.2 Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 and 1.2 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m).

실시예 5 (화합물 5의 제조)

4-브로모-1-나프틸아민 (500 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (6.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 262 mg)를 실온에서 가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 1,5-디브로모펜탄 (502 mg) 을 첨가한 후, 혼합물을 15 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-브로모-1-나프틸)피페리딘 (120 mg)을 수득하였다 (화합물 5).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 (2H, br.s), 1.84 (4H, qui, J=5.4 Hz), 3.03 (4H, br.s), 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.48-7.68 (3H, m), 8.17-8.24 (2H, m).

실시예 6 (화합물 6의 제조)

4-(트리플루오로메틸)-1-나프틸아민 (200 mg), 1,5-디브로모펜탄 (544 mg), 탄산칼륨 (654 mg), 요오드화 나트륨 (710 mg), 및 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL)의 혼합물을 13 시간 동안 90℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-(트리플루오로메틸)-1-나프틸]피페리딘 (108 mg)을 수득하였다 (화합물 6).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68 (2H, br.s), 1.85 (4H, qui, J=5.4 Hz), 3.08 (4H, br.s), 6.99 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J=8.1 and 0.9 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2938, 1582, 1516 cm^{-1}

실시예 7 (화합물 7의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 모르폴린 (0.10 mL), 탄산칼륨 (162 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL) 의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-모르폴리닐)-1-나프토니트릴 (113 mg)을 수득하였다 (화합물 7).

mp 128 - 129℃

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.17-3.20 (4H, m), 3.99-4.02 (4H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.19-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76.

실측치: C, 75.69; H, 6.15; N, 11.65.

실시예 8 (화합물 8의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (500 mg), 티오모르폴린 (0.57 mL), 탄산칼륨 (808 mg), 및 디메틸술폭시드 (5.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-티오모르폴리닐)-1-나프토니트릴 (560 mg)을 수득하였다 (화합물 8).

mp 130 - 131℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.94-2.97 (4H, m), 3.41-3.45 (4H, m), 7.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 and 1.2 Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 and 1.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.13-8.17 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2S$ 에 대한 계산치: C, 70.83; H, 5.55;N, 11.01.

실측치: C, 70.84; H, 5.60; N, 10.87.

실시예 9 (화합물 9의 제조)

4-(4-티오모르폴리닐)-1-나프토니트릴 (500 mg) 및 디클로로메탄 (3.0 mL)의 혼합물에, -78℃에서 m-클로로퍼벤조산 (70%, 242 mg) 및 디클로로메탄 (3.0 mL)의 혼합물을 가하고, 1시간 동안 교반하였다. 소듐 설파이트 용액 첨가 이후 온도를 실온으로 승온하고 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 탄산나트륨 용액, 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-옥시드-4-티오모르폴리닐)-1-나프토니트릴 (239 mg)을 수득하였다 (화합물 9).

mp 183 - 184℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.11-3.14 (4H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 and 1.2 Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 and 1.2 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.10-8.13 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2218, 1574 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2OS$ 에 대한 계산치: C, 66.64; H, 5.22; N, 10.36.

실측치: C, 66.63; H, 4.98; N, 10.21.

실시예 10 (화합물 10의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 아제판 (116 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-아제파닐)-1-나프토니트릴 (116 mg)을 수득하였다 (화합물 10).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-1.92 (8H, m), 3.40-3.44 (4H, m),7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.52 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.15-8.18 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m).

IR (KBr) 2930, 2213, 1568 cm^{-1}

실시예 11 (화합물 11의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (300 mg), 4-히드록시피페리딘 (355 mg), 탄산칼륨 (485 mg), 및 디메틸술폭시드 (3.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-히드록시-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (380 mg)을 수득하였다 (화합물 11).

mp 126 - 127℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.85-1.96 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{16}H_{16}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10.

실측치: C, 76.01; H, 6.29; N, 10.92.

실시예 12 (화합물 12의 제조)

4-(4-티오모르폴리닐)-1-나프토니트릴 (150 mg) 및 디클로로메탄 (2.0 mL)의 혼합물에, -78℃에서 m-클로로퍼벤조산 (70%, 291 mg) 및 디클로로메탄 (3.0 mL)의 혼합물을 가하고, 0℃ 로 승온하면서 5시간 동안 교반하였다. 소듐 설파이트 용액 첨가 이후 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 탄산나트륨 용액, 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1,1-디옥시드-4-티오모르폴리닐)-1-나프토니트릴 (112 mg)을 수득하였다 (화합물 12).

mp 265℃(분해).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.36-3.39 (4H, m), 3.68-3.71 (4H, m), 7.17 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.65-7.77 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.25-8.29 (1H, m).

IR (KBr) 2218, 1574 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2O_2S$ 에 대한 계산치: C, 62.92; H, 4.93; N, 9.78.

실측치: C, 62.83; H, 5.05; N, 9.71.

실시예 13 (화합물 13의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (1.00 g), 1,4-디옥산-8-아자스피로[4,5]데칸 (1.67 g), 탄산칼륨 (1.62 g), 및 디메틸술폭시드 (10 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1,4-디옥산-8-아자스피로[4,5]데카-8-일)-1-나프토니트릴 (1.42 g)을 수득하였다 (화합물 13).

mp 142 - 143℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.02 (4H, t, J=5.7 Hz), 3.26-3.29 (4H, m), 4.04 (4H, s), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ 에 대한 계산치: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

실측치: C, 73.34; H, 6.19; N, 9.40.

실시예 14 (화합물 14의 제조)

4-(1,4-디옥산-8-아자스피로[4,5]데카-8-일)-1-나프토니트릴 (423 mg), p-톨루엔 술폰산 1수화물 (410 mg), 아세톤 (17 mL), 및 물 (2.5 mL)의 혼합물을 75℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축하고, 탄산나트륨 용액을 거기에 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-옥소-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (105 mg)을 수득하였다 (화합물 14).

mp 143 - 144℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.77 (4H, t, J=6.0 Hz), 3.49 (4H, t, J=6.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.62-7.73 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.22-8.26 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1717, 1574 cm^{-1}

$C_{16}H_{14}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19.

실측치: C, 76.63; H, 5.87; N, 10.98.

실시예 15 (화합물 15의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (500 mg), 이소니페코타미드 (749 mg), 탄산칼륨 (808 mg), 및 디메틸술폭시드 (5.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-시아노-1-나프틸)-4-피페리딘 카르복스아미드 (651 mg)를 수득하였다 (화합물 15).

mp 249 - 250℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.88-1.94 (4H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 6.85 (1H, br.s), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, br.s), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.76 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m).

IR (KBr) 2211, 1663 cm^{-1}

$C_{17}H_{17}N_3O$ 에 대한 계산치: C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04.

실측치: C, 72.92; H, 6.22; N, 14.87.

실시예 16 (화합물 16의 제조)

4-아미노-3-브로모-1-나프토니트릴 (250 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL)의 혼합물에 실온에서 수소화나트륨 (오일 중 60%, 121 mg)를 가하고, 혼합물을 20 분간 교반하였다. 1,5-디브로모펜탄 (233 mg) 을 첨가한 후, 결과적인 혼합물을 15 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (198 mg)을 수득하였다 (화합물 16).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48-1.90 (6H, m), 3.14 (2H, br), 3.49 (2H, br), 7.59-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.14-8.17 (1H, m), 8.38-8.43 (1H, m).

IR (KBr) 2934, 2222, 1551 cm^{-1}

실시예 17 (화합물 17의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 1-메틸피페라진 (117 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-메틸-1-피페라지닐)-1-나프토니트릴 (100 mg)을 수득하였다 (화합물 17).

mp 128 - 129℃

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.43 (3H, s), 2.73 (4H, br.s), 3.22 (4H, br.s), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.2 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.2 Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2795, 2215, 1574 cm^{-1}

$C_{16}H_{17}N_3$ 에 대한 계산치: C, 76.46; H, 6.82; N, 16.72.

실측치: C, 76.29; H, 6.62; N, 16.48

실시예 18 (화합물 18의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (400 mg), 3-히드록시피롤리딘 (467 mg), 탄산칼륨 (646 mg), 및 디메틸술폭시드 (4.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (447 mg)을 수득하였다 (화합물 18).

mp 138 - 139℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.93 (1H, d, J=6.6 Hz),2.08-2.29 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.13-8.16 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 3434, 2205, 1561 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76.

실측치: C, 75.37; H, 5.90; N, 11.57.

실시예 19 (화합물 19의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (400 mg), 3-(히드록시메틸) 피페리딘 (539 mg), 탄산칼륨 (646 mg), 및 디메틸술폭시드 (4.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (560 mg)을 수득하였다 (화합물 19).

^{1}H-NMR (300 Hz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.32 (1H, m), 1.59 (1H, br.s), 1.86-1.96 (3H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.66 (1H, t, J=10.5 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

IR (KBr) 2932, 2216, 1572 cm^{-1}

실시예 20 (화합물 20의 제조)

4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (560 mg)에 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (2.0 mL)을 가하고, 혼합물을 5 분간 실온에서 교반한 후, 농축하였다. 수득한 잔류물을 디에틸 에테르로 처리하여 4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 염산 (631 mg)을 수득하였다 (화합물 20).

^{1}H-NMR (300 Hz, DMSO-d_6) δ: 1.10-1.24 (1H, m), 1.74-2.04 (4H, m), 2.54 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.76-2.84 (1H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

실시예 21 (화합물 21의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), (S)-3-(히드록시메틸)피페리딘 (135 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(3S)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (133 mg)을 수득하였다 (화합물 21).

$[\alpha]_D$=+ 4.9°(c=0.460, MeOH).

^{1}H-NMR (300 Hz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.32 (1H, m), 1.59 (1H, br.s), 1.86-1.96 (3H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.66 (1H, t, J=10.5 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

화합물 21은, 대안의 방법으로서, 실시예 23에 개시된 광학 분리법 (optical resolution) 으로 수득하였다.

실시예 22 (화합물 22의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), (R)-3-(히드록시메틸)피페리딘 (135 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃ 에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(3R)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (139 mg)을 수득하였다 (화합물 22).

$[\alpha]_D$=-4.4°(c=0.460, MeOH).

^{1}H-NMR (300 Hz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.32 (1H, m), 1.59 (1H, br.s), 1.86-1.96 (3H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.66 (1H, t, J=10.5 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

화합물 22은, 대안의 방법으로서, 실시예 23에 개시된 광학 분리법으로 수득하였다.

실시예 23 (화합물 21 및 22의 제조)

4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (3.53 g)을, CHILALCEL OD (50 x 500 mm)으로 광학 분리하여, 4-[(3S)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 21, 1.77 g) 및 4-[(3R)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 22, 1.77 g)을 수득하였다.

실시예 24 (화합물 23의 제조)

4-[(3S)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (1.66 g)에 4N 염산 - 에틸 아세테이트 (2.0 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 5 분간 교반하였다. 침전된 화합물을 여과하고 에틸 아세테이트로 씻어 4-[(3S)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 염산 (1.71 g)을 수득하였다 (화합물 23).

mp 179 - 180℃.

$[\alpha]_D$=+ 1.3° (c=0.535, MeOH).

^{1}H-NMR (300 Hz, DMSO-d_6) δ: 1.10-1.24 (1H, m), 1.74-2.04 (4H, m), 2.54 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.76-2.84 (1H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

$C_{17}H_{18}N_2O$·HCl 에 대한 계산치: C, 67.43; H, 6.32; N, 9.25.

실측치: C, 67.21; H, 6.40; N, 9.07.

실시예 25 (화합물 24의 제조)

4-[(3R)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (1.66 g)에 4N 염산 - 에틸 아세테이트 (2.0 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 5 분간 교반하였다. 침전된 화합물을 여과하고 에틸 아세테이트로 씻어 4-[(3R)-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 염산 (1.72 g)을 수득하였다 (화합물 24).

mp 178 - 179℃.

$[\alpha]_D$=-0.45° (c=0.520, MeOH).

^{1}H-NMR (300 Hz, DMSO-d_6) δ: 1.10-1.24 (1H, m), 1.74-2.04 (4H, m), 2.54 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.76-2.84 (1H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

$C_{17}H_{18}N_2O$·HCl 에 대한 계산치: C, 67.43; H, 6.32; N, 9.25.

실측치: C, 67.32; H, 6.30; N, 9.01.

실시예 26 (화합물 25의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (500 mg), tert-부틸 3-피롤리디닐 카르바메이트 (1.09 g), 탄산칼륨 (808 mg), 및 디메틸술폭시드 (10 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피롤리디닐 카르바메이트 (765 mg)을 수득하였다 (화합물 25).

mp 157 - 158℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.92-2.08 (1H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 3.41-3.61 (2H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.78 (1H, br.s), 6.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.48 (1H, ddd, J=8.8, 6.8 및 1.2 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.8, 6.8 및 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.15-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2978, 2209, 1694 cm^{-1}

$C_{20}H_{23}N_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45.

실측치: C, 70.56; H, 6.93; N, 12.20.

실시예 27 (화합물 26의 제조)

4-아미노-2-브로모-1-나프토니트릴 (70 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (3.5 mL)의 혼합물에 실온에서 수소화나트륨 (오일 중 60%, 134 mg)를 가하고 혼합물을 20 분간 교반하였다. 1,5-디브로모펜탄 (93 mg) 을 첨가한 후, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (58 mg)을 수득하였다 (화합물 26).

mp 179 - 180℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-1.74 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 3.12-3.16 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.55 (1H, ddd, J=8.4, 7.2 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 7.2 및 1.5 Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.12-8.16 (2H, m).

IR (KBr) 2938, 2218, 1570 cm^{-1}

$C_{16}H_{15}BrN_2$ 에 대한 계산치: C, 60.97; H, 4.80; N, 8.89.

실측치: C, 60.89; H, 4.70; N, 8.90.

실시예 28 (화합물 27의 제조)

디메틸술폭시드 (0.10 mL) 및 디클로로메탄 (3.0 mL)의 혼합물에 옥살릴 클로라이드 (60 ㎕)를 -78℃에서 가하였다. 5분 후, 4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (150 mg), 디클로로메탄 (3.0 mL), 및 디메틸술폭시드 (0.20 mL)의 혼합물을 가하고, 혼합물을 15분간 교반하였다. 트리에틸아민 (0.44 mL)을 거기에 가하고 결과의 혼합물을 실온으로 승온하며 30 분간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 N 염산, 탄산나트륨 용액 및 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-옥소-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (83 mg)을 수득하였다 (화합물 27).

mp 153 - 154℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.76 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.73 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.16-8.18 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2215, 1759, 1572 cm^{-1}

$C_{15}H_{12}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86.

실측치: C, 75.89; H, 5.13; N, 11.69.

실시예 29 (화합물 28의 제조)

tert-부틸 1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피롤리디닐 카르바메이트 (600 mg)에 실온에서 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (3.0 mL)를 가하고, 혼합물을 30 분간 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 에틸 아세테이트로 씻어 4-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 디히드로클로라이드 (558 mg)을 수득하였다 (화합물 28).

mp 161 - 163℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.11-2.21 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J=10.8 및 3.6 Hz), 3.82-3.96 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.01-8.04 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.58 (3H, br.s).

IR (KBr) 2209, 1518 cm^{-1}

실시예 30 (화합물 29의 제조)

수소화나트륨 (오일 중 60%, 40 mg)를 헥산으로 씻고, N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중에 현탁하였다. 4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (100 mg)을 가하고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 요오드화 메틸 (78 ㎕) 을 첨가한 후, 혼합물을 40분간 교반하였다. 추출물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-메톡시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (102 mg)을 수득하였다 (화합물 29).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.10-2.24 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.52 (1H, ddd, J=12.0, 7.5 및 4.5 Hz), 3.57-3.62 (1H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.09-4.14 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=8.7, 6.9 및 1.5 Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8.7, 6.9 및 1.5 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.14-8.18 (1H, m), 8.22-8.25 (1H, m).

IR (KBr) 2205, 1563, 1518 cm^{-1}

실시예 31 (화합물 30의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 4-(히드록시메틸) 피페리딘 (135 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (150 mg)을 수득하였다 (화합물 30).

mp 135 - 136℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (1H, t-유사), 1.58-1.80 (3H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.55 (1H, d.t-유사, J=12.3 Hz), 3.65 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2915, 2216, 1572 cm^{-1}

$C_{17}H_{18}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52.

실측치: C, 76.35; H, 6.88; N, 10.42.

실시예 32 (화합물 31의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (300 mg), (S)-에틸 니페코테이트 (551 mg), 탄산칼륨 (485 mg), 및 디메틸술폭시드 (3.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실레이트 (508 mg)을 수득하였다 (화합물 31).

$[\alpha]_D$=+ 49.6° (c=0.580, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.70-2.03 (3H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.79-2.95 (2H, m), 3.07 (1H, t, J=10.6 Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.13-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1730, 1574 cm^{-1}

실시예 33 (화합물 32의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (300 mg), (R)-에틸 니페코테이트 (551 mg), 탄산칼륨 (485 mg), 및 디메틸술폭시드 (3.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (3R)-1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실레이트 (451 mg)을 수득하였다 (화합물 32).

$[\alpha]_D$=-56.4° (c=0.475, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.70-2.03 (3H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.79-2.95 (2H, m), 3.07 (1H, t, J=10.6 Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.13-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1730, 1574 cm^{-1}

실시예 34 (화합물 33의 제조)

에틸 (3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실레이트 (396 mg), 1 N 수산화나트륨 용액 (2.6 mL), 및 테트라히드로퓨란 (4.4 mL)의 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 씻고 건조 및 농축하여 (3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실레이트 (351 mg)을 수득하였다 (화합물 33).

$[\alpha]_D$=+ 60.9° (c=0.495, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-2.24 (4H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m).

IR (KBr) 2947, 2216, 1705, 1474 cm^{-1}

실시예 35 (화합물 34의 제조)

에틸 (3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실레이트 (340 mg), 1 N 수산화나트륨 용액 (2.2 mL), 및 테트라히드로퓨란 (4.0 mL)의 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 씻고 건조 및 농축하여 (3R)-1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실레이트 (287 mg)을 수득하였다 (화합물 34).

$[\alpha]_D$=-63.9° (c=0.500, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.74-2.24 (4H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55-7.68 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m).

IR (KBr) 2947, 2216, 1705, 1474 cm^{-1}

실시예 36 (화합물 35의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (400 mg), 2-(메톡시메톡시메틸)피페리딘 (744 mg), 탄산칼륨 (646 mg), 및 디메틸술폭시드 (4.0 mL)혼합물을 60 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하여 황색빛 갈색의 오일성 물질을 수득하였다. 수득한 물질 및 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 혼합물을 실온에서 10 시간 교반하였다. 혼합물을 1 N 수산화나트륨 용액으로 알칼리화하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (37 mg)을 수득하였다 (화합물 35).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.92 (6H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.52-3.62 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.55-7.67 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.1 Hz).

IR (KBr) 2935, 2216, 1570, 1508 cm^{-1}

실시예 37 (화합물 36의 제조)

7-히드록시-4-니트로-1-인다논 (1.02 g), 트리에틸아민 (2.21 mL), 및 디클로로메탄 (20 mL)의 혼합물을 -25℃로 냉각하고, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.33 mL) 및 디클로로메탄 (5.0 mL)의 혼합물을 15 분간 가하였다. 동일 온도에서 10 분간 교반후, 온도를 실온으로 승온하였다. 반응 용액을 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 갈색 고체 물질 (1.42 g) 을 수득하였다. 수득한 고체 물질 (140 mg), 3-(히드록시메틸)피페리딘 (99 mg), 탄산칼륨 (119 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL) 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-4-니트로-1-인다논 (95 mg)을 수득하였다 (화합물 36).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.13-1.18 (1H, m), 1.76-1.91 (4H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=12.6 및 9.6 Hz), 3.11 (1H, ddd, J=12.6, 9.6 및 3.3 Hz), 3.52-3.70 (5H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz).

IR (KBr) 1699, 1586, 1319 cm^{-1}

실시예 38 (화합물 37의 제조)

7-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-4-니트로-1-인다논 (91 mg) 및 메탄올 (2.0 mL) 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (5.9 mg)를 실온에서 가하였다. 30 분간 교반후, 반응 용액을 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-4-니트로-1-인다놀(92 mg)을 수득하였다 (화합물 37).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19-1.31 (1H, m), 1.64-2.18 (6H, m), 2.49-2.81 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.16-3.67 (6H, m), 4.28 (1H, br.s), 5.51 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.0 Hz).

실시예 39 (화합물 38 및 39의 제조)

7-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-4-니트로-1-인다놀 (79 mg), 0.5 N 염산 (9.0 mL), 및 에탄올 (4.0 mL)의 혼합물을 6 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응 용액을 농축하였다. 잔류물을 탄산수소나트륨 용액으로 중성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [1-(7-니트로-1H-인덴-4-일)-3-피페리디닐]메탄올 (37 mg) (화합물 38) 및 [1-(4-니트로-1H-인덴-7-일)-3-피페리디닐]메탄올 (20 mg) (화합물 39) 을 수득하였다.

화합물 38

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21-1.33 (1H, m), 1.71-2.07 (5H, m), 2.77 (1H, dd, J=12.0 및 9.6 Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.49-3.70 (4H, m), 3.89 (2H, t, J=1.8 Hz), 6.64 (1H, dt, J=5.7 및 1.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (1H, dt, J=5.7 및 1.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.7 Hz).

IR (KBr) 2928, 1582, 1327 cm^{-1}

화합물 39

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24-1.35 (1H, m), 1.68-2.04 (5H, m), 2.81 (1H, dd, J=12.3 및 9.6 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.49 (2H, t, J=1.8 Hz), 3.56-3.71 (3H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.81 (1H, dt, J=5.7 및 1.8 Hz), 7.68 (1H, dt, J=5.7 및 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.0 Hz).

IR (KBr) 2936, 1584, 1318 cm^{-1}

실시예 40 (화합물 40의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (200 mg), 3-히드록시피페리딘 (236 mg), 탄산칼륨 (322 mg), 및 디메틸술폭시드 (2.5 mL) 의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-히드록시-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (259 mg)을 수득하였다 (화합물 40).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66-2.28 (5H, m), 3.02-3.16 (3H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 및 1.5 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.18-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572 cm^{-1}

실시예 41 (화합물 41의 제조)

수소화나트륨 (오일 중 60%, 84 mg)를 헥산으로 씻고, N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 내에 현탁하였다. 4-(3-히드록시-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (220 mg)을 거기에 가하고, 혼합물을 10분간 교반하였다. 요오드화 메틸 (160 ㎕) 을 첨가한 후, 혼합물을 40분간 교반하였다. 추출물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-메톡시-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (220 mg)을 수득하였다 (화합물 41).

mp 92 - 93°℃

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48-1.60 (1H, m), 1.79-2.03 (2H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.51-3.64 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.17-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2215, 1574 cm^{-1}

$C_{17}H_{18}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52.

실측치: C, 76.44; H, 6.73; N, 10.44.

실시예 42 (화합물 42의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), N-피롤리딘-3-일 아세트아미드 (240 mg), 탄산칼륨 (87 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 16 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 헥산:에틸 아세테이트 = 4 : 1 로 결정화하여 N-[1-(4-시아노-1-나프틸)피롤리딘-3-일]아세트아미드 (136 mg)을 수득하였다 (화합물 42).

mp 154 - 155℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.90-2.15(1H, m), 2.02 (3H, s), 2.35-2.48(1H, m), 3.40-3.60(2H, m), 3.70-3.92(2H, m),4.55-4.78(1H,m),5.90(1H, d, J=5.0 Hz), 6.72(1H, d,J=5.0Hz),7.42-7.68(2H, m).IR (KBr) 2203, 1649, 1563, 1518 cm^{-1}

$C_{17}H_{17}N_3O$ 에 대한 계산치: C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04.

실측치: C, 72.92; H, 6.04; N, 14.85.

실시예 43 (화합물 43의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), (2S)-피롤리딘-2-일 메탄올 (177 mg), 탄산칼륨 (87 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 16 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1)로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 4N-염산 / 에틸 아세테이트 용액 (0.3 mL)을 가하고 결과의 혼합물을 결정화하여 4-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 염산 (148 mg)을 수득하였다 (화합물 43).

mp 123 - 125℃.

$[\alpha]_D$ =+ 119.7° (c=0.870, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.60-2.05(3H, m), 2.15-2.32(1H, m), 3.25-3.57(3H, m), 3.90-4.20(2H, m), 7.02(1H, d, J=8.4Hz), 7.48-7.55(2H, m), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2225, 1522,772 cm^{-1}

$C_{16}H_{16}N_2O$·HCl 에 대한 계산치: C, 66.55; H, 5.93; N, 9.70.

실측치: C, 66.27; H, 5.88; N, 9.58.

실시예 44 (화합물 44의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), (2R)-피롤리딘-2-일 메탄올 (117 mg), 탄산칼륨 (87 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 16 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1)로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 4N-염산 / 에틸 아세테이트 용액 (0.3 mL)을 가하였다. 결과의 용액을 농축 및 건조하였다. 수득한 잔류물을 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2 로 결정화하여 4-[(2R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 염산 (148 mg)을 수득하였다 (화합물 44).

mp 125 - 127℃.

$[\alpha]_D$ =-117.5° (c=0.922, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.60-2.09(3H, m), 2.14-2.34(1H, m), 3.25-3.55(3H, m), 3.85-4.20(2H, m), 7.01(1H, d, J=8.4Hz), 7.48-7.74(2H, m), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.2 및 8.4Hz), 8.26(1H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2225, 1522,772 cm^{-1}

$C_{16}H_{16}N_2O$·HCl·0.2H_2O 에 대한 계산치: C, 65.73; H, 6.00; N, 9.58.

실측치: C, 65.96; H, 5.93; N, 9.52.

실시예 45 (화합물 45의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), (2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘 (200 mg), 탄산칼륨 (87 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 16 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1)로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 4N-염산 / 에틸 아세테이트 용액 (0.3 mL)을 거기에 가하였다. 결과의 용액을 농축 및 건조하였다. 수득한 잔류물을 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1로 결정화하여 4-[(2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 염산 (63 mg)을 수득하였다 (화합물 45).

mp 88 - 89℃

$[\alpha]_D$ =-136.6° (c=0.696, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ:1.65-2.05(3H, m), 2.12-2.34(1H, m), 3.15(3H, s), 3.20-3.46(2H, m),3.93-4.05(1H, m), 4.15-4.36(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.4Hz), 7.50-7.76(2H, m), 7.90(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, dd,J=1.0 및 8.4Hz), 8.23(1H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2218, 1598, 1519, 1386, 773 cm^{-1}

$C_{17}H_{18}N_2O$·HCl·0.1H_2O 에 대한 계산치: C, 67.03; H, 6.35; N, 9.20.

실측치: C, 66.97; H, 6.35; N, 9.05.

실시예 46 (화합물 46의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), L-프롤린아미드 (200 mg), 탄산칼륨 (87 mg), 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 15 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고, 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2)로 정제하고, 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2로 결정화하여 1-(4-시아노-1-나프틸)-L-프롤린아미드(101 mg)을 수득하였다 (화합물 46).

mp 177 - 178℃.

$[\alpha]_D$ =+ 218.7° (c=0.608, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80-2.30(3H, m), 2.30-2.72(1H, m), 3.28-3.46(1H, m), 4.10-4.30(1H, m), 4.38(1H, t, J=8.0Hz), 5.32(1H, brs), 6.39(1H, brs), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.75(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 8.18-8.32(2H, m).

IR (KBr) 2210, 1691, 1323 cm^{-1}

$C_{16}H_{15}N_3O$ 에 대한 계산치: C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84.

실측치: C, 72.25; H, 5.52; N, 15.68.

실시예 47 (화합물 47의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 2-메틸피롤리딘 (150 mg), 탄산칼륨 (87 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 15 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 8 : 1)로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 4N-염산 / 에틸 아세테이트 용액 (0.3 mL) 을 거기에 가하였다. 결과의 용액을 농축 및 건조하여 흡습성 무정형 물질로서의 4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-1-나프토니트릴 염산 (150 mg) 을 수득하였다 (화합물 47).

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.13(3H, d, J=5.8Hz), 1.58-2.10(3H, m), 2.20-2.40(1H, m), 3.20-3.60(1H, m), 3.95-4.20(2H, m), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.49-7.76(2H, m), 7.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2209, 1566, 1515, 1328,764 cm^{-1}

실시예 48 (화합물 48의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (400 mg), 2-메틸피롤리딘 (410 mg), 탄산칼륨 (350 mg) 및 디메틸술폭시드 (8.0 mL) 혼합물을 5 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 8 : 1)로 정제하여, 4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-1-나프토니트릴 (516 mg)을 수득하였다 (화합물 48).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, d, J=5.8Hz), 1.60-2.15 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.70 (2H, m) 7.76(1H, d, J=8.0 Hz), 8.15-8.25(2H, m).

IR (KBr) 2209, 1565, 1514, 1327, 763 cm^{-1}

실시예 49 (화합물 49의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), N-메틸-N-피롤리딘-3-일 아세트아미드 (249 mg), 탄산칼륨 (87 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 15 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2)로 정제하여 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1로 결정화하여 N-[1-(4-시아노-1-나프틸)피롤리딘-3-일]-N-메틸아세트아미드 (130 mg)을 수득하였다 (화합물 49).

mp 144 - 145℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.00-2.40(2H, m), 2.15(2.1H, s), 2.20(0.9H, s), 3.03(0.9H, s), 3.08(2.1H, s), 3.40-3.78(4H, m), 4.52-4.62(0.3H, m), 5.28-5.50(0.7H, m), 6.80(0.7H, d, J=8.4Hz),6.84(0.3H, d, J=8.4Hz), 7.45-7.70(2H, m), 7.77(0.7H, J=8.4Hz), 7.79(0.3H, d, J=8.4Hz), 8.12(2H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2199, 1655, 1565 cm^{-1}

$C_{18}H_{19}N_3O$ 에 대한 계산치: C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32.

실측치: C, 73.48; H, 6.56; N, 14.12.

실시예 50 (화합물 50의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 피롤리딘-3-일 메탄올 염산 (240 mg), 탄산칼륨 (330 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트

= 1 : 1)로 정제하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 4N-염산 / 에틸 아세테이트 용액 (0.3 mL)을 거기에 가하였다. 결과의 용액을 농축 및 건조하여 4-[3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 염산 (153 mg)을 흡습성 무정형 물질로 수득하였다 (화합물 50).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD + D_2O) δ: 1.75-2.00(1H, m), 2.05-2.38(1H, m), 2.45-2.80(1H, m), 3.40-3.90(6H, m), 6.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.80(3H, m), 8.14(1H, d, J=8.4Hz), 8.29(1H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2205, 1561 cm^{-1}

실시예 51 (화합물 51의 제조)

4-(3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)-1-나프토니트릴 염산 (85 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨 (오일 중 60%, 28 mg)을 실온에서 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 요오드화 메틸 (0.1 mL) 을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2)로 정제하여, 4-[3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (77 mg)을 수득하였다 (화합물 51).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70-1.96(1H, m), 2.06-2.30(1H, m), 3.39(3H, s), 3.42-3.78(6H, m), 6.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.68(2H, m), 7.73(1H, d, J=8.2Hz), 8.12-8.30(2H, m).

IR (KBr) 2206, 1569 cm^{-1}

실시예 52 (화합물 52의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), cis-(5-메틸피롤리딘-3-일) 메탄올 염산 (220 mg), 탄산칼륨 (330 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 cis-4-[4-(히드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (139 mg)을 수득하였다 (화합물 52).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25(3H, d, J=6.2Hz), 1.40-1.70(1H, m), 2.28-2.58(2H, m), 3.30-3.45(1H, m), 3.62-4.20(4H, m), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.44-7.68(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.18(2H, t, J=8.4Hz).

IR (KBr) 2209, 1566, 1514, 1327 cm^{-1}

실시예 53 (화합물 53의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), trans-(5-메틸피롤리딘-3-일) 메탄올 염산 (220 mg), 탄산칼륨 (330 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 trans-4-[4-(히드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (148 mg)을 수득하였다 (화합물 53).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10(3H, d, J=5.8Hz), 1.18-1.99(1H, m), 2.10-2.30(1H, m), 2.40-2.70(1H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.40-3.70(2H, m), 4.00-4.20(2H, m), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 7.48-7.70(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.0Hz), 8.12-8.24(2H, m).

IR (KBr) 2210, 1566, 1514, 1327 cm^{-1}

실시예 54 (화합물 54의 제조)

cis-4-[4-(히드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (120 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨 (오일 중 60%, 35 mg)을 실온에서 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 요오드화 메틸 (0.2 mL) 을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 cis-4-[4-(메톡시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (78 mg)을 수득하였다 (화합물 54).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36(3H, d, J=6.2Hz), 1.60-1.82(1H, m), 2.44-2.76(2H, m), 3.44-3.78(3H, m), 3.56(3H, s), 4.01(1H, t, J=8.8Hz), 4.10-4.34(1H, m), 7.01(1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.86(2H, m), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 8.28-8.42(2H, m).

IR (KBr) 2210, 1567, 1514, 1330 cm^{-1}

실시예 55 (화합물 55의 제조)

trans-4-[4-(히드록시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (129 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨 (오일 중 60%, 32 mg)을 실온에서 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 요오드화 메틸 (0.2 mL) 을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 trans-4-[4-(메톡시메틸)-2-메틸피롤리딘-1-일]-1-나프토니트릴 (100 mg)을 수득하였다 (화합물 55).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12(3H, d, J=5.8Hz), 1.80-1.97(1H, m), 2.08-2.22(1H, m), 2.55-2.75(1H, m), 3.03-3.40(3H, m), 3.29(3H, s), 4.00-4.20(2H, m), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.42-7.64(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.0Hz), 8.12-8.24(2H, m).

IR (KBr) 2211, 1566, 1515, 1332 cm^{-1}

실시예 56 (화합물 56의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (200 mg), 3-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘 (301 mg), 탄산칼륨 (322 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.5 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(히드록시메틸)-3-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (264 mg)을 수득하였다 (화합물 56).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, s), 1.40-1.48 (1H, m), 1.63-2.04 (4H, m), 2.86-3.20 (4H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.54-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572 cm^{-1}

실시예 57 (화합물 57의 제조)

수소화나트륨 (오일 중 60%, 34 mg)을 헥산으로 씻고, N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중에 현탁하였다. 4-[3-(히드록시메틸)-3-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (100 mg)을 거기에 가하고 혼합물을 10분간 교반하였다. 요오드화 메틸 (66㎕) 을 첨가한 후, 결과적인 혼합물을 40분간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(메톡시메틸)-3-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (100 mg)을 수득하였다 (화합물 57).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, s), 1.37-1.45 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.04-3.14 (3H, m), 3.31 (1H, d, J=9.0 Hz), 3.37 (3H, s), 3.48 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m).

IR (KBr) 2934, 2216, 1574 cm^{-1}

실시예 58 (화합물 58의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (150 mg), 3,5-디메틸피페리딘 (198 mg), 탄산칼륨 (362 mg), 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3,5-디메틸-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (223 mg)을 수득하였다 (화합물 58).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72-0.84 (1H, m), 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.91-2.12 (3H, m), 2.32 (2H, t, J=11.4 Hz), 3.39-3.44 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.5 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m).

IR (KBr) 2953, 2216, 1574 cm^{-1}

실시예 59 (화합물 59의 제조)

피롤리딘 (16 ㎕), 팔라듐 아세테이트 (1.9 mg), rac-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (15 mg), 소듐 t-부톡시드 (22 mg) 및 톨루엔 (1.5 mL) 혼합물에, 4-시아노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈레닐 트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg) 및 톨루엔 (0.5 mL)의 혼합물을 80℃에서 50 분간 가하였다. 1 시간 동안 교반후, 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-피롤리디닐)-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르보니트릴 (12 mg)을 수득하였다 (화합물 59).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.66-1.75 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.92-1.96 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.25-3.29 (4H, m), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2938, 2209, 1588 cm^{-1}

실시예 60 (화합물 60의 제조)

피페리딘 (39 ㎕), 팔라듐 아세테이트 (3.7 mg), rac-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (33 mg), 소듐 t-부톡시드 (44 mg) 및 톨루엔 (3.0 mL)의 혼합물에, 4-시아노-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈레닐 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg) 및 톨루엔 (1.0 mL) 혼합물을 80℃에서 50 분간 가하였다. 2 시간 동안 교반후, 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-피페리디닐)-5,6,7,8-테트라히드로-1-나프탈렌카르보니트릴 (5.0 mg)을 수득하였다 (화합물 60).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.56-1.63 (2H, m), 1.67-1.77 (6H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.84-2.87 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2934, 2220, 1587 cm^{-1}

실시예 61 (화합물 61 및 62의 제조)

4-(3-옥소-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (159 mg), 히드록실아민 염산 (70.1 mg), 소듐 아세테이트 (99.4 mg), 에탄올 (4.0 mL) 및 물 (2.0 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 반응물을 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(히드록시이미노)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (76.5 mg)(화합물 61, 높은 Rf 값) 및 4-[3-(히드록시이미노)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (20.4 mg) (화합물 62, 낮은 Rf 값) 을 수득하였다.

화합물 61

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.94 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.03 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (1H, br.s), 7.58 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572 cm^{-1}

화합물 62

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.86-2.90 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.22 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1H, br.s), 7.58 (1H, ddd, J=8.4, 6.9및 1.5 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17-8.23 (2H, m).

IR (KBr) 2215, 1572 cm^{-1}

실시예 62 (화합물 63의 제조)

피롤리딘 (31 ㎕), 팔라듐 아세테이트 (3.5 mg), rac-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (29 mg), 소듐 t-부톡시드 (42 mg) 및 톨루엔 (1.5 mL) 혼합물에, 7-시아노-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg) 및 톨루엔 (0.8 mL) 혼합물을 80℃에서 30 분간 가하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이를 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,2-디메틸-4-(1-피롤리디닐)-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-7-카르보니트릴 (30 mg)을 수득하였다 (화합물 63).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (6H, s), 1.93-1.98 (4H, m), 3.27 (2H, s), 3.45-3.49 (4H, m), 6.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.7 Hz).

IR (KBr) 2201, 1613 cm^{-1}

실시예 63 (화합물 64의 제조)

4-시아노-1-나프틸보론산 (760 mg), 2-메틸-3-옥소 시클로펜타-1-엔-1-일 트리플루오로메탄술포네이트 (940 mg) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 (90 mg), 디옥산 (24 mL) 및 2 N - 수산화나트륨 용액 (3.5 mL)을 환류하에 질소 대기하에서 2.5시간 가열하였다. 실온으로 냉각 이후, 혼합물을 농축하였다. 물을 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-메틸-3-옥소 시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 (622 mg)을 수득하였다 (화합물 64).

mp 163 - 165℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.59(3H, dd, J=1.8Hz 및 2.2Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.60-7.95 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.30-8.40 (1H, m).

IR (KBr) 2223, 1689, 1644 cm^{-1}

$C_{17}H_{13}NO \cdot 0.1\ H_2O$ 에 대한 계산치: C, 81.97; H, 5.33; N, 5.62.

실측치: C, 81.99; H, 5.33; N, 5.49.

실시예 64 (화합물 65의 제조)

4-(2-메틸-3-옥소시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 (125 mg)을 메틸 알콜 (5 mL)에 용해시키고, 소듐 보로하이드라이드 (50 mg)를 거기에 가하고, 혼합물을 실온에서 15 분간 교반하였다. 물을 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-히드록시-2-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 (63 mg)을 수득하였다 (화합물 65).

mp 113 - 114℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53-1.65(3H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.45-2.98 (3H, m), 4.85-5.05 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.55-7.76 (2H, m), 7.85-7.96 (2H, m), 8.22-8.35 (1H, m).

IR (KBr) 3505, 2222 cm^{-1}

$C_{17}H_{15}NO$ 에 대한 계산치: C, 81.90; H, 6.06; N, 5.62.

실측치: C, 81.84; H, 6.25; N, 5.40.

실시예 65 (화합물 66의 제조)

4-(3-히드록시-2-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 (50 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시키고, 혼합물을 빙냉하에 교반하였다. 수소화나트륨 (오일 중 60%, 15 mg)를 거기에 가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간 추가로 교반하였다. 요오드화 메틸 (0.1 mL) 을 첨가한 후, 반응 용액을 실온에서 16시간 교반하였다. 물을 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-메톡시-2-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 (19 mg)을 수득하였다 (화합물 66).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50-1.60(3H, s), 1.19-2.10 (1H, m), 2.30-2.50 (2H, m), 3.46(3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.50-7.80 (2H, m), 7.90 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.20-8.35 (1H, m).

IR (KBr) 2222, 1102 cm^{-1}

실시예 66 (화합물 67의 제조)

4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (80 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 28 mg)를 실온에서 가하였다. 실온에서 20분간 교반 이후, 요오드화 메틸 (60㎕) 을 첨가한 후, 혼합물을 1시간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(메톡시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (79 mg) 을 수득하였다 (화합물 67).

mp 96 - 97℃

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.61-1.70 (2H, m), 1.78-1.95 (3H, m), 2.82 (2H, td, J=12.0 및 2.1 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.40 (3H, s), 3.51-3.55 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.17-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2213, 1570 cm^{-1}

$C_{18}H_{20}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 77.11; H, 7.19; N, 9.99.

실측치: C, 77.00; H, 7.11; N, 9.77.

실시예 67 (화합물 68의 제조)

1-벤질-5-히드록시-5-메틸-2-피페리디논 (95 mg) 및 테트라히드로퓨란 (2.5 mL) 혼합물에 실온에서 리튬 알루미늄 하이드라이드(16 mg)를 가하고, 혼합물을 75℃에서 5시간 교반하였다. 실온으로 냉각후, 물 (16 ㎕), 25% KOH 용액 (16 ㎕) 및 물 (48 ㎕)를 연이어 가하고, 혼합물을 1시간 교반하였다. 불용물을 셀라이트로 걸러버리고, 모액을 농축하여 황색 오일성 물질을 수득하였다. 수득한 물질, 10% 팔라듐 카본 (50% 수분 함량, 92 mg), 4 N 염산 (0.12 mL) 및 메탄올 (1.4 mL)의 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 수소 분위기하에서 교반하였다. 팔라듐 카본을 셀라이트로 걸러버렸다. 모액을 농축하여 담홍색 오일성 물질을 수득하였다. 수득한 물질, 4-플루오로-1-나프토니트릴 (50 mg), 탄산칼륨 (120 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1시간 교반한다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-히드록시-3-메틸-1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 (15 mg)을 수득하였다 (화합물 68).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, s), 1.49-1.59 (1H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.02 (1H, br.s), 3.22-3.26 (1H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.20-8.29 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

실시예 68 (화합물 69의 제조)

4-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (120 mg), 트리에틸아민 (0.22 mL), 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL)의 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (45 ㎕)를 실온에서 가하고, 혼합물을 2시간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피롤리디닐]메탄술폰아미드 (93 mg)을 수득하였다 (화합물 69).

mp 128 - 129℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.05-2.16 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.47-3.57 (2H, m), 3.74-3.84 (2H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 4.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.15-8.19 (2H, m).

IR (KBr) 2207, 1564, 1329, 1152 cm^{-1}

$C_{16}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 계산치: C, 60.93; H, 5.43; N, 13.32.

실측치: C, 60.98; H, 5.57; N, 13.15.

실시예 69 (화합물 70의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (150 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3,4-디히드로-2(1H)-이소퀴놀리닐)-1-나프토니트릴 (140 mg)을 수득하였다 (화합물 70).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.15 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.39 (2H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.57 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.20-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1572 cm^{-1}

실시예 70 (화합물 71의 제조)

4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (120 mg), tert-부틸 메틸술포닐 카르바메이트 (106 mg), 트리페닐포스핀 (142 mg) 및 테트라히드로퓨란 (2.0 mL)의 혼합물에, 디에틸 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 0.25 mL)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 1.5시간 교반 후, 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 [[1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리디닐]메틸](메틸술포닐) 카르바메이트 (195 mg)을 수득하였다 (화합물 71).

mp 139 - 140℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.36 (1H, m), 1.51 (9H, s), 1.87-1.98 (3H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.59 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.77-2.84 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.39-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.10-8.19 (2H, m).

IR (KBr) 2215, 1726, 1352 cm^{-1}

$C_{23}H_{29}N_3O_4S$ 에 대한 계산치: C, 62.28; H, 6.59; N, 9.47.

실측치: C, 62.06; H, 6.50; N, 9.33.

실시예 71 (화합물 72의 제조)

tert-부틸 1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리디닐]메틸(메틸술포닐)카르바메이트 (127 mg), 트리플루오로아세트산 (0.4 mL), 및 디클로로메탄 (1.0 mL) 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 디에틸 에테르로 희석한 후, 이를 1 N 수산화나트륨 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축하여 N-[[1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리디닐]메틸]메탄술폰아미드 (86 mg)을 수득하였다 (화합물 72).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18-1.35 (1H, m), 1.83-2.04 (3H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.64 (1H, t, J=10.2 Hz), 2.81-2.88 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.24 (2H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 4.45 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.10-8.13 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m). IR (KBr) 2215, 1572, 1316, 1154 cm^{-1}

실시예 72 (화합물 73의 제조)

7-시아노-1-벤조티엔-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (150 mg) 및 피페리딘 (0.45 mL)의 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1-피페리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (35 mg)을 수득하였다 (화합물 73).

mp 99 - 100℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.63-1.71 (2H, m), 1.77-1.84 (4H, m), 3.20-3.24 (4H, m), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.1 Hz).

IR (KBr) 2938, 2213, 1568 cm^{-1}

$C_{14}H_{14}N_2S$ 에 대한 계산치: C, 69.39; H, 5.82; N, 11.56.

실측치: C, 69.27; H, 5.71; N, 11.40.

실시예 73 (화합물 74의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 니페코타미드 (150 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-시아노-1-나프틸)-3-피페리딘카르복실산 아미드 (140 mg)을 수득하였다 (화합물 74).

mp 187 - 18℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.51-1.64 (1H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 2.90 (1H, t, J=11.1 Hz), 3.38-3.48 (2H, m), 6.90 (1H, br.s), 7.17 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40 (1H, br.s), 7.68 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 및 1.2 Hz), 7.76 (1H, ddd, J=8.1, 6.6 및 1.2 Hz), 8.02-8.07 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m).

IR (KBr) 3422, 2216, 1661 cm^{-1}

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot 0.1H_2O$ 에 대한 계산치: C, 72.63; H, 6.17; N, 14.95.

실측치: C, 72.56; H, 6.16; N, 14.64.

실시예 74 (화합물 75의 제조)

1,2-옥사지난 염산 (300 mg), 2-tert-부틸 이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아조포스폴린 (폴리스티렌 담지된 것, 약 2.2 mmol/g) (1.20 g) 및 디클로로메탄 (6.0 mL) 의 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 수지를 여과하여 버리고, 디클로로메탄으로 씻고, 이후 농축하여 무색의 오일성 물질을 수득하였다. 수득한 물질, 4-플루오로-1-나프토니트릴 (225 mg), 탄산칼륨 (336 mg), 및 디메틸술폭시드 (3.0 mL)의 혼합물을 27 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1,2-옥사지난-2-일)-1-나프토니트릴 (34 mg)을 수득하였다 (화합물 75).

mp 111 - 112℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-1.85 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 4.28 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09-8.12 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m).

IR (KBr) 2220, 1576 cm^{-1}

$C_{15}H_{14}N_2O \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 계산치: C, 74.48; H, 6.00; N, 11.58.

실측치: C, 74.69; H, 5.87; N, 11.45.

실시예 75 (화합물 76의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (349 mg), 2-메틸피롤리딘 (252 mg), 탄산칼륨 (544 mg), 및 디메틸술폭시드 (4.0 mL)의 혼합물을 1 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (466 mg)을 수득하였다 (화합물 76).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.70-1.81 (1H, m), 1.86-2.30 (3H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.0 Hz).

IR (KBr) 2205, 1566 cm^{-1}

실시예 76 (화합물 77의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (200 mg) (4-메틸-4-피페리디닐) 메탄올 (242 mg), 탄산칼륨 (332 mg) 및 디메틸술폭시드 (3.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(히드록시메틸)-4-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (256 mg)을 수득하였다 (화합물 77).

mp 136 - 137℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10 (3H, s), 1.48 (1H, t, J=6.0 Hz), 1.55-1.61 (2H, m), 1.90 (2H, ddd, J=13.2, 10.2 및 4.2 Hz), 3.04-3.12 (2H, m), 3.24-3.31 (2H, m), 3.53 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.15-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{18}H_{20}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 77.11; H, 7.19; N, 9.99.

실측치: C, 76.88; H, 7.12; N, 9.72.

실시예 77 (화합물 78의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 4-피페리딘 에탄올 (151 mg), 탄산칼륨 (161 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (149 mg)을 수득하였다 (화합물 78).

mp 128 - 129℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (1H, t, J=5.1 Hz), 1.59-1.73 (5H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.14-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2924, 2216, 1572 cm^{-1}

$C_{18}H_{20}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 77.11; H, 7.19; N, 9.99.

실측치: C, 76.89; H, 7.03; N, 9.71

실시예 78 (화합물 79의 제조)

4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (80 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 34.1 mg)를 실온에서 가하고 혼합물을 20 분간 교반하였다. 요오드화 메틸 (66 ㎕) 을 첨가한 후, 혼합물을 40 분간 교반하였다. 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(2-메톡시에틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (79 mg)을 수득하였다 (화합물 79).

mp 95 - 96℃

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.54-1.69 (5H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.48-3.52 (4H, m), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.1, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.14-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{19}H_{22}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 77.52; H, 7.53; N, 9.52.

실측치: C, 77.37; H, 7.31; N, 9.40.

실시예 79 (화합물 80의 제조)

2-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-프로판올 (790 mg), 10% 팔라듐 카본 (50% 수함량, 720 mg) 및 메탄올 (20 mL)의 혼합물을 16 시간 동안 수소 분위기하에서 실온에서 교반하였다. 팔라듐 카본을 셀라이트로 걸러버리고, 메탄올로 세척하였다. 모액을 농축하여 무색의 고체 물질을 수득하였다 (485 mg). 수득한 물질 (151 mg), 4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 탄산칼륨 (161 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃에서 3시간 교반한다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(1-히드록시-1-메틸에틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (150 mg)을 수득하였다 (화합물 80).

mp 133 - 134℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29 (6H, s), 1.48-1.59 (1H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.14-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1574 cm^{-1}

$C_{19}H_{22}N_2O$ 에 대한 계산치: C, 77.52; H, 7.53; N, 9.52.

실측치: C, 77.31; H, 7.28; N, 9.24.

실시예 80 (화합물 81 및 82의 제조)

tert-부틸 (2R)-2-비닐-1-피롤리딘 카르복실레이트 (70 mg) 및 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (1.0 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응물을 농축하고 디에틸 에테르로 처리하여 무색의 고체 물질을 수득하였다. 수득한 고체, 4-플루오로-1-나프토니트릴 (50 mg), 탄산칼륨 (104 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

4-[(2R)-2-비닐-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (36 mg)을 수득하였다. 수득한 화합물의 거울상 이성질체 초과도는 24.8% e.e.였다.

tert-부틸 (2S)-2-비닐-1-피롤리딘 카르복실레이트 (185 mg) 및 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (1.0 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응물을 농축하고 디에틸 에테르로 처리하여 무색의 고체 물질을 수득하였다. 수득한 고체, 4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 탄산칼륨 (242 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 이후, 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 씻고 건조 및 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S)-2-비닐-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (90 mg)을 수득하였다. 수득한 화합물의 거울상 이성질체 초과도는 22.7% e.e.였다.

4-[(2R)-2-비닐피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (25 mg) 및 4-[(2S)-2-비닐피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (70 mg)를 조합하여, 조합물을 CHIRALPAK AS (50 x 500 mm)로 광학 분리하여, 4-[(2R)-2-비닐-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 81) (43 mg) 및 4-[(2S)-2-비닐-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 82) (50 mg)을 수득하였다.

화합물 81

$[\alpha]_D$=-267.0°(c=0.295, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80-1.98 (2H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 5.08 (1H, dt, J=10.2 및 1.2 Hz), 5.23 (1H, dt, J=17.1 및 1.2 Hz), 5.70 (1H, ddd, J=17.1, 10.2 및 7.2 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.13-8.16 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m).

IR (KBr) 2209, 1566 cm^{-1}.

화합물 82

$[\alpha]_D$=+ 267.9°(c=0.345, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80-1.98 (2H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 5.08 (1H, dt, J=10.2 및 1.2 Hz), 5.23 (1H, dt, J=17.1 및 1.2 Hz), 5.70 (1H, ddd, J=17.1, 10.2 및 7.2 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.13-8.16 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m).

IR (KBr) 2209, 1566 cm^{-1}.

실시예 81 (화합물 83 및 84의 제조)

tert-부틸 (2S)-2-에틸-1-피롤리딘 카르복실레이트 (70 mg) 및 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (1.0 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시키고 디에틸 에테르로 처리하여 무색 고체 물질을 수득하였다. 상기 수득된 물질, 4-플루오로-1-나프토니트릴 (50 mg), 탄산칼륨 (104 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S)-2-에틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴(33 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 화합물의 거울상이성질체 초과도 (enatiomer excess) 은 24.4%e.e이었다.

tert-부틸 (2R)-2-에틸-1-피롤리딘 카르복실레이트 (130 mg) 및 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (1.5 mL) 의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시키고 디에틸 에테르로 처리하여 무색 고체 물질을 수득하였다. 상기 수득된 물질, 4-플루오로-1-나프토니트릴 (75 mg), 탄산칼륨 (182 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R)-2-에틸-피롤리디닐]-1-나프토니트릴(85 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 화합물의 거울상이성질체 초과도는 21.0%e.e 이었다.

4-[(2S)-2-에틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (80 mg) 및 4-[(2R)-2-에틸-피롤리디닐]-1-나프토니트릴(19 mg)을 조합하고, 그 조합물을 CHIRALPAK AS (50 x 500 mm)를 사용하여 광학적으로 분리하여 4-[(2S)-2-에틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴(화합물 83) (44 mg) 및 4-[(2R)-2-에틸-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 84) (51 mg) 을 수득하였다.

화합물 83

$[\alpha]_D$=-294.6°(c=0.330, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.30-1.45 (1H, m), 1.68-1.86 (3H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

IR (KBr) 2963, 2209, 1564 cm^{-1} .

화합물 84

$[\alpha]_D$=+ 294.9°(c=0.380, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.90 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.30-1.45 (1H, m), 1.68-1.86 (3H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.73 (1H, d,J=8.1 Hz), 8.13-8.18 (2H, m).

IR (KBr) 2963, 2209, 1564 cm^{-1}.

실시예 82 (화합물 85의 제조)

공지의 방법에 의해 합성된 tert-부틸 (2S)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 ($[\alpha]_D$ = +32.7°(c= 0.17, $CHCl_3$)) (1250 mg)를 톨루엔 (2.0 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4.0mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축 및 건조시켰다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (855 mg), 탄산칼륨 (2800mg), 및 디메틸술폭시드 (10.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 5.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (780 mg) (화합물 85) 을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-244.4°(c=0.448, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, d, J=5.8Hz), 1.60-2.15 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.70 (2H, m) 7.76(1H, d, J=8.0 Hz), 8.15-8.25(2H, m).

실시예 83 (화합물 85 및 86의 제조)

4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (1.68 g) 을 CHIRALPAK AS (50 x 500 mm)를 사용하여 광학적으로 분리시켜 4-[(2S)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 85) (804 mg) 및 4-[(2R)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (화합물 86) (805 mg)을 수득하였다.

화합물 85

mp 73 - 74℃

$[\alpha]_D$=-251.5°(c=0.470, MeOH).

NMR 값들은 실시예 81 에서의 화합물 85의 값들과 동일하였다.

IR (KBr) 2209, 1565, 1514, 1327, 763 cm^{-1}

$C_{16}H_{16}N_2$ 에 대한 계산치: C, 81.32; H, 6.82; N, 11.85.

실측치: C, 81.35; H, 6.87; N, 11.84.

화합물 86

$[\alpha]_D$=+ 257.7°(c=0.410, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, d, J=5.8Hz), 1.60-2.15 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.70 (2H, m) 7.76(1H, d, J=8.0 Hz), 8.15-8.25(2H, m).

IR (KBr) 2209, 1565, 1514, 1327, 763 cm^{-1} .

실시예 84 (화합물 87의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (70 mg), 에틸 3-(4-피페리디닐)부티레이트 (91 mg), 탄산칼륨 (78 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 3-[1-(4-시아노-1-나프틸)-4-피페리디닐]부티레이트 (110 mg) (화합물 87)을 수득하였다.

mp 106-107℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.54-1.62 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.79 (2H, t, J=11.1 Hz), 3.46-3.52 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12-8.19 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1732, 1574 cm^{-1}

$C_{21}H_{24}N_2O_2$에 대한 계산치: C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

실측치: C, 74.71; H, 7.08; N, 7.99.

실시예 85 (화합물 88의 제조)

에틸3-(4-피페리디닐)부티레이트 (870 mg) 및 테트라히드로푸란 (10 mL)의 혼합물에 수소화리튬 알루미늄(178 mg)을 0℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 물 (0.18 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (0.18 mL) 및 물 (0.54 mL) 을 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 불용물을 셀라이트 (celite)를 사용하여 여과 제거하고, 모액을 농축시켜 담황색 오일성 물질 (590 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 물질 (167 mg), 4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 탄산칼륨 (202 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(3-히드록시프로필)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴 (105 mg) (화합물 88)을 수득하였다.

mp 114-115℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (1H, t, J=5.4 Hz), 1.43-1.54 (4H, m), 1.57-1.72 (3H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=11.7 Hz), 3.49-3.54 (2H, m), 3.70 (2H, td, J=6.6 및 5.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.14-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2932, 2216, 1572 cm^{-1}

$C_{19}H_{22}N_2O$에 대한 계산치: C, 75.92; H, 7.65; N, 8.85.

실측치: C, 75.79; H, 7.71; N, 8.69.

실시예 86 (화합물 89의 제조)

2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-1-나프틸)에탄온 (100 mg), 2-메틸피롤리딘 (85 mg), 탄산칼륨 (138 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리플루오로-1-[4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프틸]에탄온 (86 mg) (화합물 89)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.66-1.84 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.44 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 8.09-8.16 (2H, m), 9.24 (1H, d, J=9.0 Hz).

IR (KBr) 1669, 1559, 1518 cm^{-1}.

실시예 87 (화합물 90의 제조)

1-(4-플루오로-1-나프틸)에탄온 (141 mg), 2-메틸피롤리딘 (96 mg), 탄산칼륨 (207 mg), 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프틸]에탄온 (50 mg) (화합물 90)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.67-1.88 (2H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.20-3.26 (1H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (1H, ddd, J=8.7, 6.9 및 1.5 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.7, 6.9 및 1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.15-8.19 (1H, m), 9.06-9.09 (1H, m).

IR (KBr) 1653, 1566, 1512 cm^{-1}.

실시예 88 (화합물 91의 제조)

4-히드라지노-1-나프토니트릴 (560 mg), 아크릴아미드 (304 mg), 소듐 에톡시드 (20%, 1.5 mL), 에탄올 (15 mL) 및 톨루엔 (15 mL)의 혼합물을 1000℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각 후 농축시켰다. 그 잔류물에 황산수소칼륨 용액을 첨가하고, 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-옥소-1-피라졸리디닐)-1-나프토니트릴 (102 mg) (화합물 91)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.43 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.02 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 8.07-8.10 (2H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 10.22 (1H, s).

IR (KBr) 2218, 1707 cm^{-1}.

실시예 89 (화합물 92 및 93의 제조)

4-(3-옥소-1-피라졸리디닐)-1-나프토니트릴 (72 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (4.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 17 mg)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 요오드화 메틸 (26 ㎕)을 첨가한 후, 혼합물을 40 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-메톡시-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-일)-1-나프토니트릴 (화합물 92) (18 mg) 및 4-(2-메틸-3-옥소-1-피라졸리디닐)-1-나프토니트릴 (화합물 93) (43 mg)을 수득하였다.

화합물 92

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.95 (2H, t, J=9.3 Hz), 3.94 (2H, t, J=9.3 Hz), 3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.52 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m).

IR (KBr) 2205, 1640, 1568, 1518 cm^{-1}.

화합물 93

mp 192-193℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.4-2.8 (2H, br), 3.09 (3H, s), 3.7-4.3 (2H, br), 6.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.2 Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.4, 6.6 및 1.2 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.25-8.28 (1H, m).

IR (KBr) 2218, 1698 cm^{-1}.

$C_{15}H_{13}N_3O$에 대한 계산치 : C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72.

실측치: C, 71.55; H, 5.31; N, 16.59.

실시예 90 (화합물 94의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (100 mg), 4-(2-히드록시에틸) 피페리딘 (109 mg), 탄산칼륨 (156 mg), 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (145 mg) (화합물 94)을 수득하였다.

mp 134-135℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (1H, t, J=5.1 Hz), 1.46-1.76 (5H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 2.85 (2H, td, J=12.0 및 1.8 Hz), 3.63-3.67 (2H, m), 3.77 (2H, td, J=6.3 및 5.1 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.39 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.1 Hz).

IR (KBr) 2928, 2215, 1566, 1462 cm^{-1}

$C_{16}H_{18}N_2OS$에 대한 계산치 : C,67.10; H, 6.33; N, 9.78.

실측치: C, 67.01; H, 6.28; N, 9.76.

실시예 91 (화합물 95의 제조)

4-플루오로-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (400 mg), 2-메틸피롤리딘 (317 mg), 탄산칼륨 (686 mg), 및 디메틸술폭시드 (4.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (542 mg) (화합물 95)을 수득하였다.

mp 82-83℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.76-1.83 (1H, m), 2.01-2.20 (3H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 6.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1 Hz).

IR (KBr) 2211, 1607, 1508 cm^{-1}.

$C_{14}H_{14}N_2O$에 대한 계산치: C, 74.31; H, 6.24; N, 12.38.

실측치: C, 74.10; H, 6.34; N, 12.20.

실시예 92 (화합물 96의 제조)

4-플루오로-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (100 mg), 4-(2-히드록시에틸) 피페리딘 (120 mg), 탄산칼륨 (172 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (135 mg) (화합물 96)을 수득하였다

mp 103-104℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (1H, t, J=5.4 Hz), 1.39-1.80 (5H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 2.94 (2H, td, J=12.3 및 2.4 Hz), 3.74-3.84 (4H, m), 6.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.4 Hz).

IR (KBr) 2926, 2218, 1607, 1503 cm^{-1}.

$C_{16}H_{18}N_2O_2$에 대한 계산치: C,71.09; H, 6.71; N, 10.36.

실측치: C, 71.13; H, 6.67; N, 10.38.

실시예 93 (화합물 97의 제조)

4-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (100 mg), 2-메틸피롤리딘 (73 mg), 탄산칼륨 (158 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-메틸-4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (88 mg) (화합물 97)을 수득하였다

mp 78-80℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.75-1.80 (1H, m), 1.96-2.22 (3H, m), 2.45 (3H, d, J=0.9 Hz), 3.51-3.59 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.54-6.55 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2209, 1605, 1512 cm^{-1}.

$C_{15}H_{16}N_2O$에 대한 계산치: C,74.97; H, 6.71; N, 11.66.

실측치: C, 74.85; H, 6.67; N, 11.82.

실시예 94 (화합물 98의 제조)

4-플루오로-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (100 mg), 4-(2-히드록시에틸)피페리딘 (111 mg), 탄산칼륨 (158 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL) 의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]-2-메틸-1-벤조푸란-7-카르보니트릴 (149 mg) (화합물 98)을 수득하였다.

mp 106-107℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29 (1H, t, J=4.8 Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 1.57-1.74 (3H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 2.48 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.88 (2H, td, J=12.0 및 2.4 Hz), 3.73-3.79 (4H, m), 6.40-6.41 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2924, 2220, 1607 cm^{-1}

$C_{17}H_{20}N_2O_2$에 대한 계산치: C,71.81; H, 7.09; N, 9.85.

실측치: C, 71.62; H, 7.29; N, 9.99.

실시예 95 (화합물 99의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (40 mg), 3-플루오로피롤리딘 염산 (29 mg), 탄산칼륨 (81 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-플루오로-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (32 mg) (화합물 99)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.11-2.46 (2H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.66-4.00 (3H, m), 5.39 (1H, dt, J=53.7 및 3.9 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.16-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2207, 1566 cm^{-1}.

실시예 96 (화합물 100의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (40 mg), 3-플루오로피롤리딘 염산 (28 mg), 탄산칼륨 (78 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-플루오로-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (39 mg) (화합물 100)을 수득하였다.

mp 151-152℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.05-2.34 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 3.77-4.08 (4H, m), 5.43 (1H, dt, J=52.8 및 3.3 Hz), 6.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.53 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.7 Hz).

IR (KBr) 2201, 1570 cm^{-1}

$C_{13}H_{11}FN_2S$에 대한 계산치 : C, 63.39; H, 4.50; N, 11.37.

실측치: C, 63.30; H, 4.64; N, 11.39.

실시예 97 (화합물 101의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (100 mg), 3-(2-히드록시에틸)피롤리딘 염산 (163 mg), 탄산칼륨 (275 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL) 의 혼합물을 100℃에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(2-히드록시에틸)-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (49 mg) (화합물 101)을 수득하였다.

mp 109-111℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41 (1H, t, J=4.8 Hz), 1.68-1.83 (3H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 3.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.67-3.88 (5H, m), 6.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2199, 1570, 1476 cm^{-1}

$C_{15}H_{16}N_2OS$에 대한 계산치: C, 66.15; H, 5.92; N, 10.29.

실측치: C, 66.10; H, 5.92; N, 10.30.

실시예 98 (화합물 102의 제조)

4-[3-(2-히드록시에틸)-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (43 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60% , 30.0mg)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 요오드화 메틸 (60 ㎕)을 첨가한 후, 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(2-메톡시에틸)-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (43 mg) (화합물 102)을 수득하였다.

mp 88-89℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.68-1.82 (3H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.36 (3H s), 3.48 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.69-3.84 (3H, m), 6.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J=6.0 Hz).

IR (KBr) 2201, 1570, 1474 cm^{-1}

$C_{16}H_{18}N_2OS$에 대한 계산치: C, 67.10; H, 6.33; N, 9.78.

실측치: C, 66.91; H, 6.29; N, 9.79.

실시예 99 (화합물 103의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 3,3-디플루오로피롤리딘 염산 (92 mg), 탄산칼륨 (202 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3,3-디플루오로-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (39 mg) (화합물 103)을 수득하였다.

mp 68-69℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.50-2.64 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (2H, t, J=12.6 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.14-8.17 (1H, m), 8.21-8.24 (1H, m).

IR (KBr) 2213, 1574 cm^{-1}

$C_{15}H_{12}F_2N_2$에 대한 계산치: C, 69.76; H, 4.68; N, 10.85.

실측치: C, 69.95; H, 4.95; N, 10.91.

실시예 100 (화합물 104의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (100 mg), 3,3-디플루오로피롤리딘 염산 (134 mg), 탄산칼륨 (240 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에

틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3,3-디플루오로-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (51 mg) (화합물 104)을 수득하였다.

mp 169-170℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.48-2.62 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.06 (2H, t, J=12.6 Hz), 6.47 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=5.4 Hz).

IR (KBr) 2203, 1570 cm^{-1}

$C_{13}H_{10}F_2N_2S$에 대한 계산치: C, 59.08; H, 3.81; N, 10.60.

실측치: C, 59.09; H, 4.11; N, 10.68.

실시예 101 (화합물 105의 제조)

tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-피페리딘카르복실레이트(450 mg) 및 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (1.5 mL)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시켜 무색 고체 물질(330 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 물질(146 mg), 4-플루오로-1-나프토니트릴 (100 mg), 탄산칼륨 (218 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 [1-(4-시아노-1-나프틸)-4-피페리디닐]아세테이트 (113 mg) (화합물 105)을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.60-1.72 (2H, m), 1.92-2.12 (3H, m), 2.38 (2H, d, J=6.9 Hz), 2.84 (2H, td, J=12.0 amd 1.8 Hz), 3.48-3.52 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.11-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1732, 1574 cm^{-1}.

실시예 102 (화합물 106의 제조)

에틸 [1-(4-시아노-1-나프틸)-4-피페리디닐]아세테이트 (80 mg), 0.67 M 탄산나트륨 용액 (1.5 mL), 메탄올 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고, 1N 염산으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디클로로메탄으로 세척하여 [1-(4-시아노-1-나프틸)-4-피페리디닐]아세트산 (30 mg) (화합물 106)을 수득하였다.

mp 195-196℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62-1.75 (2H, m), 1.97-2.12 (3H, m), 2.46 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.82-2.89 (2H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.13-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1705, 1574 cm^{-1}

$C_{18}H_{18}N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$에 대한 계산치: C, 71.27; H, 6.31; N, 9.23.

실측치: C, 70.91; H, 6.24; N, 8.86.

실시예 103 (화합물 107의 제조)

소듐 트리아세톡시히드로보레이트(2.02 g), 아세트산 (4.7 mL) 및 아세토니트릴 (3.0 mL)의 혼합물에 메틸 2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-4,5-디히드로-1H-피롤-3-카르복실레이트 (780 mg) 및 아세토니트릴 (1.7 mL) 의 혼합물을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 탄산나트륨 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 무색의 오일성 물질(778 mg)을 수득하였다. 상기 오일성 물질 (740 mg) 및 테트라히드로푸란 (8.0 mL)의 혼합물에 수소화리튬 알루미늄 (114 mg)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 물 (0.11 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (0.11 mL) 및 물 (0.33 mL)을 순차적으로 첨가하고, 결과적인 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 불용물을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하고 모액을 농축시켜 담황색 오일성 물질(656 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 물질(581 mg), 10% 팔라듐 카본 (50% 물 함량, 564 mg) 및 메탄올 (9.0 mL)의 혼합물을 수소 분위기 하 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 카본을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하고 메탄올로 세척하였다. 모액을 농축시킨 후, 에틸 아세테이트를 상기 잔류물에 첨가하고 농축시켜 담황색 오일성 물질(260 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질(117 mg), 4-플루오로-1-나프토니트릴 (171 mg), 탄산칼륨 (207 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물 에

붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디클로로메탄으로 세척하여 4-[(2S,3S)-3-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (80 mg) (화합물 107)을 수득하였다.

mp 158-159℃.

$[\alpha]_D$=-258.9°(c=0.320, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.99-2.20 (3H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.79-4.02 (3H, m), 4.11 (1H, qui, J=6.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14-8.21 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1568, 1323 cm^{-1}

$C_{17}H_{18}N_2O \cdot 0.2H_2O$에 대한 계산치: C, 75.64; H, 6.87; N, 10.38.

실측치: C, 75.77; H, 6.83; N, 10.46.

실시예 104 (화합물 108의 제조)

소듐 트리아세톡시히드로보레이트(2.02 g), 아세트산 (4.7 mL) 및 아세토니트릴 (3.0 mL)의 혼합물에 메틸 2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-4,5-디히드로-1H-피롤-3-카르복실레이트 (780 mg) 및 아세토니트릴 (1.7 mL) 의 혼합물을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 탄산나트륨 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 무색의 오일성 물질(778 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질(740 mg) 및 테트라히드로푸란 (8.0 mL)의 혼합물에 수소화 리튬 알루미늄 (114 mg) 을 0℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 물 (0.11 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (0.11 mL) 및 물 (0.33 mL) 을 순차적으로 첨가하고, 결과적인 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 불용물을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하고 모액을 농축시켜 담황색 오일성 물질(656 mg)을 수득하였다. 수득된 오일성 물질 (581 mg), 10% 팔라듐 카본 (50% 물 함량, 564 mg) 및 메탄올 (9.0 mL)의 혼합물을 수소 분위기 하 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 카본을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하고 메탄올로 세척하였다. 모액을 농축시킨 후, 에틸 아세테이트를 상기 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 건조 및 농축시켜 담황색 오일성 물질(260 mg)을 수득하였다. 상기 수득된 물질(100 mg), 4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (154 mg), 탄산칼륨 (180 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하여 4-[(2S,3S)-3-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (109 mg) (화합물 108)을 수득하였다.

mp 109-111℃.

$[\alpha]_D$=+ 17.8°(c=0.320, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.84-1.98 (1H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.52-2.66 (1H, m), 3.64-3.98 (4H, m), 4.51 (1H, qui, J=6.6 Hz), 6.47 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2205, 1568, 1472 cm^{-1}

$C_{15}H_{16}N_2OS$에 대한 계산치 : C, 66.15; H, 5.92; N, 10.29.

실측치: C, 65.83; H, 5.98; N, 10.05.

실시예 105 (화합물 109의 제조)

tert-부틸 (2S,4R)-4-히드록시-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (200 mg) 및 디클로로메탄 (1.5 mL)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (1.5 mL) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시켜 무색 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질을 4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (159 mg), 탄산칼륨 (622 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,4R)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (184 mg) (화합물 109)을 수득하였다.

mp 102-103℃.

$[\alpha]_D$=-78.4°(c=0.305, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.81-2.00 (2H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 4.53 (1H, qui, J=6.3 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2207, 1568, 1470 cm^{-1}

$C_{14}H_{14}N_2OS$에 대한 계산치 : C, 65.09; H, 5.46; N, 10.84.

실측치 : C, 64.82; H, 5.47; N, 10.54.

실시예 106 (화합물 110의 제조)

4-[(2S,4R)-3-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (40mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60%, 29 mg)을 실온에서 첨가하였다. 20 분 동안 교반 후, 요오드화 메틸 (60 ㎕)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S, 4R)-3-(메톡시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (36 mg) (화합물 110)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-144.6°(c=0.280, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.84-1.94 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.51-3.54 (2H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 4.24 (1H, qui, J=6.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1568 cm^{-1}.

실시예 107 (화합물 111의 제조)

4-[(2S, 4R)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (184 mg), p-니트로벤조산 (286 mg), 트리페닐포스핀 (449 mg) 및 테트라히드로푸란 (3.5 mL)의 혼합물에 디에틸 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 0.75 mL)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 추가로 교반한 후, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색의 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 및 메탄올 (2.5 mL)의 혼합물에 1 N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 염수에 붓고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,4R)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (68mg) (화합물 111)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-65.7°(c=0.235, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.63 (1H, d, J=3.9 Hz), 1.90 (1H, ddd, J=13.2, 9.0 및 3.9 Hz), 2.30-2.38 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=10.8 및 3.6 Hz), 4.32-4.43 (1H, m), 4.55-4.60 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.51-7.53 (2H, m).

IR (KBr) 2209, 1566 cm^{-1}.

실시예 108 (화합물 112의 제조)

디메틸술폭시드 (0.22 mL) 및 디클로로메탄 (4.0 mL)의 혼합물에 옥살릴 클로라이드 (0.14 mL)를 -78℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (207 mg) 및 디클로로메탄 (2.0 mL)의 혼합물을 상기에 첨가하고, 상기 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (0.57 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 실온에서 30 분 동안 추가 교반하였다. 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S)-2-메틸-3-옥소-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (150 mg) (화합물 112)을 수득하였다.

mp 113-114℃.

$[\alpha]_D$=-253.9°(c=0.270, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69 (1H, ddd, J=18.0, 7.5 및 4.2 Hz), 2.79 (1H, dt, J=18.0 및 7.8 Hz), 3.15 (1H, ddd, J=9.9, 7.8 및 7.5 Hz), 3.89 (1H, q, J=6.6 Hz), 4.07 (1H, ddd, J=9.9, 7.8 및 4.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.71 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.24-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2216, 1759, 1574 cm^{-1}.

$C_{16}H_{14}N_2O$에 대한 계산치 : C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19.

실측치: C, 76.52; H, 5.63; N, 11.30.

실시예 109 (화합물 113의 제조)

(2S,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-올 (820 mg)을 메틸 알코올 (30 mL)에 용해시키고, 1 N-염산 (4.3 mL) 및 10%, 팔라듐 카본 (물 함유) (500 mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 15 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 상기 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축 및 건조시켰다. 그 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (582 mg), 탄산칼륨 (890 mg) 및 디메틸술폭시드 (12.0 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 및 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Chromatorex NH Fuji buttocks Shea에서 제조된 제품) 로 정제하여 4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (540 mg) (화합물 113)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-268.6°(c=0.515, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15(3H, d, J=6.2 Hz), 1.80-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 3.20-3.38 (1H, m), 3.77-4.00 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.68 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.14-8.26 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1567, 1514 cm^{-1}.

실시예 110 (화합물 114의 제조)

4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (280 mg) 및 테트라히드로푸란 (약 1 mL)의 혼합물에 메탄술폰산 (72 ㎕)을 실온에서 첨가하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 상기 혼합물을 결정화시켜 4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 메탄술포네이트 (205 mg) (화합물 114)를 수득하였다.

mp 107-108℃.

$[\alpha]_D$ =-174.5°(c=0.350, MeOH).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.40-2.50 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.98-4.36 (3H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 7.83-7.94 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.37-8.40 (1H, m), 8.68-8.71 (1H, m).

IR (KBr) 3320, 2228, 1194 cm^{-1}.

$C_{16}H_{16}N_2O \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.1H_2O$에 대한 계산치 : C, 58.30; H, 5.81; N, 8.00.

실측치: C, 58.13; H, 5.77; N, 7.97.

실시예 111 (화합물 115의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (100 mg), (2S,3R)-2-메틸-3-피롤리딘올 염산 (93 mg), 탄산칼륨 (195 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (108 mg) (화합물 115)을 수득하였다.

mp 145-146℃.

$[\alpha]_D$=+ 30.6°(c=0.345, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 2.01-2.14 (1H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 3.82-3.98 (2H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2207, 1568 cm^{-1}.

$C_{14}H_{14}N_2OS$에 대한 계산치 : C, 65.09; H, 5.46; N, 10.84.

실측치: C, 65.03; H, 5.58; N, 10.90.

실시예 112 (화합물 116의 제조)

4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (254 mg),아세트산 (175 mg) 및 트리페닐포스핀 (510 mg)를 톨루엔 (12 mL)에 용해시키고 디에틸아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 0.8 mL) 을 질소 분위기 하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 수득된 불용물을 여과 제거하고 톨루엔으로 세척하였다. 그 후, 물을 상기 여과액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 탄산수소나트륨수 및 물로 순차적으로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분획된 목적 물질을 포함하는 용액을 농축하였다. 그 잔류물을 메틸 알코올 (10mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (280 mg)을 상기에 첨가하고 혼합물을 실온에서 1.0 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 포화 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (105 mg) (화합물 116)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-270.2°(c=0.618, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25(3H, d, J=6.2 Hz), 1.93 (1H, d-like), 2.00-2.20 (2H, m), 3.18-4.02 (1H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1565, 1515 cm^{-1}.

실시예 113 (화합물 116의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (166 mg), (2S,3S)-2-메틸-3-피롤리딘올 (98 mg), 탄산칼륨 (202 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 40 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (160 mg) (화합물 116)을 수득하였다. NMR 값들은 실시예 111의 화합물 116 의 값들과 동일하였다.

실시예 114 (화합물 117의 제조)

4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (20 mg) 및에틸 아세테이트 (약 1 mL)의 혼합물에 황산 (0.5 mL) 및 에틸 아세테이트 (35.5 mL)의 혼합물 (0.3 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 결정화하여 4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 술페이트 (18 mg) (화합물 117)를 수득하였다.

mp 111-112℃.

$[\alpha]_D$=-144.0°(c=0.270, MeOH).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.10 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.86-1.93 (2H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8.4, 6.9 및 1.2 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.97-8.00 (1H, m), 8.23-8.26 (1H, m).

IR (KBr) 2228, 1223 cm^{-1}.

$C_{16}H_{16}N_2O \cdot H_2SO_4 \cdot 1.2H_2O$ 에 대한 계산치 : C, 51.66; H, 5.53; N, 7.53.

실측치 : C, 51.60; H, 5.52; N, 7.62.

실시예 115 (화합물 118의 제조)

4-[(2S, 3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (600 mg), p-니트로벤조산 (1.55 g), 트리페닐포스핀 (2.44g) 및 테트라히드로푸란 (18 mL)의 혼합물에 디에틸 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액

중, 4.0 mL)를 0℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 및 메탄올 (15 mL) 의 혼합물에 1 N 수산화나트륨 (3.0 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 염수에 붓고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S, 3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (228 mg)(화합물 118)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-52.0°(c=0.450, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.07-2.11 (3H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 4.49-4.53 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2207, 1568 cm^{-1}.

실시예 116 (화합물 118의 제조)

4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (100 mg), (2S,3S)-2-메틸-3-피롤리딘올 (86 mg), 탄산칼륨 (156 mg) 및 디메틸술폭시드 (1.5 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 40 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (113 mg)(화합물 118)을 수득하였다. NMR 값들은 실시예 114 에서의 화합물 118의 값들과 동일하였다.

실시예 117 (화합물 119의 제조)

4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (175 mg) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)의 혼합물에 황산 (1.0 mL) 및 에틸 아세테이트 (3.5 mL)의 혼합물 (1.3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 수 분 동안 교반 후, 상청액을 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르-에탄올 (9:1)로부터 결정화시켜 4-[(2S,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 술페이트 (53mg) (화합물 119)를 수득하였다.

mp 128-129℃.

$[\alpha]_D$=-37.4°(c=0.200, MeOH).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) ·: 1.14 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.87-2.06 (2H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 4.29 (1H, q, J=5.1 Hz), 6.61 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.4 Hz).

IR (KBr) 2226, 1221 cm^{-1}

$C_{14}H_{14}N_2OS \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$에 대한 계산치 : C, 44.91; H, 4.85; N, 7.48.

실측치: C, 44.92; H, 5.01; N, 7.52.

실시예 118 (화합물 120의 제조)

tert-부틸 (2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.20 g) 및 에틸 아세테이트 (18 mL)의 혼합물에 4 N 염산 - 에틸 아세테이트 (6.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축시켜 담황색 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 및 테트라히드로푸란 (50 mL)의 혼합물에 수소화리튬 알루미늄 (1.15 g)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 환류하에서 가열하였다. 0℃로 냉각 후, 물 (1.0 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (1.0 mL) 및 물 (3.0 mL)로 순차적으로 세척하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 불용물을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하고 모액을 농축시켜 연갈색 오일성 물질 (1.0 g)을 수득하였다. 상기 수득된 물질(107 mg), 4-플루오로-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (170 mg), 탄산칼륨 (199 mg) 및 디메틸술폭시드 (2.0 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (172 mg) (화합물 120)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 51.8°(c=0.265, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.07-2.11 (3H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 4.49-4.53 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2207, 1568 cm^{-1}.

실시예 119 (화합물 121의 제조)

4-[(2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (125mg), p-니트로벤조산 (323mg), 트리페닐포스핀 (508mg) 및 테트라히드로푸란 (4.5mL) 의 혼합물에 0℃에서 디에틸 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 0.84mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시켜 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색의 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 및 메탄올 (15 mL)의 혼합물에 1 N 수산화나트륨 (3.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 염수에 도입하고 디에틸 에테르로추출하였다. 그 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 (61mg)(화합물 121)을 수득하였다.

mp 145-146℃.

$[\alpha]_D$=-29.2°(c=0.353, MeOH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 2.01-2.14 (1H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 3.82-3.98 (2H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.7 Hz).

IR (KBr) 2207, 1568 cm^{-1}

실시예 120 (화합물 122의 제조)

tert-부틸 (2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.20 g) 및 에틸 아세테이트 (18 mL) 의 혼합물에 4 N 염산- 에틸 아세테이트 (6.0 mL)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축시켜 담황색 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 및 테트라히드로푸란 (50 mL)의 혼합물에 수소화리튬 알루미늄 (1.15 g)을 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 18 시간 동안 환류하에서 가열하였다. 0℃로 냉각 후, 물 (1.0 mL), 25% 수산화칼륨 용액 (1.0 mL) 및 물 (3.0 mL) 을 순차적으로 첨가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 불용물을 셀라이트를 이용하여 여과 제거하고 모액 을 농축시켜 연갈색 오일성 물질(1.0 g)을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 (330 mg), 4-플루오로-1-나프토니트릴 (500 mg), 탄산칼륨 (606 mg) 및 디메틸술폭시드 (5.0 mL) 의 혼합물을 100℃에서 30 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 그 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴(473mg)(화합물 122)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 271.5°(c=0.555, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25(3H, d, J=6.2 Hz), 1.93 (1H, d-like), 2.00-2.20 (2H, m), 3.18-4.02 (1H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1565, 1515 cm^{-1}

실시예 121 (화합물 123의 제조)

4-[(2R,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (272 mg), p-니트로벤조산 (719 mg), 트리페닐포스핀 (1.13 mg) 및 테트라히드로푸란 (10 mL) 의 혼합물에 0℃에서 디에틸 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 1.9 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 농축시키고, 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색의 오일성 물질을 수득하였다. 상기 수득된 오일성 물질 및 메탄올 (15 mL)의 혼합물에 1 N 수산화나트륨 (3.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40 분간 교반하였다. 상기 반응물을 염수에 도입하고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R,3S)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (102 mg) (화합물 123) 을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 269.8°(c=0.590, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15(3H, d, J=6.2 Hz), 1.80-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 3.20-3.38 (1H, m), 3.77-4.00 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.68 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.14-8.26 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1567, 1514 cm^{-1}

실시예 122 (화합물 124의 제조)

4-브로모-N-히드록시나프탈렌-1-카르복시이미도일 클로라이드 (200 mg), 알릴 알코올 (48㎕) 및 디에틸 에테르 (20 mL) 의 혼합물에 실온에서 트리에틸아민 (0.10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 3 일동안 교반하였다. 불용물을 여과하고 모액을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [3-(4-브로모-1-나프틸)-4,5-디히드로이속사졸-5-일]메탄올 (188 mg) (화합물 124)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.41-3.64 (2H, m), 3.69-3.81 (1H, m), 3.91-4.02 (1H, m), 4.84-4.97 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.91-8.97 (1H, m).

실시예 123 (화합물 125의 제조)

[3-(4-브로모-1-나프틸)-4,5-디히드로이속사졸-5-일] 메탄올 (70 mg), 시안화아연 (16 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (26 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 의 혼합물을 아르곤 대기하에서 100℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 불용물을 셀라이트를 이용하여 여과하고, 유기층을 염수로 세척하였다. 반응 용액을 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[5-(히드록시메틸)-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-1-나프토니트릴 (46 mg) (화합물 125) 을 수득하였다.

mp 138-139℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.93 (1H, dd, J=8.1 및 5.4 Hz), 3.49-3.65 (2H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.93-4.97 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.30-8.33 (1H, m), 9.01-9.04 (1H, m).

IR (KBr) 2924, 2224 cm^{-1}

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ 계산치 : C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10.

실측치: C, 71.22; H, 4.86; N, 11.06.

실시예 124 (화합물 126의 제조)

4-[5-(히드록시메틸)-4,5-디히드로이속사졸-3-일 나프토니트릴 (46 mg) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (오일 중 60% , 35 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 20 분 동안 교반 후, 요오드화 메틸 (70 ㎕)을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[5-(메톡시메틸)-4,5-디히드로이속사졸-3-일 나프토니트릴 (38 mg) (화합물 126)을 수득하였다.

mp 110-111℃.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.47 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=16.5 및 7.8 Hz), 3.59 (1H, dd, J=16.5 및 10.8 Hz), 3.66 (2H, d, J=4.5 Hz), 4.94-5.03 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.70-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.30-8.33 (1H, m), 9.06-9.09 (1H, m).

IR (KBr) 2222, 1514 cm^{-1}

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ 계산치: C, 72.16; H, 5.30; N, 10.52.

실측치: C, 71.91; H, 5.19; N, 10.65.

실시예 125 (화합물 127의 제조)

4-[4-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (1.12 g) 을 에틸 아세테이트 (10.0mL)에 용해시켰다. 4N-염산-에틸 아세테이트 (2 mL)를 실온에서 첨가하고 결정화시켜 4-[4-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 염산 (1.06 g) (화합물 127)을 수득하였다.

mp 114-116℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.13(3H, d, J=5.8 Hz), 1.30-1.60(1H, m), 2.10-2.40(2H, m), 3.25-4.20(6H, m), 6.92(1H, d, J=8.4 Hz), 7.50-7.80(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.0 Hz), 7.91(1H, d, J=8.0 Hz), 8.24(1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2225, 1521, 1389 cm^{-1}.

$C_{17}H_{18}N_2O$·HCl·0.1AcOEt 계산치: C, 67.07; H, 6.40; N, 8.99.

실측치: C, 67.00; H, 6.30; N, 9.20.

실시예 126 (화합물 128의 제조)

tert-부틸 (2R,4R)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (700 mg) 를 톨루엔 (2.0 mL) 에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4.0mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축 및 건조시켰다. 그 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (440 mg), 탄산칼륨 (1.34 g) 및 디메틸술폭시드 (10.0 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 100℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R, 4R)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (119 mg) (화합물 128)을 수득하였다.

mp 146-147℃.

$[\alpha]_D$=-284.7°(c=0.364, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.05-2.40 (2H, m), 2.46-2.70 (1H, m), 3.10-3.24(1H, m), 3.35-3.80(3H, m), 3.96-4.10(1H, m), 4.16-4.30(1H, m), 4.35-4.55(1H, m), 7.13 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.50-7.75 (2H, m), 7.80(1H, d, J=8.2 Hz), 8.12-8.40(2H, m).

IR (KBr) 2214, 1570 cm^{-1}

$C_{16}H_{16}N_2O_2$·0.1AcOEt 계산치: C, 70.08; H, 6.11; N, 10.11.

실측치: C, 70.00; H, 6.14; N, 9.96.

실시예 127 (화합물 129의 제조)

tert-부틸 (2R, 4R)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (700 mg) 를 톨루엔 (2.0 mL) 에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4.0mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축 및 건조시켰다. 그 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (440 mg), 탄산칼륨 (1340 mg) 및 디메틸술폭시드 (10.0 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 100℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 반응물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-{[(2R, 4R)-1-(4-시아노-1-나프틸)-4-히드록시피롤리딘-2-일]메톡시}-1-나프토니트릴 (50 mg) (화합물 129)을 수득하였다.

mp 123-126℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.12-2.30 (2H, m), 2.76-2.94 (1H, m), 3.48-3.52(1H, m), 3.88-4.00(1H, m), 4.15-4.38(2H, m), 4.60-4.76(2H, m), 6.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40-7.85 (7H, m), 8.04-8.30(3H, m).

IR (KBr) 2214, 1570 cm^{-1}.

$C_{27}H_{21}N_3O_2$·0.1AcOEt 계산치 : C, 76.39; H, 5.21; N, 9.61.

실측치: C, 76.25; H, 5.18; N, 9.87.

실시예 128 (화합물 130의 제조)

(1-벤질-3,5-디메틸피롤리딘-3-일) 메탄올 (1.88 g), 메탄올 (60 mL), 1 N-염산 (8.6 mL) 및 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (1.10 g)의 혼합물을 16 시간 동안 수소 대기하에서 교반하였다. 상기 촉매를 여과하고, 그 여액을 농축 및 건조시켰다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (1.10 g), 탄산칼륨 (3.55 g) 및 디메틸술폭시드 (30.0 mL) 를 첨가하고 100℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[4-(히드록시메틸)-2,4-디메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (480 mg) (화합물 130)을 수득하였다.

mp 100-101℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02(3H, s), 1.20(3H, d, J=5.8 Hz), 1.65-2.04(3H, m), 2.98 (1H, dd, J=1.0 Hz 및 9.8 Hz), 3.66(2H, d, J=5.4 Hz), 4.00-4.26(2H, m), 6.88(1H, d, J=8.4 Hz), 7.42-7.70(2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.26 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1564, 1515cm^{-1}

$C_{18}H_{20}N_2O$ 계산치 : C, 77.11; H, 7.19; N, 9.99.

실측치: C, 77.09; H, 7.25; N, 9.90.

실시예 129 (화합물 131의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (300 mg), 이소인돌인 (250 mg), 탄산칼륨 (270 mg) 및 디메틸술폭시드 (6.0mL) 의 혼합물을 100℃ 에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후에, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-1-나프토니트릴 (195mg) (화합물 131)을 수득하였다.

mp 156-158℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.00 (4H, s), 6.94 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.41 (4H, m), 7.48-7.72 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.0Hz).

IR (KBr) 2201, 1561, 1413 cm^{-1}

실시예130 (화합물 132의 제조)

tert-부틸 (2R, 4R)-2-(히드록시메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트(700 mg)을 톨루엔 (2.0 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4.0mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축하고 건조하였다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (300 mg), 탄산칼륨 (730 mg) 및 디메틸술폭시드 (6.0 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물을 상기 반응물에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R, 4R)-2-(히드록시메틸)-4-메톡시-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (334 mg) (화합물 132)를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-212°(c=0.316, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.00-2.30 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.50-3.76 (2H, m), 3.92-4.26 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50-7.74 (2H, m) 7.80(1H, d, J=8.0 Hz), 8.16-8.30(2H, m).

IR (KBr) 3437, 2212, 1568 cm^{-1}

실시예 131 (화합물 133의 제조)

4-[(2R,4R)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (310 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (6.0 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨 (오일 중 60% , 100 mg)을 얼음-냉각하면서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 요오드화 메틸 (0.3 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2R,4R)-4-메톡시-2-(메톡시메틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (303 mg) (화합물 133)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.90-2.50(1H, m), 2.50-2.70(1H, m), 3.25(3H, s), 3.25-3.55(3H, m), 3.41(3H, s), 3.80-4.27(3H, m), 7.00(1H, d, J=8.0 Hz), 7.48-7.70(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 8.14-8.26(2H, m).

IR (KBr) 2212, 1568 cm^{-1}

실시예 132 (화합물 134의 제조)

1-벤질-2,2-디메틸피롤리딘 (1.00 g)을 메틸 알코올 (30 mL)에 용해시키고, 1 N-염산 (5.5 mL) 및 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (500mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 농축시키고, 건조하였다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (256 mg), 탄산칼륨 (825mg) 및 디메틸술폭시드 (6.0 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 20 시간 동안 교반하였다. 그 후, 이미다졸 (210 mg) 및 탄산칼륨

(280 mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 3 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후에, 물을 상기 반응물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2,2-디메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (46mg) (화합물 134)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (6H, s), 1.90-2.15 (4H, m), 7.34(1H, d, J=8.0 Hz), 7.48-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.14-8.22 (1H, m), 8.42-8.49(1H, m).

IR (KBr) 2218, 1570 cm^{-1}

실시예 133 (화합물 135의 제조)

D-프롤린아미드 (800 mg), 4-플루오로-1-나프토니트릴 (1000 mg) 및 탄산칼륨 (1000 mg)을 디메틸술폭시드 (15.0 mL)에 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 23 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후에, 물을 상기 반응물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물에 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2 을 첨가하고, 결정화하여 1-(4-시아노-1-나프틸)-D-프롤린아미드 (570 mg) (화합물 135)을 수득하였다.

mp 176-177℃.

$[\alpha]_D$=-194.6°(c=0.380, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.82-2.30 (3H, m), 2.50-2.72 (1H, m), 3.30-3.42(1H, m), 4.10-4.48(2H, m), 5.29(1H, br.s), 6.38(1H, br.s), 6.97(1H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.75 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.20-8.32 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1690, 1568 cm^{-1}

실시예 134 (화합물 136의 제조)

1-(4-시아노-1-나프틸)-D-프롤린아미드 (160 mg)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 무수 트리플루오로아세트산 (0.25 mL) 및 트리에틸아민 (0.56 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 탄산수소나트륨수로 알칼리화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2R)-1-(4-시아노-1-나프틸)피롤리딘-2-카르보니트릴 (113 mg) (화합물 136)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=+ 92.3°(c=0.39, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.00-2.72 (4H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.65-3.82(1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 7.88(1H, d, J=8.0 Hz), 8.04-8.15 (1H, m), 8.20-8.32 (1H, m).

IR (KBr) 2216, 1573cm^{-1}

실시예 135 (화합물 137의 제조)

1-벤질-3-페닐피롤리딘 (2.35 g)을 메틸 알코올 (30 mL)에 용해시키고, 1 N-염산 (10 mL) 및 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (1200 mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 상기 여과액을 농축시키고, 건조하였다. 상기 잔류물을 4-플루오로-1-나프토니트릴 (600 mg), 탄산칼륨 (1500 mg) 및 디메틸술폭시드 (15.0 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 15 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후에, 물을 상기 반응물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 상기 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-페닐-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (628 mg) (화합물 137)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.01-2.57 (2H, m), 3.40-4.02 (5H, m), 6.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.57-7.70 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.12-8.32 (2H, m).

IR (KBr) 2205, 1563, 1518 cm^{-1}

실시예 136 (화합물 138의 제조)

4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (220 mg), 페놀 (175mg) 및 트리페닐포스핀 (290 mg)을 톨루엔 (6mL) 및 테트라히드로푸란 (2 mL) 에 용해시키고, 디에틸아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 1.2 mL) 를 질소 대기하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (3-페녹시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (180 mg) (화합물 138)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20-2.50 (2H, m), 3.50-4.10 (4H, m), 5.00-5.15(1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.82-7.06 (3H, m), 7.22-7.38 (2H, m), 7.42-7.70(2H, m), 7.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2213, 1568, cm^{-1}

실시예 137 (화합물 139의 제조)

4-[(2S,3R)-3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (110 mg) 을 N,N-di메틸포름아미드 (2 mL)에 용해시키고, 상기 수득된 용액을 얼음-냉각하면서 교반하였다. 수소화나트륨 (오일 중 60% , 35 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 요오드화 메틸 (0.10 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,3R)-3-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (110 mg) (화합물 139)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-221°(c=0.45, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14(3H, d, J=6.2 Hz), 1.80-2.20 (1H, m), 2.28-2.46 (1H, m), 3.20-3.38 (1H, m), 3.47(3H, s), 3.50-3.98 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.46-7.68 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.14-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1568, 1514 cm^{-1}

실시예 138 (화합물 140의 제조)

tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실 (510 mg) 를 톨루엔 (2.0 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (2.0 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축시켜 건조시켰다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (171 mg), 탄산칼륨 (410 mg) 및 디메틸술폭시드 (4.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 [1-(4-시아노-1-나프틸)피롤리딘-3-일]아세테이트 (300 mg) (화합물 140)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28(3H, d, J=7.2 Hz), 1.64-1.88 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.53(2H, d, J=7.8Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 3.40(1H, dd, J=7.6Hz 및 7.7Hz), 3.55-3.84 (3H, m), 4.17(2H, q, J=7.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.12-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2199, 1732, 1556, 1522 cm^{-1}

실시예 139 (화합물 141의 제조)

Tert-부틸-(2-에톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1200 mg)을 4 N-염산 (에틸 아세테이트 용액) (10mL)에 용해시키고, 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고, 그 수득된 용액을 농축시켜 건조시켰다. 상기 잔류물에 테트라히드로푸란 (35 mL)을 첨가하고, 혼합물을 얼음-냉각하면서 교반하였다. 수소화리튬 알루미늄 (530 mg) 을 적가하고, 실온으로 회복시키고, 그 수득된 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 얼음- 냉각한 후, 4 N-수산화나트륨 (6 mL) 및 물 (6 mL)을 첨가하여 용해시켰다. 테트라히드로푸란을 첨가하고, 3회 경사분리하였다. 그 테트라히드로푸란 층을 수합하여 농축 및 건조시켰다. 상기 잔류물에 포화 염수 (5mL) 를 첨가하고, 상기 반응 용액을 디클로로메탄으로 추출하엿다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (340 mg), 탄산칼륨 (410 mg) 및 디메틸술폭시드 (6.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[3-(2-히드록시에틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (223 mg) (화합물 141)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45(3H, t, J=5.0 Hz), 1.62-1.90 (3H, m), 2.10-2.60 (2H, m), 3.41(1H, J=9.2 Hz), 3.52-3.90 (5H, m), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.68 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.10-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2204, 1562 cm^{-1}

실시예 140 (화합물 142의 제조)

tert-부틸 2-[(1E)-프로파-1-에닐]피롤리딘-1-카르복실레이트 (1600 mg)를 메탄올 (50 mL)에 용해시키고, 아세트산 (2 mL) 및 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (1600 mg) 을 첨가하고, 혼합물을 수소 대기 하에서 9 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과하고 그 여액을 농축시켜 건조시켰다. 상기 잔류물을 톨루엔 (2.0 mL) 에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축 및 건조시켰다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (520 mg), 탄산칼륨 (1450 mg) 및 디메틸술폭시드 (10.0 mL) 을 첨가하고 100℃ 에서 3.5 시간

동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-프로필-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (310 mg) (화합물 142)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89(3H, t, J=7.0 Hz), 1.20-1.45 (3H, m), 1.60-2.10 (4H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2209, 1560 cm^{-1}

실시예 141 (화합물 143의 제조)

벤질 (2R)-2-(-히드록시-1-메틸에틸)피롤리딘-1-카르복실 (1200 mg)을 메틸 알코올 (30 mL)에 용해시키고, 아세트산 (2.0 mL) 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (600 mg) 를 첨가하고, 혼합물을 수소 대기하에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과하고 그 여액을 농축시켜 건조시켰다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (390 mg), 탄산칼륨 (940 mg) 및 디메틸술폭시드 (10.0mL)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 17 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 및 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Chromatorex NH, Fuji Silysia Chemical Ltd. 제조) 로 정제하여 4-[(2R)-2-(-히드록시-1-메틸에틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (120 mg) (화합물 143)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-337.2°(c=0.776, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10(3H, s), 1.60-2.30 (5H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.23 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.26 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.14-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2212, 1568 cm^{-1}

실시예 142 (화합물 144의 제조)

벤질 (2R)-2-이소프로필피롤리딘-1-카르복실레이트 (1700 mg) 을 메탄올 (30 mL)에 용해시키고, 아세트산 (2.0 mL) 및 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (1700mg) 을 첨가하고, 혼합물을 수소 대기하에서 17 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과하고 그 여액을 농축시켜 건조시켰다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (510 mg), 탄산칼륨 (1380 mg) 및 디메틸술폭시드 (15.0 mL)을 첨가하고 100℃에서 9 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여4-[(2R)-2-이소프로필-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (220 mg) (화합물 144)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-337.2°(c=0.776, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.81(3H, d, J=7.0 Hz), 0.94(3H, d, J=7.0 Hz), 1.60-2.20 (5H, m), 3.30-3.46 (1H, m), 3.88-4.08 (2H, m),6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.22 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1560 cm^{-1}

실시예 143 (화합물 145의 제조)

4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 (240 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (5mL)에 용해시키고, 그 수득된 용액을 얼음-냉각하면서 교반하였다. 수소화나트륨 (오일 중 60% , 100 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 추가 교반하였다. 벤질 브로마이드 (0.17 mL) 첨가 후, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 에테르로 결정화시켜 4-[3-(벤질옥시)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (311 mg) (화합물 145)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.10-2.35 (2H, m), 3.50-3.95 (4H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 4.57 (2H, q, J=11.8 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.30-7.68 (7H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2201, 1562 cm^{-1}

실시예 144 (화합물 146의 제조)

4-[3-[-(2-히드록시에틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (130 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 용해시키고, 그 수득된 용액을 얼음-냉각하면서 교반하였다. 수소화나트륨 (오일 중 60% , 30 mg)을 첨가하고, 실온에서 0.5 시간 동안 추가 교반하였다. 요오드화 메틸 (0.05 mL)을 첨가 후, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 붓고

에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일성 물질로서 4-[3-(2-메톡시에틸)-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (85 mg) (화합물 146)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60(3H, m), 2.10-2.55 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.38-3.85 (6H, m), 6.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.10-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2207, 1563 cm^{-1}

실시예 145 (화합물 147의 제조)

1,4-디브로모나프탈렌 (2.86 g)을 무수 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시키고, 얼음-냉각하면서 -78℃에서 교반하였다. 1.6 Mn-부틸리튬 (헥산 용액, 6.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 2-에틸시클로펜탄온 (1.07 mL) 을 첨가하고 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄을 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-브로모-1-나프틸)-2-메틸 시클로펜탄올 (1.35 g) (화합물 147)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26(3H, d, J=6.6 Hz), 1.80-2.50 (6H, m), 2.60-3.00 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.60-7.81 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.45-8.56 (2H, m), 8.85-8.90 (1H, m).

실시예 146 (화합물 148의 제조)

1-(4-브로모-1-나프틸)-2-메틸 시클로펜탄올 (310 mg), 시안화아연 (72 mg) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 (120 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (6 mL)에용해시키고, 혼합물을 질소 대기하에서 100℃ 2 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 그 수득된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 헥산으로 결정화하여 4-(1-히드록시-2-메틸시클로펜틸)-1-나프토니트릴 (174 mg) (화합물 148)을 수득하였다.

mp 121-122℃.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.06(3H, d, J=6.6 Hz), 1.60-2.15 (5H, m), 2.15-2.38 (1H, m), 2.42-2.85 (2H, m), 7.56-7.72 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.24-8.34 (1H, m), 8.72-8.80 (1H, m).

IR (KBr) 3493, 2965, 2217, 764 cm^{-1}

$C_{17}H_{17}NO$ 계산치 : C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57.

실측치: C, 81.89; H, 6.92; N, 5.48.

실시예 147 (화합물 149의 제조)

1-브로모-4-(5-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-나프탈렌 및 1-브로모-4-(2-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-나프탈렌 (약 6 : 4의 혼합물)(290 mg), 시안화아연 (71 mg) 및 테트라키스 트리페닐포스핀 (120 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중에 용해하고, 혼합물을 질소 대기 하에서 100℃로 덥히고 1 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(5-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 및 4-(2-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 (약 6 : 4의 혼합물) (224 mg) (화합물 149)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93 (1.8H, d, J=7.0Hz), 1.48-1.55 (1.2H, m), 1.60-2.85 (4.8H, m), 3.20-3.40 (0.6H, m), 5.85-5.95 (0.6H, m), 7.25-8.50 (6H, m).

IR (KBr) 2220, 766 cm^{-1}

실시예 148 (화합물 150의 제조)

4-플루오로-1-나프토니트릴 (514 mg), [1,4]옥세페인 (506 mg), 탄산칼륨 (420 mg), 및 디메틸술폭시드 (5.0 mL)의 혼합물을 100℃ 에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물에 물을 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(1,4-옥세판-4-일)-1-나프토니트릴 (281 mg) (화합물 150)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.10-2.30 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.90-4.10 (4H, m), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.75 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.18-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2215, 1571, 1512 cm^{-1}

실시예 149 (화합물 151 및 152의 제조)

4-(5-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴 및 4-(2-메틸시클로펜타-1-엔-1-일)-1-나프토니트릴(약 6 : 4의 혼합물, 250 mg)을 메틸 알콜 (20 mL)에 용해하고, 10% 팔라듐 카본 (물 포함) (100 mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과하여 걸러내고 여과물을 농축 및 건조하였다. 상기 잔류물을 디클로로메탄 (6 mL)에 용해하고, m-클로로퍼벤조산 (170 mg)을 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 탄산수소나트륨수 및 물로 연속적으로 세척하여 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-메틸시클로펜틸)-1-나프토니트릴 (화합물 151) (38 mg) 및 4-(5-메틸-6-옥사비시클로[3,1,0]헥사-1-일)-1-나프토니트릴 (화합물 152) (62 mg)을 수득하였다.

화합물 151

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.39(3H, d, J=7.4Hz), 1.35-1.58 (1H, m), 1.60-2.40 (5H, m), 2.52-2.80 (1H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.58-7.74 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.20-8.32 (2H, m).

IR (KBr) 2221, 1579, 1514 cm^{-1}

화합물 152

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20(3H, s), 1.60-2.40 (6H, m), 7.50-7.90 (4H, m), 7.93 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.22-8.35 (1H, m).

IR (KBr) 2223, 1514, 1390 cm^{-1}

실시예 150 (화합물 153의 제조)

tert-부틸 (2S,4R)-4-히드록시-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.01 g) 를 톨루엔 (4.0 mL) 중에 용해하고, 트리플루오로아세트산 (4.0 mL) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축 및 건조하였다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (1.71 g), 탄산칼륨 (2.77 g) 및 디메틸술폭시드 (15.0 mL)를 첨가하고 , 상기 혼합물을 100℃ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 반응물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,4R)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (119 mg) (화합물 153)를 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-263.9°(c=0.462, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23(3H, d, J=6.4 Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (1H, d, J=6.0 Hz), 2.56-2.74 (1H, m), 3.25-3.39 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.35-4.55 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48-7.69 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.16-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2212, 1567 cm^{-1}

실시예 151 (화합물 154의 제조)

4-[(2S,4R)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (310 mg), 아세트산 (210 mg) 및 트리페닐포스핀 (645 mg)을 톨루엔 (8 mL) 중에 용해하고, 디에틸 아조디카르복실레이트 (40% 톨루엔 용액 중, 1 mL)를 질소 대기 하에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 헥산 (20 mL)을 상기 반응 용액에 첨가하고 침전된 불용성물을 여과하여 걸러내었다. 여과물에 물을 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 탄산수소나트륨수 및 물로 연속적으로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분획된 목적 물질을 포함하는 용액을 농축하였다. 상기 잔류물을 메틸 알콜 (15 mL) 중에 용해하고, 탄산칼륨 (680 mg) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축하였다. 상기 잔류물을 물에 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 포화염수로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,4S)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (119 mg) (화합물 154)을 수득하였다.

mp 149 - 151℃.

$[\alpha]_D$=-211.8°(c=0.51, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20(3H, d, J=5.8 Hz), 1.66 (1H, d, J=3.6 Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J=1.8 Hz 및 11.0 Hz), 4.18-4.60 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.08-8.20 (2H, m).

IR (KBr) 3480, 2214, 1564 cm^{-1}

실시예 152 (화합물 155의 제조)

4-[(2S,4R)-4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (73 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중에 용해하고, 혼합물을 빙냉하에 교반하였다. 수소화나트륨 (오일 중 60%, 17 mg)을 첨가하고 상기 혼합물을 추가로 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 요오드화 메틸(0.1 mL)을 첨가한 후, 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응물에 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,4R)-4-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (72 mg) (화합물 155)을 수득하였다.

mp 88 - 89℃.

$[\alpha]_D$=-225.1°(c=0.386, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20(3H, d, J=6.2 Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 3.28-3.44 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.84-4.08 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.48-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.14-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1569 cm^{-1}

실시예 153 (화합물 156의 제조)

메틸 (2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (1.00 g), 메탄올 (20 mL), 아세트산 (1.0 mL),및 10% 팔라듐 카본 (물 함유) (350 mg)의 혼합물을 수소 대기 하에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과하여 걸러내고, 여과물을 농축 및 건조하였다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (680 mg), 탄산칼륨 (1.66 g) 및 디메틸술폭시드 (10.0 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물에 물을 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트 (262 mg) (화합물 156)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-236.3°(c=0.408, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35(3H, d, J=6.4 Hz), 2.00-2.52 (2H, m), 3.10-3.48 (2H, m), 3.76 (1H, s), 4.05-4.45 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.14-8.28 (2H, m).

IR (KBr) 2213, 1737, 1570 cm^{-1}

실시예 154 (화합물 157의 제조)

메틸 (2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트 (62 mg)을 메틸 알콜 (2 mL) 중에 용해하고, 1 N-수산화나트륨 (0.63 mL) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 아세트산으로 pH = 2 로 맞추고, 농축하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (8.8 mg) (화합물 157)을 수득하였다.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15(3H, d, J=6.2Hz), 2.08-2.55 (2H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 4.05-4.40 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.76 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.16-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2213, 1708, 1570 cm^{-1}

실시예 155 (화합물 158의 제조)

2-{(2S,3S)-2-메틸-1-[(1S)-1-페닐에틸]-피롤리딘-3-일}프로판-2-올 (1.08 g)을 메탄올 (20 mL) 중에 용해하고, 아세트산 (1.0 mL) 및 10% 팔라듐 카본 (물 포함) (500 mg) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 대기 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과하여 걸러내고, 여과물을 농축 및 건조하였다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (750 mg) 을 첨가하고, 탄산칼륨 (1.81 g) 및 디메틸술폭시드 (20.0 mL) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃ 에서 에서 3.0 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물에 물을 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추

출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[(2S,3S)-3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (543 mg) (화합물 158)을 수득하였다.

$[\alpha]_D$=-225.5°(c=0.20, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.98(3H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.57 (1H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.70-3.92 (1H, s), 4.35-4.55 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.45-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.06-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2211, 1569 cm^{-1}

실시예 156 (화합물 159의 제조)

4-[(2S,3S)-3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴 (130 mg) 을 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해하였다. -40℃로 빙냉하에서 교반하면서, 클로로술포닐 이소시아네이트 (0.10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응 용액에 물 (10 mL) 및 디클로로메탄 (2 mL) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 환류하에서 30 분 동안 가열하였다. 상기 반응 용액을 탄산나트륨수로 알칼리화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[(2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-일]-1-메틸에틸 카르바메이트 (19 mg) (화합물 159).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94(3H, d, J=6.6 Hz), 1.63 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 2.68-2.85 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.35-4.60 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.06-8.24 (2H, m).

IR (KBr) 2212, 1715, 1568 cm^{-1}

실시예 157 (화합물 160의 제조)

tert-부틸 (2S,3S)-3-(아미노카르보닐)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (760 mg)을 톨루엔 (4.0 mL) 중에 용해하고, 트리플루오로아세트산 (4.0 mL) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축 및 건조하였다. 상기 잔류물에 4-플루오로-1-나프토니트릴 (570 mg), 탄산칼륨 (1370 mg) 및 디메틸술폭시드 (12 mL)를 첨가하고 상기 혼합물을 100℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물에 물을 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 잔류물에 헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2를 첨가하고 결정화하여 (2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드 (158 mg)를 수득하였다. 모액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 동일한 화합물 (289 mg) 을 수득하였다(화합물 160).

mp 204 - 206℃.

$[\alpha]_D$=-276.7°(c=0.388, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$+ DMSO-d_6) δ: 1.17(3H, d, J=6.2 Hz), 2.00-2.50 (2H, m), 3.06-3.30 (2H, m), 4.05-4.30 (2H, m), 5.84 (1H, br.s), 6.51 (1H, br.s), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2210, 1664, 1567 cm^{-1}

$C_{17}H_{17}N_3O$ 에 대한 계산치: C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04.

실측치: C, 72.82; H, 6.03; N, 15.09.

실시예 158 (화합물 161의 제조)

(2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드 (160 mg)를 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해하고, 무수 트리플루오로아세트산 (0.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 탄산수소나트륨수로 알칼리화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 상기 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3S)-1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르보니트릴 (124 mg) (화합물 161)을 수득하였다.

mp 143 - 145℃.

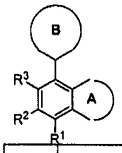
$[\alpha]_D$=-192.6°(c=0.34, MeOH).

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36(3H, d, J=5.8 Hz), 2.20-2.50 (2H, m), 3.08-3.25 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 4.00-4.22 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.78 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.18-8.30 (2H, m).

IR (KBr) 2249, 2213, 1567 cm^{-1}

실시예들에서 수득한 화합물의 구조식이 하기 표 1 내지 12 에 있다. 상기 표에는 각각의 실시예 번호가 기재되어 있다. 나아가, 상기 표에서 B 고리와 관련된 컬럼의 "HCl", "H_2SO_4", "MsOH" 등은 "염산염", "황산염", "메탄술폰산염" 등을 나타낸다.

표 1-1.



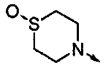
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1	R^2	R^3
1	1			CN	H	H
2	2			CO_2H	H	H
3	3			CN	H	H
4	4		 HCl	CN	H	H
5	5			Br	H	H
6	6			CF_3	H	H
7	7			CN	H	H
8	8			CN	H	H
9	9			CN	H	H

표 1-2.

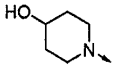
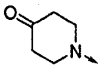
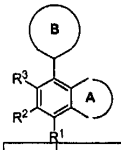
10	10			CN	H	H
11	11			CN	H	H
12	12			CN	H	H
13	13			CN	H	H
14	14			CN	H	H

표 2-1.



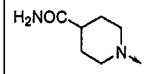
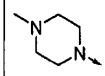
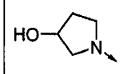
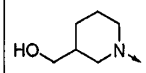
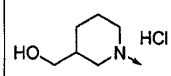
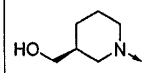
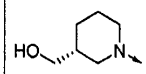
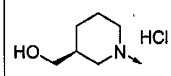
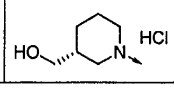
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1	R^2	R^3
15	15			CN	H	H
16	16			CN	H	Br
17	17			CN	H	H
18	18			CN	H	H
19	19			CN	H	H
20	20			CN	H	H
21 23	21			CN	H	H
22 23	22			CN	H	H
24	23			CN	H	H
25	24			CN	H	H

표 2-2.

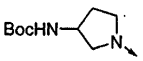
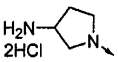
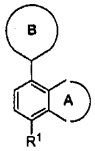
26	25			CN	H	H
27	26			CN	Br	H
28	27			CN	H	H
29	28			CN	H	H

표 3-1.



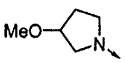
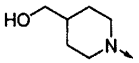
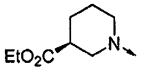
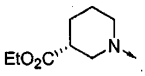
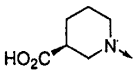
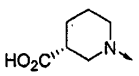
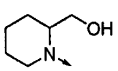
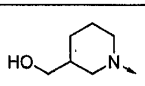
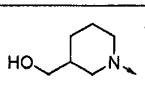
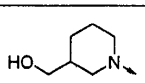
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
30	29			CN
31	30			CN
32	31			CN
33	32			CN
34	33			CN
35	34			CN
36	35			CN
37	36			NO_2
38	37			NO_2
39	38			NO_2

표 3-2.

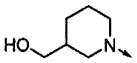
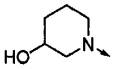
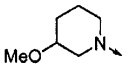
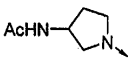
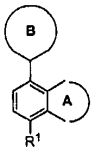
39	39			NO_2
40	40			CN
41	41			CN
42	42			CN

표 4-1.



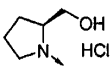
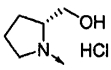
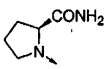
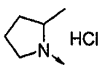
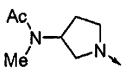
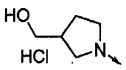
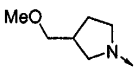
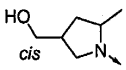
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
43	43			CN
44	44			CN
45	45			CN
46	46			CN
47	47			CN
48	48			CN
49	49			CN
50	50			CN
51	51			CN
52	52			CN

표 4-2.

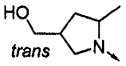
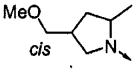
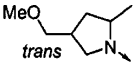
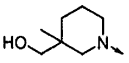
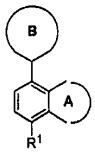
53	53			CN
54	54			CN
55	55			CN
56	56			CN

표 5-1.



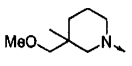
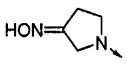
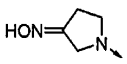
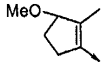
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
57	57			CN
58	58			CN
59	59			CN
60	60			CN
61	61			CN
	62			CN
62	63			CN
63	64			CN
64	65			CN
65	66			CN

표 5-2.

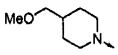
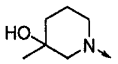
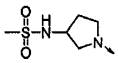
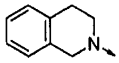
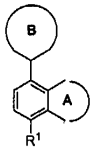
66	67			CN
67	68			CN
68	69			CN
69	70			CN

표 6-1.



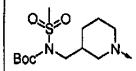
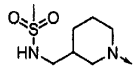
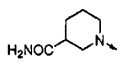
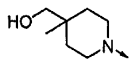
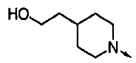
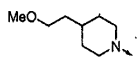
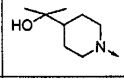
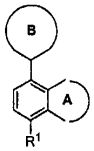
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
70	71			CN
71	72			CN
72	73			CN
73	74			CN
74	75			CN
75	76			CN
76	77			CN
77	78			CN
78	79			CN
79	80			CN

표 6-2.

80	81			CN
	82			CN
81	83			CN
	84			CN

표 7-1.



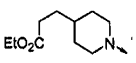
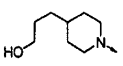
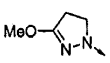
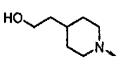
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
82 83	85			CN
83	86			CN
84	87			CN
85	88			CN
86	89			$COCF_3$
87	90			$COCH_3$
88	91			CN
89	92			CN
	93			CN
90	94			CN

표 7-2.

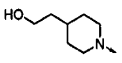
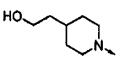
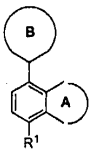
91	95			CN
92	96			CN
93	97			CN
94	98			CN

표 8-1.



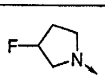
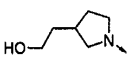
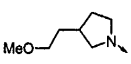
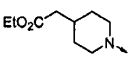
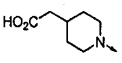
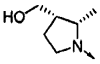
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
95	99			CN
96	100			CN
97	101			CN
98	102			CN
99	103			CN
100	104			CN
101	105			CN
102	106			CN
103	107			CN
104	108			CN

표 8-2.

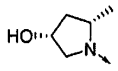
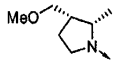
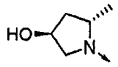
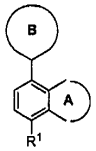
105	109			CN
106	110			CN
107	111			CN
108	112			CN

표 9-1.



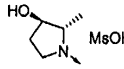
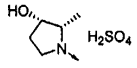
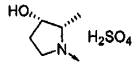
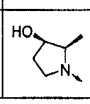
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
109	113			CN
110	114			CN
111	115			CN
112 113	116			CN
114	117			CN
115 116	118			CN
117	119			CN
118	120			CN
119	121			CN
120	122			CN

표 9-2.

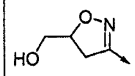
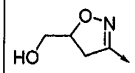
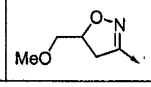
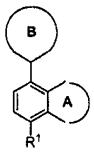
121	123			CN
122	124			Br
123	125			CN
124	126			CN

표 10-1.



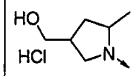
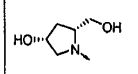
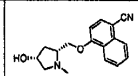
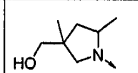
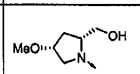
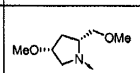
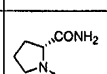
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
125	127			CN
126	128			CN
127	129			CN
128	130			CN
129	131			CN
130	132			CN
131	133			CN
132	134			CN
133	135			CN
134	136			CN

표 10-2.

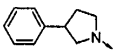
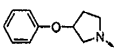
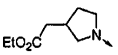
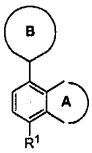
135	137			CN
136	138			CN
137	139			CN
138	140			CN

표 11-1.



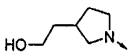
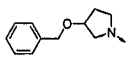
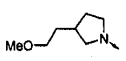
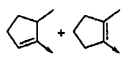
Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
139	141			CN
140	142			CN
141	143			CN
142	144			CN
143	145			CN
144	146			CN
145	147			Br
146	148			CN
147	149			CN
148	150			CN

표 11-2.

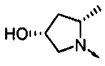
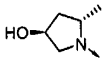
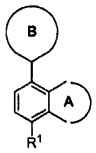
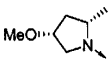
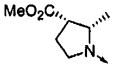
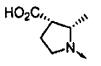
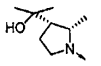
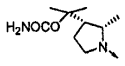
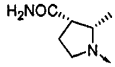
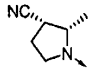
149	151			CN
	152			CN
150	153			CN
151	154			CN

표 12.



Ex.	화합물 No.	A 고리	B 고리	R^1
152	155			CN
153	156			CN
154	157			CN
155	158			CN
156	159			CN
157	160			CN
158	161			CN

실험 실시예 1: AR-결합 억제 시험 (야생형 및 LNCaP 형)

야생형 또는 LNCaP 형 변이체 안드로겐 수용체 (AR) 의 용액에 3 nM 의 방사선 동위원소 표지된 미볼레론 (Mibolerone) 및 100 nM의 화합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 4℃ 에서 3 시간 동안 인큐베이션하고, B (결합) 및 F (비결합) 미볼레론을 덱스트란/차콜 방법으로 분리하였다. B 의 방사능을 측정하여 화합물의 억제 비율을 계산하였다. 결과는 표 13에 있다.

표 13.

화합물 No.	(%)100 nM 에서의 억제 비율 (%)	
	야생형	LNCaP 형
1	88	78
3	97	97
8	92	96
10	112	144
18	96	79
19	75	91
30	105	113
45	105	110
47	116	116
50	91	102
56	80	91
73	95	95
76	102	97
78	92	97
81	104	100
82	85	94
83	95	102
84	88	93
85	95	99
95	92	105
99	98	92
100	97	92
101	93	97
107	95	93
108	99	100
109	98	99
111	93	88
113	97	98
115	93	97
116	99	94
118	96	95
139	95	99
141	96	101
144	103	102
155	95	92
158	134	115
160	110	115
161	113	115

실험 실시예 2: Cos-7 세포를 사용한 리포터 분석 시스템에서의 화합물의 평가

Cos-7 세포를 5,000,000 세포로 150 cm^2 플라스크에서 접종하고, 배양용액 (10% 덱스트란 차콜 (DCC)-소태아혈청 (FBS) 및 2 mM 글루타민을 포함하는 DMEM 배지)에서 24 시간 동안 배양하였다. AR 유전자를 포함하는 벡터 DNA 및 두 개의 PSA 프로모터 영역을 나란히 결찰하여 구축된 안드로겐-반응성 프로모터 하류의 루시퍼라아제 (luciferase) 유전자와 결찰된 벡터 DNA를 리포좀 방법으로 공전달이입하였다. 두 시간 후에 상기 배양 배지를 갈고 3 시간 동안 추가로 배양하였다. 1 μM의 5α-디히드로테스토스테론 또는 100 nM 의 화합물을 첨가하고, 추가로 24 시간 동안 배양하였다. 루시퍼라제 활성을 측정하여 화합물의 유도비율 (%) 을 1 μM의 5α-디히드로테스토스테론이 첨가된 경우의 유도된 루시퍼라제 활성을 100으로 하여 계산하였다. 그 결과는 표 14에 있다.

표 14.

화합물 No.	100 nM 에서의 유도비율(%)
	야생형
1	97
3	119
73	84
76	112
78	78
81	107
82	80
83	90
84	94
85	107
95	112
99	103
100	101
107	113
108	104
109	85
111	89
113	122
115	110
116	99
118	99
139	89
141	85
144	108
155	90
158	91
160	74

실험 실시예 3: 인간 전립선암 세포주에서 PSA 생산 시험

인간 전립선암 세포주 LNCaP-FGC를 96 웰 플레이트에서 5,000 세포/100 ㎕/웰로 접종하였다. 다음 날, 시험 화합물(100 nM 의 최종 농도), 또는 대조군으로서 담체 또는 테스토스테론 (0.35 내지 350 nM 의 최종 농도)을 여기에 첨가하였다. 약물 첨가 3 일 후에 배양 상층액을 수집하였다. 배양 상층액 중의 안드로겐-의존적으로 생산된 PSA (Prostate Specific Antigen, 전립선 특이적 항체) 의 농도를 ELISA로 측정하였다. 시험 화합물에 의한 PSA 생산 촉진 비율을, 담체-첨가 군은 0 및 350 nM 테스토스테론-첨가 군은 100으로 하여 계산하였다. 상기 결과는 표 15에 있다.

표 15.

화합물 No.	100 nM 에서의 PSA 생산 촉진 비율 (%)
3	90
8	71
10	75
19	70
30	100
47	88
50	88
56	96
76	85
78	89
81	98
83	95
85	92
99	83
100	82
101	86
107	95
108	102
109	86
111	70
113	88
115	76
116	84
118	88
139	73
141	87
144	87
155	91
158	81
160	82
161	122

실험 실시예 4: 호르몬-저항성 암세포의 성장속도에 대한 안드로겐 수용체 작용제의 영향

1) 호르몬-저항성 세포주의 확립(LNCaP-hr 및 MDA PCa 2b-hr 세포주)

LNCaP-FGC 및 MDA PCa 2b 세포주를 안드로겐이 없는 배양용액 (LNCaP-FGC의 경우 RPMI1640+ 10% 덱스트란 차콜 (DCC)-소태아혈청 (FBS), MDA PCa 2b의 경우, Ham의 F-12K + 25 ng/ml 콜레라 독소 + 10 ng/ml EGF + 0.005 mM 포스포에탄올 아민 + 100 pg/ml 히드로콜티손 + 45 nM 셀렌산 + 0.005 mg/ml 인슐린 + 20% DCC-FBS)에서 배양하였다. 초기에는 성장이 관찰되지 않지만, 3 내지 8 개월의 연속 배양을 하면 성장을 한다. 상기 세포를 각각, LNCaP-hr 및 MDA PCa 2b-hr로 명명하였다.

2) 호르몬-저항 암세포의 성장비율에 대한 안드로겐 수용체 작용제의 영향

(방법) LNCaP-hr (안드로겐이 없는 배양 용액에서 60 주 동안 배양됨) 세포를 24 웰 플레이트에서 40,000 세포/ml/웰로 접종하였다. 다음 날, 시험 화합물 0.01 내지 10 nmol/L 을 여기에 첨가하였다. 상기 첨가 3일 후에 세포수를 세었다. 나아가, MDA PCa 2b-hr (안드로겐이 없는 배양 용액에서 61 주 동안 배양됨)세포를 40,000 세포/ml/웰로 24 웰 플레이트에 접종하였다. 다음 날, 시험 화합물을 0.01 내지 10 μmol/L 로 여기에 첨가하였다. 상기 첨가 4일 후에 세포수를 세었다.

(결과) 본 발명의 화합물은 LNCaP-hr 및 MDA PCa 2b-hr세포의 성장을 억제하였다.

제형 실시예 1: 류프로렐린 아세테이트를 함유하는 마이크로캡슐

5.8 g의 류프로렐린 아세테이트를 6.7 ml 의 증류수에 용해하였다. 여기에 별도로 용해되고 여과된 폴리락트산 (중량 평균분자량 : 15000) (51.6 g)을 함유하는 디클로로메탄 용액 (138 g) 을 첨가하고 상기 혼합물을 9 분 동안 자동-미니 믹서기(회전수: 약 6000 rpm)로 교반하고 에멀젼화하고, 15℃로 맞추었다. 이 혼합물을 미리 용해되고 여과되어 동일한 온도로 맞추어진 13.5 L의 0.1% 폴리비닐 알콜(PVA) 수용액에 첨가하여 에멀젼화하였다. 에멀젼화를 위해, HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.)를 사용하였으며, 믹서기의 회전수는 약 7,000 rpm이었다. 용매를 약 3 시간 동안 가볍게 교반하면서 이 W/O/W 에멀젼으로부터 제거하였다 (수중 건조법).

수득한 마이크로캡슐을 74 μm의 체에 통과시켜 거친 입자를 걸러내어 여과 또는 원심분리로 제거하였다. 이를 증류수로 세척하고 유리 약물 및 PVA 를 제거하고, 소량의 물로 재분산하였다. 8.7 g 의 D-만니톨을 여기에 용해하고, 상기 혼합물을 체에 거르고 동결 건조하였다. 건조 과정동안 곳이(rack)의 온도를 점차적으로 올리고 상기 마이크로캡슐을 최종적으로 52℃ 에서 69 시간 동안 건조하였다. 상기 마이크로캡슐을 체에 내리고 파쇄하여 마이크로캡슐 분말을 수득하였다. 이 과정에서 15% D-만니톨을 함유하는 58g의 마이크로캡슐 분말을 수득하였다.

제형 실시예 2: 실시예 1의 화합물을 함유하는 주사제

(1) 실시예 1의 화합물 5.0 mg

(2) 염화나트륨 20.0 mg

(3) 증류수로 총 부피 2ml로 맞춤

실시예 1 의 화합물 (5.0 mg) 및 염화나트륨 (20.0 mg)을 증류수에 용해하고, 상기 용액에 물을 첨가하여 총 부피 2ml로 맞춘다. 상기 용액을 여과하고, 멸균 조건하에서 앰풀에 채운다(함량: 2 ml). 상기 앰풀을 멸균하고 밀봉하여 주사용액을 수득한다.

제형 실시예 3: 테스토스테론 함유 정제

(1) 테스토스테론 50 mg

(2) 락토스 34 mg

(3) 옥수수 녹말 10.6 mg

(4) 옥수수 녹말 (반죽 형태) 5 mg

(5) 마그네슘 스테아레이트 0.4 mg

(6) 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘 20 mg

총 120 mg

통상의 방법에 따라, 상기 (1) 내지 (6)을 혼합하여 정제 기계로 정제화하여 정제를 수득하였다.

제형 실시예 4

제형 실시예 1 에서 수득한 제제 및 제형 실시예 2에서 수득한 제제를 합하였다.

제형 실시예 5

제형 실시예 1 에서 수득한 제제 및 제형 실시예 3에서 수득한 제제를 합하였다.

제형 실시예 6

제형 실시예 1 에서 수득한 제제, 제형 실시예 2 에서 수득한 제제 및 제형 실시예 3에서 수득한 제제를 합하였다.

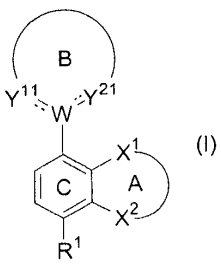
산업상 이용 가능성

본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체 조절자로 (특히 작용제)로서 우수한 활성을 가지며, 안드로겐 투여가 효과적인 성선기능저하증, 남성 갱년기 장애, 골다공증 또는 호르몬-저항성 암(특히 LHRH 유도-저항성 전립선 암)의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(I)

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내며, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 은 임의 치환된 탄소 원자를 나타내며, X^2 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k$ (식 중, k 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 로 표시되는 기를 각각 나타내고, W 는 질소 원자를 나타내거나, 또는 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리인 경우, 식 CR^a (식 중, R^a 는 결합, 수소 원자, 히드록시기 또는 임의 치환된 알콕시기를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내며, Y^{11}은 식 $CR^2R^{3'}$ (식 중, R^2 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{3'}$ 은 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{21} 은 1) W 가 질소 원자인 경우, 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, R^4는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{5'}$ 은 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, m 은 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내며, 2) W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의한 바와 같음) 으로 표시되는 기의 경우, 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같음) 으로 표시되는 기 또는 질소 원자를 각각 나타내고 (다만, Y^{21} 이 질소 원자이고, W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의한 바와 같음) 로 표시되는 기의 경우, CR^a 와 Y^{21} 간의 결합은 이중결합을 나타냄), 고리 B 가 추가적으로 임의 치환된 2 환식의 (bicyclic) 고리인 경우, Y^{11} 중의 CR^2 또는 Y^{21} 중의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B의 일부를 구성할 수 있고, R^1 은 전자 유인성 (electron-withdrawing) 기를 나타내며, 식

은 단일결합 또는 이중결합을 나타낸다] 또는 그의 염으로서, 다만,

1) W 가 질소 원자이고, 고리 B 가 임의 치환된 피페라진 고리인 경우,

2) 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리이고, R^1 이 니트로기 또는 임의 치환된 술파모일기이고, W 가 질소 원자이고, 고리 B 가 옥타히드로[1,2-a]피라진 고리, 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 호모피페라진 고리 또는 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 2,5-디아자비시클로[2,2,1]헵탄 고리인 경우,

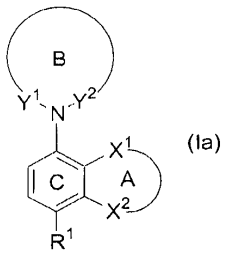
3) 고리 A 가 임의 치환되고 임의 포화된 푸란 고리 또는 피란 고리이고, R^1 이 할로겐 원자이고, W 가 질소 원자이고, 고리 B 가 그 3 위치에서 임의 치환된 아미노기로 치환된 피롤리딘 고리인 경우,

4) W 가 식 CR^a (식 중, 기호는 상기 정의한 바와 같음) 로 표시되는 기이고, 고리 B 가 그 4 위치에서 고리 C 에 결합한 임의 치환된 피페리딘 고리 또는 그 4위치에서 고리 C 와 결합한 임의 치환된 1,2,5,6-테트라히드로피리딘 고리인 경우, 및

5) 1-[4-(1-피페리디닐)-1-나프틸]에탄온, 4-(1-피페리디닐)-1-니트로나프탈렌, 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 및 4-(1-피롤리디닐)-1-니트로나프탈렌을 제외한 화합물 또는 그의 염.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(Ia)

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는추가적으로 임의 치환된 4- 내지 1O-원의 고리를 나타내며, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 은 임의 치환된 탄소 원자를 나타내며, X^2 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k$ (식 중, k 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타내고, Y^1 은 식 CR^2R^3 (식 중, R^2 및 R^3 는 동일 또는 상이하며, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^2 는 식 CR^4R^5 (식 중, R^4 및 R^5 는 동일 또는 상이하고, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원

자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, m 은 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내며, 고리 B 가 추가적으로 임의 치환된 2 환식의 고리인 경우, Y^1 에 있어서의 CR^2 또는 Y^2 에 있어서의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B의 일부를 구성할 수 있고, R^1 는 전자 유인성기를 나타낸다] 로서, 다만,

1) 고리 B 가 임의 치환된 피페라진 고리인 경우,

2) 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리이고, R^1 이 니트로기 또는 임의 치환된 술파모일기이고, 고리 B 가 옥타히드로[1,2-a]피라진 고리, 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 호모피페라진 고리 또는 질소 원자가 알킬기로 임의 치환된 2,5-디아자비시클로[2,2,1]헵탄 고리인 경우,

3) 고리 A 가 임의 치환되고 임의 포화된 푸란 고리 또는 피란 고리이고, R^1 이 할로겐 원자이고, 고리 B 가 그의 위치 3 에서 임의 치환된 아미노기로 치환된 피롤리딘 고리인 경우, 및

4) 1-[4-(1-피페리디닐)-1-나프틸]에탄온, 4-(1-피페리디닐)-1-니트로나프탈렌, 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 및 4-(1-피롤리디닐)-1-니트로나프탈렌을 제외한 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 고리 A 가 임의 치환된 벤젠 고리, 임의 치환된 티오펜 고리 또는 임의 치환된 푸란 고리인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 고리 B 가 임의 치환된 피롤리딘 고리, 임의 치환된 피페리딘 고리, 임의 치환된 모르폴린 고리, 임의 치환된 티오모르폴린 고리, 임의 치환된 피라졸린 고리, 임의 치환된 피라졸리딘 고리, 임의 치환된 이속사졸린 고리, 임의 치환된 시클로펜탄 고리, 임의 치환된 시클로펜텐 고리 또는 임의 치환된 퍼히드로아제핀 고리인 화합물.

청구항 5.

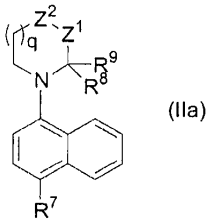
제 1 항에 있어서, R^1 이 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 고리 A 또는 고리 B 상의 R^a, R^2, $R^{3'}$, R^4 및 $R^{5'}$ 를 제외한 치환기가 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 임의 치환된 아미노기, (7) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기, (8) 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (9) 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (10) 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (11) 식 $R^6S(O)_p$ (식 중, R^6 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, p 는 0, 1 또는 2 를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, (12) 옥소기, (13) 히드록시이미노기, (14) 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기 및 (15) 임의 치환된 C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 6 개의 기인 화합물.

청구항 7.

하기 일반식으로 표시되는 화합물:



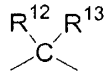
(IIa)

[식 중, R^7 은 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, R^8 및 R^9 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 시아노기,

(3) 니트로기, (4) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (5) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기 또는 (7) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 나타내고, q 는 0, 1 또는 2 를 나타내며, Z^1 은 카르보닐기, 또는 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



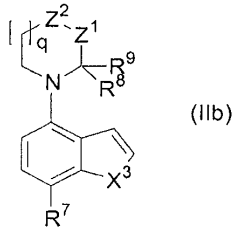
(식 중, R^{10} 및 R^{11} 은 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2)할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C1-6 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타낸다) 로 표시되는 기를 나타내고, Z^2 는 산소 원자, 황 원자, S0, SO_2, 카르보닐기, 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



(식 중, R^{12} 및 R^{13} 은 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기를 각각 나타낸다] 로 표시되는 화합물 또는 그의 염으로서, 다만, 상기 화합물이 1-[4-(1-피페리디닐)-1-나프틸]에탄온, 4-(1-피페리디닐)-1-니트로나프탈렌, 4-(1-피페리디닐)-1-나프토니트릴 및 4-(1-피롤리디닐)-1-니트로나프탈렌인 경우를 제외한 화합물 또는 그의 염.

청구항 8.

하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(IIb)

[식 중, X^3 는 황 원자 또는 산소 원자를 나타내고, R^7 는 시아노기, 니트로기, 할로겐 원자, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고, R^8 및 R^9 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 시아노기, (3) 니트로기, (4) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (5) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기 또는 (7) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 나타내고, q 는 0, 1 또는 2 를 나타내고, Z^1 은 카르보닐기, 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



(식 중, R^{10} 및 R^{11} 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각

나타냄) 로 표시되는 기를 나타내고, Z^2 는 산소 원자, 황 원자, SO, SO_2, 카르보닐기, 히드록시이미노기 또는 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시이미노기로 치환된 탄소 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기, C_{1-4} 알킬렌디옥시기로 치환된 탄소 원자 또는 하기 식:



(식 중, R^{12} 및 R^{13} 는 동일 또는 상이하고 (1) 수소 원자, (2) 할로겐 원자, (3) 시아노기, (4) 니트로기, (5) 히드록시기, (6) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기, (7) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 아실기, (8) 할로겐 원자, 히드록시기 또는 C_{1-6} 알콕시기로 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시기, (9) C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기 또는 (10) 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기를 각각 나타냄) 로 표시되는 기를 각각 나타낸다] 또는 그의 염으로서, 다만, X^3 가 산소 원자이고, R^7 이 할로겐 원자이고, q 가 0 이고, R^8 및 R^9 가 수소 원자이고, Z^1 가 하기 식:



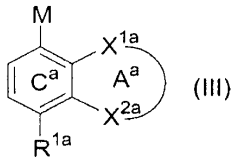
(식 중, R^{10} 및 R^{11} 중 하나가 수소 원자를 나타내고, 다른 하나가 C_{1-6} 알킬기 및/또는 C_{1-6} 아실기로 임의 치환된 아미노기를 나타냄) 으로 표시되는 기이고, Z^2 가 메틸렌기인 경우를 제외한 화합물 또는 그의 염.

청구항 9.

4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-[3-(히드록시메틸)-3-메틸-1-피페리디닐]-1-나프토니트릴, 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-에틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-비닐-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(2-이소프로필-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(3-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-(4-메톡시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴 4-[3-(히드록시메틸)-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-나프토니트릴, 4-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-2-메틸-1-피롤리디닐]-1-나프토니트릴, 1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드, 1-(4-시아노-1-나프틸)-2-메틸피롤리딘-3-카르보니트릴, 4-(2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴, 4-(3-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴, 4-(4-히드록시-2-메틸-1-피롤리디닐)-1-벤조티오펜-7-카르보니트릴 또는 이들의 광학 활성 물질 또는 염.

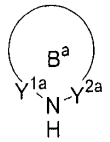
청구항 10.

제 2 항에 따른 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법으로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(III)

[식 중, 고리 A^a 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 C^a 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^{1a} 는 임의 치환된 탄소 원자를 나타내고, X^{2a} 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k{}^a$(식 중, k^a 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 로 표시되는 기를 나타내고, R^{1a} 는 전자 유인성기를 나타내고, M 은 이탈기를 각각 나타낸다] 또는 그의 염과, 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(IV)

[식 중, 고리 B^a 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내고, Y^{1a} 는 식 $CR^{2a}R^{3a}$ (식 중, R^{2a} 및 R^{3a} 는 동일 또는 상이하고, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{2a} 는 식 $CR^{4a}R^{5a}$ (식중, R^{4a} 및 R^{5a} 는 동일 또는 다르고, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임

의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m^a$ (식 중, m^a 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를각각 나타내거나, 또는 고리 B^a 가 추가적으로 임의 치환된 2환식의 고리인 경우, Y^{1a} 에서의 CR^{2a} 또는 Y^{2a} 에서의 CR^{4a} 또는 질소 원자는 고리 B의 일부를 구성할 수 있다] 또는 그의 염을 반응시켜, 원하는 경우, 보호기를 제거하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11.

제 1 항, 제 7 항 또는 제 8 항에 따른 화합물의 프로드러그 (prodrug).

청구항 12.

제 1 항, 제 7 항 또는 제 8 항에 따른 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그를 함유하는 의약.

청구항 13.

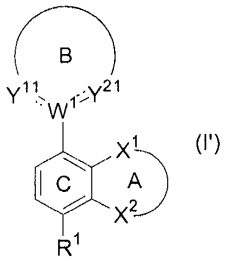
제 12 항에 있어서, 안드로겐 수용체 조절자인 의약.

청구항 14.

제 12 항에 있어서, 안드로겐 수용체 작용제인 의약.

청구항 15.

하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(I')

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내고, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 는 임의 치환된 탄소 원자를 나타내고, X^2 는 임의 치환된 탄소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_k$ (식 중, k 는 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타낸다. W^1 는 질소 원자 또는 식 CR^a (식 중, R^a 는 결합, 수소 원자, 히드록시기 또는 임의 치환된 알콕시기를 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{11} 는 식 $CR^2R^{3'}$ (식 중, R^2 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{3'}$ 는 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{21} 는 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, R^4 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 나타내고, $R^{5'}$ 은 결합, 수소 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 아실기, 임의 에스테르화 또는 아미드화된 카르복실기 또는 임의 치환된 탄화수소기를 각각 나타냄) 으로 표시되는 기, 임의 치환된 질소 원자, 산소 원자 또는 식 $S(O)_m$ (식 중, m 은 0, 1 또는 2 를 나타냄) 으로 표시되는 기를 각각 나타내고, 고리 B 가 추가적으로 임의 치환된 2환식의 고리인 경우, Y^{11} 에 있어서의 CR^2 또는 Y^{21} 에 있어서의 CR^4 또는 질소 원자는 고리 B 의 일부를 구성할 수 있고, R^1 는 전자 유인성기를 나타내며, 식

은 단일결합 또는 이중결합을 나타낸다] 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그를 함유하는 안드로겐 수용체 조절자.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, 안드로겐 수용체 작용제인 조절자.

청구항 17.

제 15 항에 따른 조절자를 함유하는, 성선기능부전 또는 남성 갱년기 장애의 예방 및/또는 치료제.

청구항 18.

제 15 항에 따른 조절자를 함유하는, 골다공증 예방 및/또는 치료제.

청구항 19.

제 15 항에 따른 조절자를 함유하는, 호르몬-저항성 암의 예방 및/또는 치료제.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 상기 호르몬-저항성 암이 LHRH 작용제-저항성 암인 약제.

청구항 21.

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서, 상기 암이 전립선 암인 약제.

청구항 22.

포유 동물에 유효량의 안드로겐 수용체 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬-저항성 암의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 23.

안드로겐 수용체 작용제를 함유하는, 호르몬-저항성 암의 예방 및/또는 치료제.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 안드로겐 수용체 작용제가 비-스테로이드성 화합물인 약제.

청구항 25.

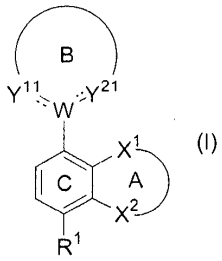
안드로겐 수용체 작용제를 제조하기 위한, 제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 용도.

청구항 26.

암 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한, 제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 염 또는 그의 프로드러그의 용도.

요약

본 발명은 하기 일반식으로 표시되는 화합물:



(I)

[식 중, 고리 A 는 임의 치환된 5- 내지 8-원의 고리를 나타내고, 고리 B 는 추가적으로 임의 치환된 4- 내지 10-원의 고리를 나타내며, 고리 C 는 추가적으로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, X^1 은 탄소 원자를 나타내며, X^2 는 탄소 원자, 산소 원자 등을 나타내고, W는 질소 원자 등을 나타내고, Y^{11}은 식 $CR^2R^{3'}$ (식 중, R^2 는 수소 원자, 시아노기, 니트로기 등을 나타내고, $R^{3'}$ 은 수소 원자, 시아노기, 니트로기 등을 각각 나타냄) 으로 표시되는 기를 나타내고, Y^{21} 은 식 $CR^4R^{5'}$ (식 중, R^4는 수소 원자, 시아노기, 니트로기 등을 나타내고, $R^{5'}$ 은 수소 원자, 시아노기, 니트로기 등을 각각 나타냄) 으로 표시되는 기 등을 나타내며, R^1 은 전자 유인성 (electron-withdrawing) 기를 각각 나타낸다. 하기 식

은 단일결합 또는 이중결합을 나타낸다] 또는 그의 염에 관한 것으로서, 이는 안드로겐 수용체 조절자로서 유용하다.